

# Majaczenie u chorego na nowotwór

## *Delirium in cancer patient*

Paulina Dębowska<sup>1</sup>, Michael Kozłowski<sup>2</sup>, Aneta Słowik<sup>3</sup>, Iwona Filipczak-Bryniarska<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Oddział Medycyny Paliatywnej, Szpital Uniwersytecki w Krakowie, Kraków, Polska

<sup>2</sup>Klinika Leczenia Bólu i Opieki Paliatywnej, Katedra Chorób Wewnętrznych i Gerontologii, Collegium Medicum Uniwersytet Jagielloński, Kraków, Polska

<sup>3</sup>Centrum Onkologiczne, Wojewódzki Szpital im. Zofii z Zamoyskich Tarnowskiej, Tarnobrzeg, Polska

## Streszczenie

Majaczenie jest ostrym zaburzeniem świadomości, powszechnie występującym u chorych w wieku podeszłym, wtórnie do pogorszenia stanu somatycznego. Głównym czynnikiem ryzyka jest otępienie. Majaczenie może być jedynym objawem infekcji, zaburzeń elektrolitowych, efektem farmakoterapii, ale również reakcją na ból czy bodźce hipoksemiczne. U chorych z rozpoznaną chorobą nowotworową zmiennie częściej jest następstwem hiperkalcemii, zmian pierwotnych i wtórnych ośrodkowego układu nerwowego, jak również stosowanej terapii (glikokortykosteroidy, chemioterapia, radioterapia okolic głowy i szyi). Podstawową metodą postępowania w majaczeniu jest identyfikacja i leczenie jego przyczyny. Objawowe postępowanie farmakologiczne powinno być stosowane rzadko i jak najkrócej. Kluczową rolę odgrywa prewencja, która obejmuje między innymi unikanie leków przeciwwskazanych u osób starszych (głównie o działaniu antycholinergicznym) oraz polifarmakoterapii, promowanie prawidłowego rytmu sen-czuwanie, unikanie unieruchomienia, korektę deficytów sensorycznych (niedosłuch, niedowidzenie) oraz odpowiednie nawodnienie.

**Słowa kluczowe:** osoby starsze, nowotwór, majaczenie, opieka paliatywna.

## Abstract

Delirium is an acute disturbance of consciousness usually occurring in elderly patients and secondary to worsening somatic condition. Dementia is the main risk factor. Delirium may be a symptom of infection, electrolyte disturbances, changes in pharmacologic treatment, or as a response to pain or hypoxaemia. In patients with diagnosed neoplastic disease, it is more commonly caused by hypercalcaemia, primary and secondary neoplasms in the CNS, or treatment (glucocorticosteroids, chemotherapy, radiotherapy of the head and neck region). The main management strategy in delirium is the identification and treatment of its causes. Pharmacological interventions should be administered rarely and for as short a time as possible. Prevention plays a critical role and includes avoiding drugs contraindicated in elderly patients (e.g. anticholinergics) and polypharmacy, promoting proper circadian rhythm, avoiding immobilization, correcting sensory deficits (audio and visual impairment), and proper hydration.

**Key words:** elderly patients, neoplasm, delirium, palliative care.

Adres do korespondencji:

lek. Paulina Dębowska, Oddział Medycyny Paliatywnej, Szpital Uniwersytecki w Krakowie, Kraków, Polska, e-mail: [poczta@pdmed.pl](mailto:poczta@pdmed.pl)

## WSTĘP

Majaczenie (*delirium*), nazywane też często ostrą niewydolnością mózgu (*acute brain failure*), jest ostrym zaburzeniem świadomości. Powszechnie występuje w populacji osób w wieku podeszłym będących

w trakcie hospitalizacji. Mimo rosnącej świadomości problemu, nadal jest rzadko rozpoznawane, ponieważ "splątanie" u osoby starszej jest często traktowane jako etap procesu starzenia. Prowadzi to do lekceważenia delirium jako klinicznie ważnego zespołu, który wymaga dokładnego zbadania i interwencji [1].

Szybka identyfikacja majaczenia oraz potencjalnych czynników ryzyka jest kluczowa. Badania przeprowadzone wśród pacjentów z zaawansowanym nowotworem pokazują, że u chorych, którzy nie są w agonii (w ostatnich godzinach życia), 20–50% epizodów majaczenia można odwrócić [2].

## Epidemiologia

Majaczenie występuje u nawet 23% hospitalizowanych. Najczęściej dotyczy chorych po zabiegach chirurgicznych (zwłaszcza kardiochirurgicznych, po złamaniu szyjki kości udowej), po udarach oraz przyjętych na oddziały paliatywny i intensywnej opieki medycznej [3]. Majaczenie rozwija się u 25–50% hospitalizowanych pacjentów z chorobą nowotworową i u niemal 85% chorych z nowotworem w terminalnym stadium choroby [1].

Grupami chorych szczególnie narażonymi na jego występowanie są osoby starsze, z wielochorobowością oraz ze stwierdzanymi wcześniej zaburzeniami funkcji poznawczych [3]. Jednym z głównych czynników predysponujących do pojawienia się majaczenia jest otępienie – osoby z takim rozpoznaniem są obciążone 3–4 razy większym ryzykiem [4]. Zagrożenie otępieniem rośnie z wiekiem.

Zgodnie z danymi z Narodowego Funduszu Zdrowia nawet 72% pacjentów objętych świadczeniami w zakresie opieki paliatywnej i hospicyjnej stanowią osoby w wieku powyżej 65. r.ż. [5]. W ogólnopolskim badaniu stanu zdrowia starszych Polaków – PolSenior2, przeprowadzonym w Polsce w latach 2018–2019, podejrzenie otępienia postawiono łącznie u 12,2% seniorów w wieku 60–64 lata, u 22,5% w wieku 80–84 lata oraz u 54,8% w wieku 90 i więcej lat [6].

W związku z rosnącym zapotrzebowaniem na leczenie wspierające u chorych na nieuleczalne choroby, w tym nowotwory, jak również z wciąż rosnącym odsetkiem osób w wieku podeszłym, odwracalne zaburzenia zachowania i majaczenie wymagają różnicowania delirium w terminalnej fazie choroby nowotworowej przez lekarzy medycyny paliatywnej.

## Definicja

Majaczenie według *Klasyfikacji zaburzeń psychicznych i zaburzeń zachowania w ICD-10. Opisy kliniczne i wskazówki diagnostyczne* pod redakcją S. Pużyńskiego to zespół o różnorodnej etiologii, charakteryzujący się równolegle występującymi zaburzeniami świadomości i uwagi, spostrzegania, myślenia, pamięci, aktywności psychoruchowej, emocji i rytmu sen-czuwanie.

## Obraz kliniczny majaczenia

Na podstawie obrazu klinicznego wyróżniamy trzy postacie majaczenia:

- hiperaktywne – dominuje pobudzenie psychoruchowe, niepokój oraz zachowania agresywne;
- hipoaktywne – najczęściej jest nierozpoznawane. Na pierwszy plan wysuwają się ospałość, spowolnienie, wycofanie (może wystąpić w strachu przed halucynacjami), objawy ogólnej dezorientacji i pogorszenie kontaktu;
- mieszane – występuje najczęściej. Charakteryzuje się naprzemiennym przechodzeniem majaczenia hiperaktywnego do hipoaktywnego w czasie 24 godzin.

Najczęściej rozpoznawane jest delirium hiperaktywne. Postać hipoaktywna bywa niedostrzegana, ponieważ zmniejszona aktywność jest często niezauważana lub błędnie przypisywana zmęczeniu, starości, senności. Może też być mylona z „dobrym” i „cichym” pacjentem, bez zaburzeń poznawczych. „Ciche” prezentacje objawów gorzej rokują [1]. Delirium hipoaktywne jest jednak równie przykrym doświadczeniem, jak postać hiperaktywna – głównie ze względu na halucynacje i urojenia [7].

Warto dodać, że postać hipoaktywna częściej stwierdzana jest u osób starszych i kobiet oraz przy współistniejącej demencji. Częściej też koreluje z ogólnoustrojową infekcją, wewnątrzczaszkowym procesem rozrostowym oraz zdarzeniami mózgowo-naczyniowymi. Postać mieszana częściej jest następstwem zatrucia lekami i zaburzeniami metabolicznymi, a hiperaktywna odstawienia leków lub zaburzeniami ogólnoustrojowymi (np. po zabiegu chirurgicznym, radioterapii, rzadszymi przyczynami są hipotermia czy udar cieplny) [8].

Z praktycznego punktu widzenia obraz kliniczny obejmuje najczęściej zaburzenia:

- orientacji w czasie i w otoczeniu (błądzenie, błędne rozpoznawanie) – chory powtarza, że chce iść do domu,
- uwagi – w trakcie rozmowy pacjent przeskakuje z tematu na temat, podaje nieistotne informacje, rozprasza się,
- pamięci (zwłaszcza świeżej – mimo wielokrotnego powtarzania informacji),
- toku myślenia – spowolnienie, dezorganizacja,
- treści myślenia – urojenia (charakterystyczne wypowiedzi: „szpital to więzienie”, poczucie bycia atakowanym),
- spostrzegania (iluzje i omamy – często dla pacjenta przerażające),
- emocjonalne – lęk, niepokój, dysforia.

Bardzo charakterystyczne dla tego stanu są wahania stanu świadomości (fluktuacje w ciągu dnia, różnice między dniem a nocą – zwykle pobudzenie nasila się w nocy, a w ciągu dnia występuje nad-

mierna senność) oraz brak poczucia krytycyzmu choroby.

## ROZPOZNANIE

Kryteria diagnostyczne zaburzeń psychicznych (*diagnostic and statistical manual of mental disorders – DSM-5*) obejmują następujące punkty:

- A. Zaburzenia uwagi – zmniejszona zdolność do kierowania uwagi, skupienia, podtrzymywania oraz przetrzutności, czemu towarzyszy zmniejszona zdolność rozpoznania otoczenia.
- B. Krótki czas rozwoju zaburzenia (zwykle godziny, dni) – charakteryzuje się zmianą wyjściowej uwagi oraz świadomości, ma tendencję do fluktuacji nasilenia w ciągu dnia.
- C. Współwystępowanie zaburzeń poznawczych – pamięci, dezorientacja, zaburzenia językowe, wzrokowo-przestrzenne oraz postrzegania.
- D. Niemożność wyjaśnienia zaburzeń wymienionych w punktach A. i C. przez występującą wcześniej, rozpoznaną lub postępującą chorobą neurodegeneracyjną, a także nie występują w kontekście znacznego zmniejszonego poziomu świadomości, jak śpiączka (ilościowe zaburzenie świadomości).
- E. Obecność dowodów wynikających z wywiadu, badania fizykalnego lub badań laboratoryjnych, które potwierdzają, że zaburzenie jest bezpośrednią psychologiczną konsekwencją innego medycznego schorzenia, zatrucia lub zespołu odstawiennego (substancji uzależniających lub leków), lub też ekspozycji na toksyny, jak również ze współwystępujących przyczyn [9].

## Narzędzia diagnostyczne

W rozpoznawaniu delirium posiłkujemy się kryteriami DSM-5 czy ICD-10, jednak w codziennej ocenie przesiewowej warto używać specjalnie zaprojektowanych narzędzi diagnostycznych. Wśród licznych skal służących do wykrywania majaczenia najpopularniejszymi są: CAM (*Confusion Assessment Method*), 4AT (*4 As Test*), DOS (*Delirium Observation Screening Scale*). Skala CAM wymaga przeszkolenia, a jej wykonanie zajmuje około 8–10 minut. Skala DOS jest zaprojektowana dla personelu pielęgniarstwa – wykorzystywana jest do sporządzenia oceny na koniec zmiany pielęgniarstwa (diagnostyka zajmuje około 2–3 minuty). Diagnostyka za pomocą skali 4AT zajmuje około 1–2 minuty i nie wymaga wcześniejszego przygotowania przeprowadzającego test [1]. Skala 4AT jest coraz bardziej popularna, charakteryzuje się dużą większą czułością i wypiera powszechnie stosowaną skalę CAM [10]. Skala 4AT dostępna jest w języku

polskim na stronie <https://www.the4at.com/4at-polskie> (ryc. 1).

## Diagnostyka różnicowa

Najczęstszym problemem w diagnostyce różnicowej majaczenia u osób starszych jest rozdzielenie objawów majaczenia od otępienia (według nomenklatury ICD-11 oraz DSM-5, ciężkiego zaburzenia neuropoznawczego). Klinicysta powinien ustalić, czy pacjent cierpi z powodu delirium, majaczenia nałożonego na występujące wcześniej otępienie, np. w chorobie Alzheimera, czy też otępienia bez delirium. Tradycyjnie rozróżnienie opiera się na stwierdzeniu nagłego wystąpienia objawów oraz przebiegu w czasie. Jest to wyjątkowo trudne u osób starszych chorujących na otępienie, które dotychczas nie było rozpoznane, jak również u chorych, u których wystąpiło pogorszenie funkcji poznawczych po epizodzie delirium. Jeśli majaczenie i otępienie współistnieją, postępowanie powinno być nakierowane na majaczenie [9, 10].

Diagnostyka różnicowa obejmuje także zaburzenia psychiczne oraz afektywne z cechami psychozy. Delirium, w którym występują halucynacje, urojenia, zaburzenia językowe oraz pobudzenie, powinno być różnicowane od ostrych i przemijających zaburzeń psychiatrycznych, schizofrenii, zaburzeń schizoafektywnych, jak również manii i epizodów dużej depresji z cechami psychiatrycznymi. Delirium z obserwowanym lękiem, objawami dysocjacji, takimi jak depersonalizacja, powinno być różnicowane z ostrą reakcją na stres (poprzedzoną zwykle traumatycznym wydarzeniem). Pod uwagę należy również wziąć symulowanie [9].

W praktyce każda ostra zmiana stanu psychicznego powinna być traktowana jako możliwe delirium, dopóki nie zostanie ustalona inna przyczyna (np. po pogłębieniu wywiadu obiektywnego, uzyskaniu dostępu do historii leczenia psychiatrycznego) [11].

## PATOFIZJOLOGIA

Delirium jest stanem o wieloczynnikowej etiologii. Prawdopodobnie różne fenotypy majaczenia odpowiadają różnym czynnikom patofizjologicznym oraz wiążą się z odmiennym rokowaniem, co nadal jest to przedmiotem zainteresowania badaczy na świecie [3, 12].

Niektóre formy majaczenia, np. wywołane przez włączenie lub nagłe odstawienie niektórych leków, mogą być czynnikiem spustowym neurochemicznego zaburzenia równowagi wystarczającym, by wywołać epizod delirium odwracalny po ustąpieniu bodźca. Czynniki, które powodują reakcję zapalną

# 4AT

Imię i nazwisko pacjenta:

Data urodzenia:

PESEL: \_\_\_\_\_

Test oceniający majaczenie  
i zaburzenia poznawcze

Data:

Godzina badania:

Imię i nazwisko osoby wykonującej test:

zaznacz kółkiem

## [1] CZUJNOŚĆ

Dotyczy obserwacji pacjentów, którzy mogą być senni (np. trudni do obudzenia i / lub senni podczas oceny) lub pobudzeni / nadpobudliwi. Jeśli pacjent śpi, należy podjąć próbę obudzenia go mową lub delikatnym dotknięciem ramienia. Prosimy pacjenta o podanie nazwiska i adresu, aby móc dokonać oceny

Prawidłowy (w pełni czujny, ale nie pobudzony podczas badania)	0
Łagodna senność przez < 10 sekund po przebudzeniu, następnie prawidłowy	0
Wyraźnie nieprawidłowa reakcja słowna	4

## [2] AMT4

Wiek, data urodzenia, miejsce (nazwa szpitala lub budynku), obecny rok

Bez błędów	0
1 błąd	1
2 lub więcej błędów/nieemożliwe do zbadania	2

## [3] UWAGA

Prosimy pacjenta o wymienienie nazw miesięcy roku w odwrotnej kolejności, zaczynając od grudnia do stycznia. Aby pomóc w początkowym zrozumieniu, dozwolona jest jedna odpowiedź miesiąca przed grudniem

Wymienia poprawnie 7 miesięcy lub więcej	0
Zaczyna, ale wymienia poprawnie < 7 miesięcy/odmawia rozpoczęcia	1
Nie rozpoczyna wymieniania miesięcy ze względu na ogólny stan, senność lub zaburzenia uwagi	2

## [4] NAGŁE ZMIANY lub ZMIENNY PRZEBIEG

Oceniamy obecność nagłej zmiany lub zmienność w czasie zaburzeń stanu świadomości w zakresie czuwania, funkcji poznawczych lub postrzegania (np. paranoja, halucynoza, które po raz pierwszy pojawiły się w ciągu ostatnich 2 tygodni i wciąż są widoczne w ciągu ostatnich 24 godzin)

Nie	0
Tak	4

**4 lub więcej:** możliwe majaczenie +/- zaburzenia poznawcze

**1-3:** możliwe zaburzenia poznawcze

**0:** majaczenie lub ciężkie zaburzenia poznawcze mało prawdopodobne  
(ale majaczenie ciągle jest możliwe jeśli informacje są niepełne)

**4AT WYNIK**

UWAGI WYTYCZNE Wersja 1.0. Informacje i pobieranie: [www.the4AT.com](http://www.the4AT.com)

4AT jest narzędziem przesiewowym przeznaczonym do szybkiej wstępnej oceny majaczenia i zaburzeń poznawczych. Wynik 4 lub więcej sugeruje majaczenie, ale nie jest jednoznaczny z diagnozą; do postawienia diagnozy może być wymagana bardziej szczegółowa ocena stanu psychicznego. Wynik 1-3 sugeruje pogorszenie funkcji poznawczych i wymagane jest przeprowadzenie bardziej szczegółowych testów poznawczych oraz zebranie dokładnego wywiadu o dotychczasowym przebiegu zaburzeń. Wynik 0 nie wyklucza definitywnie majaczenia lub zaburzeń poznawczych; w zależności od kontekstu klinicznego mogą być wymagane bardziej szczegółowe badania. W punktach 1)-3)- ocena jest dokonywana jedynie na podstawie obserwacji pacjenta w momencie badania. Punkt 4) wymaga informacji z jednego lub więcej źródeł, np. twojej własnej wiedzy na temat pacjenta oraz wiedzy innych osób spośród personelu, które go znają (np. pielęgniarki oddziałowe, opiekun medyczny), na podstawie informacji od lekarza rodzinnego, dostępnej dokumentacji medycznej. Osoba wykonująca badanie powinna wziąć pod uwagę trudności w komunikacji (upośledzenie słuchu, dysfagia, bariera językowa) podczas przeprowadzania testu i interpretacji wyniku. Czujność: Zmieniony poziom czujności / stanu świadomości najprawdopodobniej wskazuje na wystąpienie majaczenia w środowisku szpitalnym. Jeśli podczas badania przy łóżku pacjent wykazuje znacznie zmieniony poziom czujności / stanu świadomości, ocen - 4. AMT4: wynik można wyodrębnić z testu AMT10, jeśli ten ostatni zostanie wykonany bezpośrednio przed 4AT. Wystąpienie nagłej zmiany czujności lub zmiennej przebieg (stanu świadomości): może wystąpić bez związku z majaczeniem w niektórych przypadkach ośpienia, ale zwykle wskazuje na majaczenie. Pomocne w wywołaniu halucynacji i / lub myśli paranoidalnych jest zadanie pytania pacjentowi, np: „Czy jest Pan/Pani zaniepokojony/-a czymś, co się tutaj dzieje?”; „Czy czuje się Pan/Pani przerażony/-a, przestraszony/-a przez kogoś lub coś?”; „Czy słyszał/-a lub widział/-a Pan/Pani coś niezwykłego?”

Religa D, Krupa S, Piątek I, Pyrkosz-Cifonelli E, Ozga D. (2020) 4AT Polish version 1.0.  
© 2011-2014 MacLulich, Ryan, Cash

lub uszkodzenie mózgu na podłożu hipoksji są częściej przyczyną długoterminowych konsekwencji [3].

Kluczem do patofizjologii majaczenia jest nakładanie się predyspozycji oraz ostrego stresora. Predyspozycję stanowi postępujące wraz z wiekiem upośledzenie połączeń w mózgu w następstwie zmniejszenia ilości neuronów noradrenergicznych oraz cholinergicznym. Ponadto mikroglej oraz astrocyty reagują nadmierną, nieadekwatną reakcją zapalną, prowadząc do dalszej neurodegeneracji [3, 4, 13].

Bezpośrednim stresorem wpływającym na wrażliwy ośrodkowy układ nerwowy (OUN) może być hipoglikemia, niedotlenienie, hiperkapnia, odwodnienie, hiponatremia, efekt działania leków, niedokrwienie bądź uraz [1].

## ETIOLOGIA

Czynniki wpływające na wystąpienie delirium najłatwiej podzielić na predysponujące i wyzwalające. Im większą ilością czynników predysponujących obciążony jest pacjent, tym bardziej „błaha” wydawać by się mogło przyczyna może wywołać majaczenie [4]. W przypadku osoby młodej, która nie jest wyniszczona chorobą i nie przyjmuje dużej ilości leków, taką przyczyną może być ciężkie zapalenie płuc powikłane niewydolnością oddechową z następczą wentylacją mechaniczną. Dla osoby starszej, kruchej, z zaburzeniami funkcji poznawczych, z niewydolnością nerek czy serca, taką przyczyną może być już jedna tabletką paracetamolu z difenhydraminą, dostępna w aptekach bez recepty [14]. Zazwyczaj etiologia majaczenia jest złożona, a każdy epizod można tłumaczyć nakładaniem się kilku przyczyn, zwykle przynajmniej dwóch albo trzech [8]. Wśród chorych objętych opieką paliatywną majaczenia doświadczają częściej osoby z nowotworami pierwotnymi i wtórnymi OUN oraz pacjenci z nowotworem płuca [15].

Do czynników zarówno predysponujących, jak i wyzwalających majaczenie zaliczamy [10, 12, 16]:

- niedotlenienie i zaburzenia perfuzji – bodźce hipoksemiczne (zawał serca, zatorowość płucna, udar mózgu), jak również inne prowadzące do niskiej oksigenacji (niewydolność serca lub oddechowa, anemia),
- leki – przyjmowane lub odstawione,
- infekcje,
- zatrzymanie moczu (*cystocerebral syndrome*),
- zaparcie,
- cewnik do pęcherza założony na stałe (zwiększone ryzyko infekcji, niepokój wywołany „uczuciem przeszkody”, „jednopunktowe pasy”),
- odwodnienie i zmniejszenie objętości wewnątrz-naczyniowej (stosunek azotu mocznika do kreatyniny > 17 : 1 związany jest z majaczeniem),

- zaburzenia metaboliczne – hiperkalcemia, hipokaliemia, hiponatremia, hipernatremia, hiperamoniemia; hipomagnezemia jako powikłanie chemioterapii (cisplatyna, cetuksymab) [2],
- zaburzenia snu (deprywacja snu, zaburzenia rytmu sen-czuwanie, bezdech senny),
- zaburzenia endokrynologiczne – hipotyreoza, tyreotoksykoza, nadczynność lub niewydolność nadnerczy, hiperglikemia i hipoglikemia,
- unieruchomienie (stosowanie pasów, stałych wlewów, cewników do pęcherza, czy też opatrunków gipsowych) oraz brak aktywności (w badaniach wczesna mobilizacja zmniejsza częstość i czas trwania majaczenia),
- niekontrolowany ból (należy jednak uważać, by nie stosować nadmiernej ilości opioidów, zakładając, że pacjent odczuwa ból) [17],
- urazy lub choroby OUN (np. krwiak podtwardówkowy, krwawienie wewnątrzczaszkowe, uraz głowy, udar, guz mózgu, wirusowe zapalenie mózgu lub opon mózgowo-rdzeniowych, napad drgawkowy).

Wśród czynników predysponujących do wystąpienia majaczenia wyróżniamy:

- zaburzenia widzenia lub słuchu,
- zmiany naczyniowe lub zmniejszenie objętości mózgu w MRI/TK,
- zaburzenia psychiatryczne (lęk, depresja, schizofrenia, choroba afektywna dwubiegunowa),
- wenflony, cewniki, elektrody do stałego monitorowania (podobnie do pasów, wszystko co przeszkadza pacjentowi oraz zmniejsza jego mobilność, może być czynnikiem predysponującym),
- zespół kruchości,
- niedożywienie – czynnik predysponujący, potencjalnie związany z działaniami niepożądanymi leków (wiązananie z białkami),
- jaskrawe oświetlenie, hałas (chory z majaczeniem może błędnie odbierać nadmierne obciążenie bodźcami) [10, 12, 16].

## ATYPOWE PRZEBIEGI INFEKCJI U OSÓB STARSZYCH

U osób starszych często nie obserwujemy klasycznych objawów infekcji. Zmiany w stanie psychicznym, spadek masy ciała, zmęczenie, upadki, zawroty głowy i pogorszenie funkcjonalne mogą być najwcześniejszą lub nawet jedyną manifestacją zakażenia w tej grupie osób [18].

U osoby starszej izolowane delirium może być jedynym objawem zapalenia płuc. W codziennej praktyce zdarza się, że zmiany osłuchowe nie występują, są zbyt dyskretne lub też utrudniona jest współpraca z pacjentem, co uniemożliwia ich zarejestrowanie. Ponadto we wczesnym okresie kaszel

**Tabela 1.** Inne leki związane z występowaniem zaburzeń świadomości u osób starszych [2, 34, 36]

Grupa leków	Uwagi
Opioidy	Większe ryzyko: petydyna, kodeina, fentanyl, morfina, tramadol Mniejsze ryzyko: oksykodon, buprenorfina
Digoksyna	Ostre stany splątania nawet przy stężeniach terapeutycznych
Antybiotyki (fluorochinolony, makrolidy)	Pomimo ryzyka wystąpienia zaburzeń świadomości infekcje powinny być leczone według aktualnych wytycznych
Teofilina	Ryzyko pobudzenia, lęku, zaburzeń zachowania w POChP, wskazana jedynie, gdy leki wziewne są niedostępne
Glikokortykosteroidy	Zaburzenia świadomości powiązane również z zaburzeniami nastroju, snu, psychozą (początek objawów zwykle nagły, w 1.–2. tygodniu od rozpoczęcia terapii)
Chemioterapeutyki (5-fluorouracyl, asparaginaza, bortezomib, ifosfamid, winkrystyna, a także kapecytabina, topotekan)	

oraz gorączka nie są obecne u 30–40% starszych pacjentów [19].

Zaburzenia świadomości są również powszechnym objawem infekcji dróg moczowych oraz uro-sepsy [18]. Nie należy wykluczać infekcji na podstawie braku typowych objawów (np. gorączki lub leukocytozy). U 40% osób z poważną infekcją nie wzrasta temperatura [20]. Powszechnie stosowane przeciwbólowo leki antypiretyczne (paracetamol, metamizol oraz niesteroidowe leki przeciwzapalne) mogą również skutecznie maskować ten objaw.

Majaczenie jest również częstą manifestacją infekcji COVID-19 u osób starszych [21].

## DELIRIUM ZWIĄZANE Z DZIAŁANIEM LEKÓW

Stosowanie leków takich, jak opioidy, glikokortykosteroidy, benzodiazepiny, niebenzodiazepinowe leki nasenne z grupy „z” – zolpidem, zaleplon, zopiklon, oraz leków antycholinergicznym stanowi ryzyko wystąpienia delirium u osób starszych oraz chorych terminalnie [16, 22–26].

Benzodiazepiny mogą nie tylko wywoływać, przedłużać, ale także pogłębiać majaczenie [1, 3, 16, 27]. Wywołują również reakcje paradoksalne [28–30], tzw. odhamowanie podobne do reakcji po wypiciu alkoholu. Na paradoksalne działanie benzodiazepin szczególnie narażone są osoby z zaburzeniami neurologicznymi, z chorobami neurodegeneracyjnymi OUN, starsze i bardzo młode, jak również obciążone wywiadem w kierunku zachowań agresywnych oraz zaburzeń kontroli impulsów. Sugeruje się, że działanie anksjolityczne i amnestyczne benzodiazepin jest wynikiem utraty kontroli, regulacji zachowania społecznego, jak również działanie nasenne i amnestyczne zmniejsza umiejętność koncentrowania się na zewnętrznych sygnałach społecznych, które są odpowiedzialne za stosowne zachowanie [29].

Wyjątkiem jest majaczenie na tle odstawienia alkoholu lub benzodiazepin [25, 26, 31, 32]. W takim

przypadku można rozważyć zastosowanie benzodiazepin, które nie posiadają aktywnych metabolitów, np. lorazepam (1–2 mg po/im/iv co 4 godziny) lub oksazepam (30–60 mg po co 4 godziny pierwszego dnia, z redukcją dawki o 50% w drugim i trzecim dniu) [13].

Benzodiazepiny są w majaczeniu również dopuszczalne, gdy naszym celem terapeutycznym nie jest jego ustąpienie ani skrócenie czasu trwania, a sedacja chorego w ostatnich godzinach czy dniach życia (tab. 1) [23, 26, 28].

## Delirium antycholinergiczne

Acetylocholina w OUN bierze udział w procesach pamięci, uwagi, indukcji snu REM oraz regulacji zachowania [33].

Środki o działaniu antycholinergicznym związane są z występowaniem majaczenia, zaburzeń funkcji poznawczych, upadków oraz senności. Dobrą praktyką jest unikanie ich stosowania u osób starszych, zwłaszcza jeśli współwystępują u nich już zaburzenia pamięci [34].

Powszechnie stosowane leki wykazują efekt antycholinergiczny, który potęgowany jest wraz z innymi jednocześnie stosowanymi preparatami i prowadzi do obciążenia antycholinergicznego (*anticholinergic burden*) [35]. Acetylocholina najsilniej hamowana jest przez następujące grupy leków: trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne (amitrypylina, klomipramina, doksepina), leki przeciwpsychotyczne – zwłaszcza pochodne fenotiazyn (lewomepromazyna, chlorpromazyna, promazyna), leki przeciwhistaminowe I generacji (hydroksyzyna, klemastyna, dimenhidrynat, difenhydramina), leki stosowane w nietrzymaniu moczu (oksybutynina, tolterodyna), tyzaniidyna. Porównanie leków pod względem potencjału cholinolitycznego możliwe jest na podstawie dostępnych w internecie baz, np. <https://www.medicheck.com/> [34].

## Opioidy

Objawy toksyczności opioidów mogą być obserwowane w sytuacji zmieniającego się stanu klinicznego pacjenta. Wraz z narastaniem wyniszczenia, gromadzeniem się wolnego płynu w jamach ciała, zastosowaniem kolejnych leków mogących wchodzić w interakcje lekowe oraz u pacjentów starszych z tendencją do dehydratacji istnieje ryzyko pojawienia się wahania poziomów stosowanych leków. W razie pojawienia się objawów neurotoksyczności stosowanego opioidu warto podjąć próbę jego rotacji oraz redukcji dawki [2].

## Opioidy a niewydolność nerek

Wśród opioidów preferowanych w końcowym stadium niewydolności nerek wyróżniamy buprenorfinę, fentanyl oraz metadon. Można rozważyć z dużą ostrożnością zastosowanie oksykodonu (w zmniejszonych dawkach początkowych i z wydłużeniem odstępów między kolejnymi podaniami). Opioidy, których należy unikać, to morfina oraz tramadol. W końcowym stadium niewydolności nerek osoczowy czas półtrwania metabolitu morfiny, który odpowiada za neurotoksyczność, wzrasta z 2,5 do nawet 50 godzin.

W ocenie wydolności nerek istotny jest nie tylko bezwzględny poziom eGFR, ale również porównanie wyjściowego poziomu kreatyniny. U niektórych chorych parametr ten może być bardzo niski (np. u pacjentów > 75. r.ż., niedożywionych, po amputacjach, z chorobami z towarzyszącym zanikiem mięśni). Wówczas wzrost poziomu kreatyniny pomimo wyniku zawartego w zakresie „normy” – będzie świadczyć o pogorszeniu funkcji nerek. Wraz z narastaniem niewydolności nerek w ostatnich tygodniach życia zwiększa się ryzyko akumulacji leków, co może odpowiadać za zaburzenia świadomości. Stąd należy zadbać o odpowiednie nawodnienie, dostosowywanie dawek leków, a w ostateczności dokonać rotacji opioidu, np. na fentanyl w stałym wlewie [28].

## DIAGNOSTYKA PRZYCZYN

### Badanie fizykalne

W pierwszej kolejności należy dokonać pomiaru parametrów życiowych (ciśnienie tętnicze krwi, częstość akcji serca, temperatura ciała, saturacja, poziom glikemii). Pełne badanie fizykalne powinno zostać przeprowadzone ze szczególnym uwzględnieniem oceny oporu w podbrzuszu (ryzyko retencji moczu), cech odwodnienia w obrębie powłok, śladów urazu, dokładnego badania neurologicznego w poszukiwaniu nowych objawów ogniskowych, jak również badania *per rectum* (zalegające masy kałowe pomi-

mo oddawania niewielkiej ilości stolca lub biegunki „z przelania”). W trakcie badania należy zwrócić szczególną uwagę na behawioralne oznaki bólu [7, 25].

### Wywiad

W poszukiwaniu przyczyny majaczenia kluczy jest wywiad z opiekunami. Wskazane jest uzyskanie takiego wywiadu przy pierwszym kontakcie z rodziną, gdyż – jak pokazuje codzienna praktyka – uzyskanie istotnych informacji bywa niemożliwe w późniejszym okresie. Pytania powinny dotyczyć stanu chorego przed wystąpieniem zaburzeń [25], między innymi wcześniejszych zaburzeń pamięci, zachowania, czasu ich trwania. Istotny jest też opis funkcjonowania pacjenta przed pogorszeniem stanu ogólnego. Warto wspomnieć się skalami oceny: podstawowych czynności życia codziennego (*activities of daily living* – ADL) i oceny złożonych czynności życia codziennego (*instrumental activities of daily living* – IADL), obie opisane są w Internecie). Kluczową jest informacja o zmianach w stosowaniu farmakoterapii w okresie poprzedzającym wystąpienie zaburzeń: nowo włączone preparaty, w tym bez recepty (*over the counter* – OTC), zwiększone dawkowanie leków przyjmowanych przewlekle, nagle odstawienie leku przyjmowanego przewlekle – zwłaszcza wpływającego na OUN (np. przeciwdepresyjnego, przeciwpsychotycznego, benzodiazepin, przeciwpadaczkowego, opioidu, itp.), jak również niezamierzone przerwy w przyjmowaniu takich leków, wynikające z trudności w połykaniu lub braku stałej opieki nad chorym zależnym od osób trzecich.

Leki o długim półokresie trwania ( $T_{1/2}$ ) mogą powodować objawy odstawienne kilka dni po zaprzestaniu ich przyjmowania (diazepam, klonazepam).

Skrupulatnie przeprowadzony wywiad oraz badanie fizykalne może zawęzić wybór koniecznych badań pomocniczych, jednak nie powinno się z nich rezygnować ze względu na atypowe przebiegi chorób u osób starszych oraz maskowanie objawów przez przyjmowane przewlekle leki. W stanach ostrego katabolizmu, np. po operacji, może nastąpić gwałtowne uwalnianie się leków kumulowanych w tkance tłuszczowej (haloperidol, benzodiazepiny, trazodon) [37].

### Badania dodatkowe

- Badania, których wykonanie należy rozważyć:
- morfologia z rozmazem, CRP (ocena dynamiki wzrostu), stężenia prokalcytoniny (w chorobie nowotworowej zazwyczaj niska mimo wysokiego CRP),
  - badanie ogólne moczu,

- badania biochemiczne (AspAT, AlAT, bilirubina, glukoza, kreatynina, GGTP, poziom elektrolitów – sód, potas, wapń),
- RTG klatki piersiowej (w celu diagnostyki duszności, poszukiwania ogniska infekcji),
- USG lub TK jamy brzusznej (jeśli w badaniu przedmiotowym lub podmiotowym zaobserwujemy nieprawidłowości w obrębie jamy brzusznej lub podejrzewamy uraz, np. po upadku),
- TSH,
- w wybranych przypadkach: EKG, troponiny, obrazowanie OUN, badanie płynu mózgowo-rdzeniowego, EEG, posiewy krwi.

W przypadku niejasnych przyczyn majaczenia można rozważyć wykonanie dodatkowo: badania poziomu fosforanów (jeśli podejrzewamy zespół ponownego odżywienia), gazometrii krwi tętniczej (w celu oceny hiperkapnii u chorych z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc), poziomu kwasu foliowego i witaminy B<sub>12</sub>, poziomu prolaktyny, testu na obecność przeciwciał anti-HIV, diagnostyki w kierunku kiły, porfiryn, EEG oraz badań toksykologicznych (zwłaszcza u młodszych chorych) [1, 14, 16].

Wstępny dobór badań dodatkowych powinien być oparty na przesłankach wynikających z wywiadu oraz badania fizykalnego. Jest on również determinowany wyjściowym stanem funkcjonalnym i biologicznym pacjenta, stopniem zaawansowania choroby nowotworowej, przewidywaną długością życia, jak również wcześniej wyrażanym życzeniem chorego co do pogłębienia diagnostyki lub woli hospitalizacji. Planowanie diagnostyki powinno być rozpatrywane w kontekście zmian, które może ona wnieść w postępowaniu terapeutycznym u danego chorego.

Możliwości wykonywania badań u chorych objętych świadczeniami opieki paliatywnej są zazwyczaj skąpe, a wymienione badania w większości przekraczają możliwości domowej i stacjonarnej opieki paliatywnej. Jeśli lekarz ma przekonanie, że u chorego z ostrymi zaburzeniami świadomości należy pogłębić diagnostykę, powinien skierować pacjenta do izby przyjęć – w pierwszej kolejności do szpitala, w strukturach którego jest oddział neurologii.

Proponowane przez *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* [16] wskazania do poszerzenia diagnostyki o badania obrazowe OUN u osób z majaczeniem obejmują:

- nowe objawy neurologiczne w badaniu fizykalnym,
- brak innych wytłumaczalnych przyczyn zaburzeń świadomości,
- upadki w wywiadzie,
- stan po urazie głowy,
- leczenie przeciwrzepliwe.

Obrazowanie OUN należy rozważyć u osób, u których majaczenie nie ustępuje i nie znaleziono jego jednoznacznej przyczyny lub jeśli stwierdzamy cechy sugerujące pierwotną patologię OUN.

Badanie EEG powinno być wykonywane, jeśli podejrzewamy niedrgawkowy stan padaczkowy. Nie jest to badanie wykonywane rutynowo w diagnostyce majaczenia. Badanie płynu mózgowo-rdzeniowego jako inwazyjne oraz stresujące u chorego z majaczeniem nie powinno być wykonywane rutynowo u wszystkich chorych [16].

Infekcje opon mózgowo-rdzeniowych częściej dotyczą młodych dorosłych niż seniorów. Podobnie zatrucie substancjami psychoaktywnymi jest również częstsze w młodszym wieku. U osób starszych zatrucie jest konsekwencją leków przyjmowanych z przepisu lekarza, a u pacjentów w wieku średnim częściej delirium będzie wynikiem abstynencji od alkoholu.

## POSTĘPOWANIE

Podstawowym działaniem w przypadku delirium jest postępowanie przyczynowe. Aktywne poszukiwanie przyczyn majaczenia, a następnie ich leczenie jest jedynym postępowaniem o udowodnionym działaniu [4].

W ostatnich latach w wielu krajach na świecie wdrożono programy mające na celu niefarmakologiczną profilaktykę oraz leczenie delirium. Jednym z nich jest system HELP (*Hospital Elder Life Program*), mający za zadanie redukcję czynników ryzyka poprzez interwencje takie, jak reorientacja, zajęcia terapeutyczne, zmniejszenie częstości używania oraz redukcja dawek leków wpływających na OUN, wczesna mobilizacja, promocja prawidłowego rytmu sen-czuwanie, zapewnianie odpowiedniego nawodnienia i odżywienia oraz zapewnienie korekcji wzroku i słuchu [38].

## Wielowymiarowe interwencje niefarmakologiczne

Prewencja delirium wymaga edukacji całego personelu – pielęgniarek, opiekunów, fizjoterapeutów. Dotyczy to zarówno interwencji, mających na celu zapobieganie i skrócenie jego czasu trwania, jak również komunikacji z osobą splątana, aby nie doprowadzić do eskalacji nieprawidłowych zachowań i agresji. Ważne, aby do chorego mówić powoli, spokojnie i wyraźnie wypowiadać słowa. Uwagę wędrującego pacjenta można przekierować, spacerując razem z nim. Nie należy konfrontować chorego, negocjować jego spostrzeżeń. Warto poprosić członków rodziny o pomoc, o ile sami nie są niespokojni, bo mogłoby to przynieść skutek odwrotny do zamierzonego [39]. Można też poprosić bliskich pacjenta



o przyniesienie znajomym pacjentowi przedmiotów z domu, np. kocyka, ramki ze zdjęciem.

Wysoką skuteczność w zapobieganiu majaczenia wykazują liczne nefarmakologiczne strategie prewencyjnego postępowania [4, 25, 26].

Ich implementacja w ośrodkach opieki zdrowotnej pozwala na podniesienie jakości świadczonych usług, poprawę satysfakcji pacjentów oraz zmniejszenie kosztów opieki [38].

Do prewencyjnych metod zapobiegających wystąpieniu majaczenia należą [4, 25, 32]:

- reorientacja – celem tej strategii jest zapobieganie dezorientacji chorego, między innymi umieszczenie w salach chorych dużych zegarów, kalendarzy, każdorazowe przedstawianie się członków personelu podchodzącego do chorego oraz przypomnianie pacjentowi miejsca jego pobytu. Należy unikać zmiany sali i oddziałów w trakcie hospitalizacji;
- przyjazne otoczenie – wskazane jest ograniczenie agresywnych bodźców: hałasu, dźwięków aparatury i wyposażenia (głośno działające wózki, pompy infuzyjne i monitory, płytki na korytarzach) oraz redukcja jaskrawego, migającego oświetlenia;
- promowanie prawidłowego rytmu sen-czuwanie – zaleca się, aby unikać nadmiernego oświetlenia w nocy, planowania procedur w godzinach nocnych, drzemek i zasłaniania okien w ciągu dnia, ponadto zwraca się uwagę na aktywizację chorego w ciągu dnia, wyłączenie telewizora oraz zapewnienie spokojnego i cichego otoczenia w godzinach wieczornych. Jeśli w miejscu udzielania świadczeń zdrowotnych występuje hałas w godzinach nocnych, należy zapewnić pacjentom zatycki do uszu;
- niwelowanie deficytów sensorycznych – wskazana jest identyfikacja występującego u pacjenta niedowidzenia oraz niedosłuchu. U starszych chorych warto zadbać o usuwanie woskowiny z kanałów słuchowych. W praktyce należy rozważyć zakup prostych osobistych wzmacniaczy dźwięku dla niedosłyszących pacjentów hospitalizowanych na oddziale (aparaty przypominają stare walkmany ze słuchawkami, ich koszt to około 350 zł) oraz kilka par okularów korekcyjnych o różnych mocach soczewek;
- unikanie unieruchomienia – należy unikać unieruchomienia pacjentów, ponieważ pasy i zaciągnięte barierki pogłębiają poczucie uwięzienia, generując niepokój. Zaleca się zapewnienie w pobliżu łóżka dostępu do sprzętu rehabilitacyjnego umożliwiającego chodzenie (laski, kule, balkoniki). Zaciągnięte barierki w łóżku, założony cewnik oraz stałe podłączenie do pomp infuzyjnych pogłębiają poczucie unieruchomienia. W przypadku potencjalnego ryzyka nagłego opuszczenia w godzinach nocnych łóżka przez pacjenta, np. wyjście do toalety, oraz niemożności natychmiastowego

zareagowania przez personel (opiekun medyczny, pielęgniarka) dostępne są bezprzewodowe maty przyłóżkowe z alarmem dotykowym. Ważne jest też leczenie usprawniające, w tym rehabilitacja przyłóżkowa, mobilizowanie pacjentów do spacerów w asyście fizjoterapeuty;

- nawodnienie – istotne jest wczesne rozpoznawanie odwodnienia, w celu uzupełniania płynów preferowana jest droga doustna. W określonych sytuacjach należy rozważyć nawodnienie pozajelitowe;
- unikanie polifarmakoterapii i niewskazanych preparatów u osób starszych – codzienna kontrola zleceń leków z uwzględnieniem kryteriów Beers'a (*American Geriatrics Society 2019 Updated AGS Beers Criteria® for potentially inappropriate medication use in older adults*) [17] oraz ilości leków psychoaktywnych, dyskusowanie strategii w zespole interdyscyplinarnym;
- kontrola wypróżnień i wczesne wykrywanie zatrzymania moczu – ważna jest edukacja opiekunów i personelu pielęgniarskiego;
- regularna ocena bólu – również u osób, które nie potrafią się już komunikować werbalnie;
- zapewnienie możliwości widywania się z bliskimi.

Warto wspomnieć, że w wielu szpitalach w USA funkcjonuje stanowisko *patient sitter* – osoby, która może przebywać na stałe z pacjentem w formie opieki 1 : 1 (opieka taka jest zlecana przez pielęgniarkę w zależności od czynników ryzyka – upadku, majaczenia, usunięcia wkłucia itp.) [40].

## Postępowanie farmakologiczne

Ważne jest zrozumienie, że zarówno leki, jak i ich dawki z powodzeniem stosowane u chorego w wieku 50 lat, mogą stanowić przyczynę trwałego pogorszenia funkcjonalnego osoby w wieku 80 lat. Osoby starsze są znacznie bardziej wrażliwe na działanie miorelaksacyjne benzodiazepin i gabapentynoidów, jak również na działanie pozapiramidowe leków przeciwpsychotycznych (z wiekiem spada liczba receptorów dopaminergicznych  $D_2$ ). Unieruchomienie w łóżku powoduje u osoby starszej spadek sił i masy mięśniowej o 10–15% w ciągu każdego tygodnia, a niekiedy nawet 5.5% każdego dnia [41].

W konsekwencji chęć farmakologicznego „uspokojenia” chorego może w krótkim czasie prowadzić do nieodwracalnego spadku masy mięśniowej, trwałego unieruchomienia i przedwczesnej zależności osoby w wieku podeszłym – niekoniecznie wynikającej z postępu choroby podstawowej.

Postępowanie farmakologiczne nie jest zalecane w majaczeniu. Jest ono mało efektywne i wiąże się z ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych. Zastosowanie terapii jest dopuszczalne, gdy pacjent zaczyna stanowić bezpośrednie zagrożenie dla

swojego bezpieczeństwa lub osób w jego otoczeniu bądź też nie pozwala na udzielenie sobie pomocy medycznej [16, 25, 26, 42].

Tradycyjnie lekami stosowanymi w leczeniu majaczenia są leki przeciwpsychotyczne. Podważona została jednak teoria hiperdopaminergiczna majaczenia, na której było oparte ich stosowanie. Nie udowodniono skuteczności leków przeciwpsychotycznych w zapobieganiu ani leczeniu majaczenia (skróceniu jego czasu trwania czy też zmniejszeniu śmiertelności). Leki są jednak nadal powszechnie stosowane objawowo w pobudzeniu psychoruchowym oraz w przypadku wystąpienia objawów wytwórczych (myśli urojeniowe, iluzje, omamy) [3, 42]. Farmakoterapii nie należy stosować w majaczeniu hipoaktywnym [25].

Należy wspomnieć, że strategia farmakologiczna objawowego leczenia delirium często prowadzi jedynie do maskowania objawów lub konwersji majaczenia hiperaktywnego w hipoaktywne, z częściowym ustąpieniem objawów i zastępowaniem innymi – nie mniej uciążliwymi dla pacjenta [26, 31, 42].

#### **Podstawowe zasady farmakoterapii majaczenia:**

- leki nasenne i przeciwpsychotyczne należy stosować jak najrzadziej;
- jeżeli zachodzi konieczność terapii, zaleca się stosowanie jednego leku na raz;
- należy miareczkować dawkę stosowanego leku do momentu uzyskania efektu;
- zaleca się stosowanie małych dawek leku, ale częściej, a nie jednorazowo większą dawkę;
- należy przeanalizować, czy dawka leku jest odpowiednia – raz na 24 godziny;
- należy odstawić lek tak szybko, jak tylko przestanie być potrzebny [32].

Najczęściej stosowanymi w tym wskazaniu lekami przeciwpsychotycznymi są [28]:

- haloperidol po/sc/im – 0,5 mg, ewentualne następne podanie po 2 godzinach. Jeśli chory bardzo cierpi psychicznie, zagraża sobie lub innym, należy rozważyć większą dawkę startową (1,5–3 mg), średnia dawka efektywna to 2,5 mg/24 godziny (zakres 0,25–10 mg) – jeśli jest niewystarczająca, należy rozważyć zmianę neuroleptyku;
- kwetiapina – dawka początkowa 12,5–25 mg, dobowa w zakresie 25–150 mg;
- risperidon – 0,25–0,5 mg, dawka dobowa 0,5–2 mg (na polskim rynku lek dostępny jest też w kroplach).

W dotychczasowych badaniach nie wykazano przewagi żadnego z leków przeciwpsychotycznych. Neuroleptyki II generacji (atypowe) rzadziej prowadzą do wystąpienia zaburzeń pozapiramidowych [28]. Neuroleptykiem z wyboru w chorobie Parkinsona jest kwetiapina. Największe ryzyko pozapiramidowych działań niepożądanych występuje w przypadku neuroleptyków I generacji (ostre

dystonie, parkinsonizm, późne dyskinezy – każde z tych działań może prowadzić do zaburzeń połykania, a w konsekwencji zachłyśnięcia). Częstość tych działań niepożądanych wzrasta z wiekiem i jest szczególnie wysoka u osób z nierozpoznanymi dotychczas łagodnymi objawami parkinsonowskimi (są one obserwowane nawet u ponad 40% osób po 85. r.ż.) [43]. Po zastosowaniu haloperidolu obserwowane jest toksyczne działanie metabolitów leku na neurony dopaminergiczne w obrębie substancji czarnej, prowadząc do przewlekłych powikłań, utrzymujących się pomimo odstawienia leku [44].

W Polsce dużą popularność zyskał tiapryd – klasyfikowany zmiennie jako neuroleptyk I i II generacji. Mimo korzystnego profilu (niewielkie ryzyko wchodzenia w interakcje na poziomie wątrobowym, względnie niskie ryzyko wywołania zaburzeń pozapiramidowych, brak aktywności antycholinergicznej), brak silnych dowodów naukowych na jego skuteczność w objawowym leczeniu majaczenia (wyłączając majaczenie alkoholowe – jako lek wspomagający). Brak badań wynika najpewniej z braku dostępności leku w poszczególnych krajach – nie jest zarejestrowany w USA, Wielkiej Brytanii, Australii czy Kanadzie. W Japonii jest rekomendowany w leczeniu majaczenia po udarze, a w trakcie pandemii COVID-19 we Włoszech był stosowany również w leczeniu majaczenia. Brakuje badań porównujących tiapryd z innymi neuroleptykami II generacji w farmakoterapii majaczenia [45]. Ponadto jest stosowany w objawowym leczeniu zaburzeń zachowania z pobudzeniem i agresją u chorych z demencją – dawki zalecane to początkowo 50–100 mg/doba, a maksymalnie 300 mg/doba.

Autorzy niniejszego opracowania stosują tiapryd z dobrym efektem w obu wskazaniach.

*Palliative care formulary 8* wskazuje na możliwość zastosowania wspomagająco w leczeniu objawowym majaczenia: trazodonu (25–200 mg w godzinach wieczornych), kwasu walproinowego (w dawkach normotymicznych) oraz melatoniny (1–2 mg) [28].

W razie bardzo silnego pobudzenia i agresji, gdy chory zagraża otoczeniu, a podanie neuroleptyku nie przyniosło efektu, można rozważyć zastosowanie benzodiazepiny [28, 42]. Należy jednak pamiętać o opisywanym wcześniej efekcie negatywnego wpływu tych leków na stan psychiczny pacjenta, między innymi pogłębieniu splątania (poprzez efekt amnestyczny) – zwłaszcza u osób starszych, przedłużeniu majaczenia, zwiększonego ryzyka upadków, depresji oddechowej, reakcji paradoksalnej (odhamowania, pobudzenia) oraz konwersji majaczenia z formy hiperaktywnej w hipoaktywną. Z tego powodu stosowanie benzodiazepin w majaczeniu jest kontrowersyjne i powinno być ograniczone tylko do przypadków, gdy chory zagraża sobie lub otoczeniu.

Benzodiazepiny, stosowane jako „interwencja kryzysowa”, które są najczęściej opisywane w tym wskazaniu, to:

- lorazepam (preferowany u osób starszych z powodu braku aktywnych metabolitów i niskiego ryzyka interakcji) – w dawkach: 1 mg s.c. lub i.v. (maksymalnie do 2 mg), u chorych zespołem kruchości, starszych lub z POChP, lub u których zastosowano już lek przeciwpsychotyczny – należy zalecać niższe dawki, np. 0.25–0.5 mg s.c./i.v. w razie potrzeby co godzinę;
- midazolam – w dawkach: 2.5 mg s.c. lub i.v. w razie potrzeby co godzinę (maksymalnie do 5 mg), u chorych z zespołem kruchości, starszych lub z POChP, lub u których zastosowano już lek przeciwpsychotyczny – należy zalecać niższe dawki, np. 0.5–1 mg s.c./i.v. w razie potrzeby co godzinę [2].

## Przyszłość farmakoterapii

### Agoniści receptorów $\alpha_2$

Przybywa dowodów na pozytywne działanie agonistów receptorów  $\alpha_2$  – głównie deksmedetomidyny, ale również klonidyny oraz guanfacyny w objawowym leczeniu majaczenia [46]. Najwięcej rekomendacji ma deksmedetomidyna, która jest obecnie stosowana głównie na oddziałach intensywnej terapii w sedacji – liczne badania wskazują na przewagę nie tylko nad midazolamem, ale również propofolem, w redukcji incydentów majaczenia, ich skracania oraz mniejszej ilości działań niepożądanych [27, 47]. Obecnie trwają badania nad postacią doustną leku – małej „błony” umieszczonej pod językiem [48].

### Neuroleptyki III generacji

Do grupy tej częściowo należą agoniści dopaminergiczni i serotonergiczni, antagości serotonergiczni. Coraz częściej stosowanym w Polsce neuroleptykiem jest arypiprazol, który dostępny jest również w formie iniekcji. Aktualne dane pokazują, że w objawowym postępowaniu w majaczeniu jest równie skuteczny, jak neuroleptyki II generacji, jednak przy rzadziej obserwowanych działaniach niepożądanych [2].

W trakcie badań nad pobudzeniem i agresją w otępieniu alzheimerowskim jest breskpiirazol [49].

Pimawanseryna jest lekiem przeciwpsychotycznym nie wykazującym pozapiramidowych działań niepożądanych – nie wykazuje powinowactwa do receptorów  $D_2$  (antagonista serotonergiczny). Jest zalecany w zaburzeniach psychotycznych w przebiegu choroby Parkinsona [30].

## Inne

W literaturze pojawiają się doniesienia o skuteczności w zapobieganiu delirium nowych leków nasennych – suworeksantu (antagonista receptora dla oreksyn) oraz ramelteonu (agonista receptorów dla melatoniny). Z uwagi na ograniczone dane leki te wymagają dalszych badań [50]. Lekiem o innym mechanizmie badanym w tym wskazaniu jest masupirdyna – antagonistą receptora 5-HT<sub>6</sub> [51].

Skuteczność powyższych leków (stosowanych w pobudzeniu i agresji w przebiegu demencji) nie została potwierdzona w objawowym leczeniu majaczenia.

## Prewencja farmakologiczna

Nie udowodniono skuteczności farmakoterapii w prewencji majaczenia [4, 26], tym leków przeciwpsychotycznych (zarówno I, jak i II generacji) [52] oraz inhibitorów acetylocholinesterazy [13].

## DELIRIUM TERMINALNE

Postępowanie wobec chorego „w opiece paliatywnej” zależy od przewidywanego czasu przeżycia. Podejmowane decyzje w przypadku przeżycia szacowanego w miesiącach będą się różniły od postępowania w przypadku pacjenta w ostatnich dniach życia. Inne też będzie postępowanie w zależności od etiologii majaczenia (np. obecność zmiany rozrostowej w obrębie OUN *vs* gorączka towarzysząca infekcji) [42].

Poszukiwanie odwracalnych przyczyn delirium u chorych paliatywnych powinno być jak najmniej inwazyjne i obciążające dla pacjenta. Wybór metod diagnostycznych powinien być uzależniony od stanu chorego i uważnej oceny klinicysty [53].

Pomimo świadomości, że odwrócenie delirium jest mniej prawdopodobnie w ostatnich dniach życia, to niektóre interwencje mogą być korzystne: np. antybiotyki zastosowane w infekcjach o umiarkowanym nasileniu, optymalne leczenie bólu lub rotacja opioidu [39]. Takie postępowanie jest istotne, ponieważ objawy delirium stanowią znaczący stres zarówno dla pacjenta, jak i jego rodziny [54].

U większości chorych delirium rozwija się w ostatnich dniach życia. U chorego umierającego, u którego nie udaje się opanować nasilonych objawów opornego na leczenie majaczenia, wynikającego z nieodwracalnej przyczyny (np. niewydolności wielonarządowej), sedacja jest jedynym możliwym postępowaniem. Przed podjęciem takiej interwencji (wlew midazolamu lub propofolu) zalecanym postępowaniem jest przeprowadzenie rozmowy z pacjentem i jego rodziną w celu wyjaśnienia sensu tej

terapii oraz uzyskania zgody (należy wykorzystać krótkie chwile, kiedy pacjent jest w lepszym kontakcie). Członkowie rodziny powinni być poinformowani, że celem sedacji jest zapewnienie choremu komfortu i optymalnej kontroli objawów, a nie przyspieszenie samej śmierci. Rodzina powinna również uzyskać informację, że sedacja może skutkować przedwczesnym uczuciem straty (bliscy odczuwają, że pacjent jest „zawieszony” pomiędzy życiem a śmiercią) [22, 23].

## PODSUMOWANIE

Problem prognozowanych zmian demograficznych w strukturze społeczeństwa uzasadnia potrzebę większej świadomości i zrozumienia spektrum zaburzeń poznawczych w opiece paliatywnej. W celu poprawy diagnostyki tych zaburzeń oraz ich następstw niezbędne jest podjęcie działań edukacyjnych dla całego personelu [55].

Badania dotyczące leczenia majaczenia w ośrodkach paliatywnych są nieliczne, a te dotychczas opublikowane są niskiej jakości. Z tego powodu warto opierać się na wynikach badań przeprowadzanych w innych populacjach pacjentów (np. na oddziałach intensywnej terapii lub ogólnych) [42].

W zapobieganiu majaczenia strategię niefarmakologiczne są znacznie bardziej skuteczne niż stosowanie farmakoterapii i powinny być wykorzystywane ze względu na brak innych efektywnych metod postępowania [25].

Stosowanie leków w objawowym leczeniu majaczenia często prowadzi do przejścia formy hiperaktywnej w hipoaktywną, a także maskuje objawy delirium, co sprawia, że personel pielęgniarski i opiekunowie postrzegają takiego chorego jako osobę będącą w większym komforcie. Relacje pacjentów, którzy przeżyli tak traumatyczne objawy jak majaczenie hipoaktywne, wskazują jednak, że mogą to być interwencje bardziej nakierowane na komfort rodziny i personelu niż dobrostan samego pacjenta [56]. Te doświadczenia wskazują na fakt, że zarówno zapobieganie, diagnozowanie, jak i leczenie wyjściowej przyczyny majaczenia w celu jego skrócenia nie stoi w sprzeczności z założeniami opieki paliatywnej.

*Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.*

## PIŚMIENNICTWO

- Meagher D, Daly C, Adamis D. Delirium. W: Oxford textbook of neuropsychiatry. Agrawal N (red.). Oxford University Press, New York 2020.
- Bush SH, Lawlor PG, Ryan K i wsp. Delirium in adult cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol 2018; 29: iv143–65.
- Wilson JE, Mart MF, Cunningham C i wsp. Delirium. Nat Rev Dis Primer 2020; 6: 90.
- Fong TG, Inouye SK. The inter-relationship between delirium and dementia: the importance of delirium prevention. Nat Rev Neurol 2022; 18: 579–596.
- Rekomendacja nr 16/2019 z 3 kwietnia 2019 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zmiany technologii medycznej w zakresie definicji opieki paliatywnej i hospicyjnej oraz w zakresie wskazań będących podstawą kwalifikacji do opieki paliatywnej i hospicyjnej. Dostępne: [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2018/083/REK/RP\\_16\\_2019\\_ZTM\\_opieka\\_paliatywna.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/083/REK/RP_16_2019_ZTM_opieka_paliatywna.pdf) (cytowane: 1.11.2022).
- Błędowski P, Grodzicki T, Mossakowska M, Zdrojewski T (red.). PolSenior2 – Badanie poszczególnych obszarów stanu zdrowia osób starszych, w tym jakości życia związanej ze zdrowiem. Gdański Uniwersytet Medyczny, Gdańsk 2021.
- Breitbart W, Gibson C, Tremblay A. The delirium experience: delirium recall and delirium-related distress in hospitalized patients with cancer, their spouses/caregivers, and their nurses. Psychosomatics 2002; 43: 183–194.
- Glynn K, McKenna F, Lally K i wsp. How do delirium motor subtypes differ in phenomenology and contributory aetiology? A cross-sectional, multisite study of liaison psychiatry and palliative care patients. BMJ Open 2021; 11: e041214.
- Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5-TR. American Psychiatric Association Publishing, Washington 2022.
- Young J, Murthy L, Westby M i wsp. Diagnosis, prevention, and management of delirium: summary of NICE guidance. BMJ 2010; 341: c3704–c3704.
- Levenson JL (red.). Delirium. W: The American Psychiatric Association Publishing textbook of psychosomatic medicine and consultation-liaison psychiatry. American Psychiatric Association Publishing, Washington 2019.
- Wingfield SA, Flaherty JH. Delirium in older patients. W: Pathy's principles and practice of geriatric medicine. Sinclair AJ, Morley JE, Vellas B i wsp. (red.). John Wiley & Sons, Hoboken 2022; 769–781. Dostępne: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/9781119484288.ch61> (cytowane: 28.01.2023).
- Bhat RS, Rockwood K. Delirium. W: New Oxford textbook of psychiatry. Geddes JR., Andreasen NC, Goodwin GM (red.). Oxford University Press, New York 2020.
- Mattison MLP. Delirium. Ann Intern Med 2020; 173: ITC49–64.
- Featherstone I, Sheldon T, Johnson M i wsp. Risk factors for delirium in adult patients receiving specialist palliative care: a systematic review and meta-analysis. Palliat Med 2022; 36: 254–267.
- Soiza RL, Myint PK. The Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) 157: guidelines on risk reduction and management of delirium. Med Kaunas Lith 2019; 55: 491.
- By the 2019 American Geriatrics Society Beers Criteria® Update Expert Panel. American Geriatrics Society 2019 Updated AGS Beers Criteria® for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults: 2019 AGS Beers Criteria® Update Expert Panel. J Am Geriatr Soc 2019; 67: 674–694.
- Garcia MB, Rosen S, Koretz B. Presentation of disease in old age. W: Brocklehurst's textbook of geriatric medicine and gerontology. Fillit H, Rockwood K, Young J (red.). Elsevier Inc, Philadelphia 2017.
- Belmin J. Pneumonia. W: Pathy's principles and practice of geriatric medicine. Sinclair AJ, Morley JE, Vellas B i wsp. (red.). John Wiley & Sons, Hoboken 2022; 512–521. Dostępne: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/9781119484288.ch39> (cytowane: 28.01.2023).

20. Hartman L, Tiller R, Wohl DA, van Duin D. Serious infections. W: Reichel's care of the elderly. Busby-Whitehead J, Durso SC, Arenson C i wsp. (red.). Cambridge University Press, Cambridge 2022; 297-309. Dostępne: [https://www.cambridge.org/core/product/identifier/9781108942751%23CN-bp-24/type/book\\_part](https://www.cambridge.org/core/product/identifier/9781108942751%23CN-bp-24/type/book_part) (cytowane: 28.01.2023).
21. Rogers JP, Chesney E, Oliver D i wsp. Psychiatric and neuropsychiatric presentations associated with severe coronavirus infections: a systematic review and meta-analysis with comparison to the COVID-19 pandemic. *Lancet Psychiatry* 2020; 7: 611-627.
22. Alici Y, Breitbart WS. Delirium. W: Textbook of palliative medicine and supportive care. Bruera E (red.). CRC Press, Boca Raton 2021.
23. Agar M, Alici Y, Caraceni A, Breitbart W. Delirium. W: Oxford textbook of palliative medicine. Cherny NI, Fallon M, Kaasa S i wsp. (red.). Oxford University Press, Oxford 2021.
24. Bellelli G, Brathwaite JS, Mazzola P. Delirium: a marker of vulnerability in older people. *Front Aging Neurosci* 2021; 13: 626127.
25. Oh ES, Fong TG, Hsieh TT, Inouye SK. Delirium in older persons: advances in diagnosis and treatment. *JAMA* 2017; 318: 1161-1174.
26. Agar M, Bush SH. Delirium at the end of life. *Med Clin North Am* 2020; 104: 491-501.
27. Devlin JW, Skrobik Y, Gélinas C i wsp. Clinical practice guidelines for the prevention and management of pain, agitation/sedation, delirium, immobility, and sleep disruption in adult patients in the ICU. *Crit Care Med* 2018; 46: e825-873.
28. Wilcock A, Howard P, Charlesworth S (red.). Central nervous system. W: Palliative care formulary. Pharmaceutical Press, London 2022.
29. Depression and anxiety disorders. Benzodiazepines and disinhibition. W: The Maudsley prescribing guidelines in psychiatry. John Wiley & Sons, Hoboken 2021.
30. Cooper JJ, Bonakdarpour B, Ovsiew F. Psychopharmacotherapy in the neuropsychiatric patient. W: Oxford textbook of neuropsychiatry. Agrawal N, Faruqi R, Bodani M (red.). Oxford University Press, Oxford 2020; 465-474. Dostępne: <https://academic.oup.com/book/31766/chapter/265801293> (cytowane: 28.01.2023).
31. Agar MR, Amgarth-Duff I. The dilemma of treating delirium: the conundrum of drug management. *Curr Treat Options Oncol* 2022; 23: 951-960.
32. Delirium. W: The Maudsley prescribing guidelines in psychiatry. John Wiley & Sons, Hoboken 2021.
33. Crepeau AZ. Neuropharmacology. W: Mayo clinic neurology board review. Flemming KD (red.). Oxford University Press, Oxford 2021; 215-224. Dostępne: <https://academic.oup.com/book/38555/chapter/334064679> (cytowane: 28.01.2023).
34. Prescribing in older people. W: The Maudsley prescribing guidelines in psychiatry. John Wiley & Sons, Hoboken 2021.
35. Pasina L, Rizzi B, Nobili A, Recchia A. Anticholinergic load and delirium in end-of-life patients. *Eur J Clin Pharmacol* 2021; 77: 1419-1424.
36. Miscellany. Summary of psychiatric side effects of non-psychotropics. W: The Maudsley prescribing guidelines in psychiatry. John Wiley & Sons, Hoboken 2021.
37. Sobów T. Psychofarmakoterapia u chorych w wieku podeszłym. W: Psychofarmakologia kliniczna. Rybakowski J (red.). Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2022.
38. Hsieh TT, Yang T, Gartaganis SL, Yue J, Inouye SK. Hospital Elder Life Program: systematic review and meta-analysis of effectiveness. *Am J Geriatr Psychiatry* 2018; 26: 1015-1033.
39. Delirium. W: The psychiatry of palliative medicine: the dying mind. Radcliffe Pub, London 2011.
40. Colella J, Aroh D, Douglas C i wsp. Managing delirium behaviors with one-to-one sitters. *Nurs Manag (Harrow)* 2017; 48: 1-6.
41. Guedes LPCM, Oliveira MLC de, Carvalho G de A. Deleterious effects of prolonged bed rest on the body systems of the elderly – a review. *Rev Bras Geriatr Gerontol* 2018; 21: 499-506.
42. Gaertner J, Eychmueller S, Leyhe T, Bueche D, Savaskan E, Schlögl M. Benzodiazepines and/or neuroleptics for the treatment of delirium in palliative care? – a critical appraisal of recent randomized controlled trials. *Ann Palliat Med* 2019; 8: 504-515.
43. Buchman AS, Wilson RS, Shulman JM, Leurgans SE, Schneider JA, Bennett DA. Parkinsonism in older adults and its association with adverse health outcomes and neuropathology. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2016; 71: 549-556.
44. López-Sendón JL, Mena MA, de Yébenes JG. Drug-induced Parkinsonism in the elderly: incidence, management and prevention. *Drugs Aging* 2012; 29: 105-118.
45. Zangani C, Giordano B, Stein H, Bonora S, Ostinelli EG, D'Agostino A. Efficacy of tiapride in the treatment of psychiatric disorders: a systematic review. *Hum Psychopharmacol* 2022; 37: e2842.
46. Fetters MB, Diep C, Ran R, Kloosterboer A. Effect of enteral guanfacine on dexmedetomidine use in the ICU. *Crit Care Explor* 2022; 4: e0785.
47. Heybati K, Zhou F, Ali S i wsp. Outcomes of dexmedetomidine versus propofol sedation in critically ill adults requiring mechanical ventilation: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Br J Anaesth* 2022; 129: 515-526.
48. MD JCH. Dexmedetomidine sublingual film for the management of agitation in delirium: safety and preliminary efficacy. Report No.: NCT04382170. Dostępne: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04382170> (cytowane: 26.01.2023).
49. Otsuka Pharmaceutical Development & Commercialization, Inc. A phase 3, 12-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, 2-arm, fixed-dose trial to evaluate the efficacy, safety, and tolerability of brexpiprazole (OPC-34712) in the treatment of subjects with agitation associated with dementia of the Alzheimer's type. Report No.: NCT03548584. Dostępne: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03548584> (cytowane: 26.01.2023).
50. Tian Y, Qin Z, Han Y. Suvorexant with or without ramelteon to prevent delirium: a systematic review and meta-analysis. *Psychogeriatrics* 2022; 22: 259-268.
51. Nirogi R, Jayarajan P, Shinde AK i wsp. Masupirdine (SUVN-502): novel treatment option for the management of behavioral and psychological symptoms in patients with Alzheimer's disease. Dostępne: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/alz.039303> (cytowane: 28.01.2023).
52. Oh ES, Needham DM, Nikoosie R i wsp. Antipsychotics for preventing delirium in hospitalized adults: a systematic review. *Ann Intern Med* 2019; 171: 474.
53. Leung MW, Kaplan LE, Bourgeois JA. Palliative care for geriatric psychiatric patients with life-limiting illness. W: Geriatric psychiatry: a case-based textbook. Bourgeois JA, Giroux C, Hategan A i wsp. (red.). Springer International Publishing; Imprint: Springer, Cham 2018.
54. Bruera E, Bush SH, Willey J i wsp. Impact of delirium and recall on the level of distress in patients with advanced cancer and their family caregivers. *Cancer* 2009; 115: 2004-2012.
55. MacDonald SM, Herx LM, Boyle AB (red.). Palliative medicine: a case-based manual. Oxford University Press, New York 2022; 403.
56. Pandharipande PP, Ely EW. Humanizing the treatment of hyperactive delirium in the last days of life. *JAMA* 2017; 318: 1014.