

A delírium diagnózisa és terápiája daganatos betegek esetén

Telekes András dr., Horváth Zsolt dr.
Országos Onkológiai Intézet, Budapest

A szerzők összefoglalják a daganatos betegek delíriumának okait, a diagnosztikai és terápiás nehézségeit. Ismertetik ezen szimptóma lehetséges okait, feltételezett patomechanizmusát, tüneteit, differenciáldiagnózisát és az alkalmazható farmakoterápiás lehetőségeket. Kihangsúlyozzák, hogy tüneti és oki terápia csak együttesen biztosítja az elérhető maximális eredményt. A szimptomatikus kezelés a beteg otthonában is biztosítható, ami terminális állapotban lévő beteg esetén fontos.

A delírium megnyújtja a beteg kórházi kezelésének idejét, rontja a prognózist és magas mortalitással társul (10-60%). Ennek ellenére a delírium nagyon gyakran nem kerül felismerésre, még kórházban kezelt beteg esetén sem. Ennek, többek között az is oka, hogy ezt a tulajdonképpen pszichiátriai tünetegyüttest leggyakrabban nem pszichiáterek észlelik. A delírium kialakulásában számos etiológiai faktor játszhat szerepet. A delírium és zavartság daganatos betegekben is gyakran előfordul, ennek felismerése és adekvát ellátása javíthat a beteg állapotán, és jelentősen csökkentheti a család stresszét.

Definíció

A delírium átmeneti organikus agyi szindróma, amit a figyelem és a kogníció akután fellépő zavara jellemez, és amihez a pszichomotoros viselkedés- és percepciózavar társul. A delírium diagnózisához az alábbi kritériumoknak kell teljesülni:

1. *tudatállapot-zavar*, ami a figyelem fókuszálásának, fenntartásának, ill. átváltásának csökkent képességével jár;
2. *kogníciózavar*, ami a memória csökkenésével, dezorientációval, percepciózavarral (téveszme, hallucináció), ill. zavart beszéddel jár és nem hozható összefüggésbe korábban meglévő, fokozódó demenciával;
3. *gyorsan kialakuló állapot* (néhány óra-néhány nap) aminek súlyossága a napi ciklusok alatt fluktuál;
4. *ismert betegséghez, állapothoz társul*, ami az anamnézis, fizikális vizsgálat vagy laboreredmények alapján magyarázza az állapotot.

Fontos tudni, hogy az eszmélet az éberségből és a tudatosságból tevődik össze. A delíriumot nem elsősorban az éberség szintjének csökkenése hanem a tudatosság megváltozása jellemzi.

Terminológia

Annak ellenére, hogy a delírium kritériumai általánosan elfogadottak, azt mégis sok esetben helytelenül diagnosztizálják. Ebben szerepet játszhat a tudatállapot változásainak nem kellő ismerete és a terminológia helytelen alkalmazása. Sok esetben a „konfúzió” vagy „enkefalopátia” kifejezést alkalmazzák, amikor egyértelműen delíriumról van szó. Más esetekben a delírium kifejezést használják, amikor a mentális állapotváltozás mögött demencia vagy pszichózis áll. A zavartság (konfúzió) is időben és/vagy térben való dezorientáltságot, a felfogó képesség, a koncentráció, a figyelem, a memória és az absztrakt gondolkodás

negatív értelmű változását jelenti. A delírium mindezeket magában foglalja de ezeken túl hallucinációval és/vagy téveszmékkel és/vagy, agitációval is társul!

Körélettan

A delírium megváltozott tudatállapot, szimmetrikus (mindkét félteke működését érintő) „agyi válasz” valamely ingerre. A delírium kialakulásában mind a szubkortikális, mind a kortikális struktúrák fontos szerepet játszanak, mivel ezek organikus vagy funkcionális elváltozása befolyásolja az öntudat állapotát. Egyes vizsgálatok arra utalnak, hogy specifikus agyi struktúrák, mint pl. az agyi magvak és pályák (amik az éberségért „felelősek” és szabályozzák az alvás-ébredés ciklusait), hypothalamo-cortikális pályák, frontális és parietális területek, ill. a hippocampus kitüntetett szerepet játszanak a patomechanizmusban. Jobb oldali agyi infarktus gyakrabban társul delíriummal, mint a bal oldali. Delírium alatt agyi véráramlás változást is detektáltak, de ennek etiológiai szerepe nem bizonyított. Poszttraumás delíriumban a cortex vérellátásának csökkenését, delírium tremensben fokozódását írták le. Számos neurotranszmitternek ugyancsak szerepet tulajdonítanak. Elsősorban a kolinerg neurotranszmisszió változását (acetilkolin szintézis, ill. „kibocsátás” csökkenése) dokumentálták eltérő etiológiájú delíriumok vizsgálata során. A γ -amiovajsav (GABA) rendszer hiperstimulációját a hepatikus enkefalopátiához, ill. benzodiazepin intoxikációhoz társuló delírium során, míg csökkent stimulációját a benzodiazepin, ill. alkohol elvonáshoz társuló delírium során észlelték. A szerotonin antagonistizmusnak szerepet tulajdonítanak az LSD okozta delíriumban. A kolinerg neurotranszmisszió változása, közös faktora lehet a különböző etiológiájú delíriumoknak, mivel a hipoglikémia, a hipoxia és minden olyan változás, ami az oxidatív metabolizmust befolyásolja a kolinerg rendszer működését súlyosan befolyásolja.

A delírium kialakulására vonatkozó leginkább elfogadott hipotézisek a következők:

1. csökken az agyi oxidatív metabolizmus (ami a cerebrális neuronokban funkcionális elváltozáshoz vezet);
2. megbomlik a neurotranszmitter egyensúly (az acetilkolin és dopamin közti egyensúly felborul pl. antikolinerg gyógyszerek adása miatt);
3. hypercortizolizmus alakul ki (pl. stressz vagy szteroid kezelés miatt);
4. megváltozik a neuro-anatómiai helyzet (pl. agyi metasztatizis miatt);
5. megváltozik az agyban az endorphin szint.

A delírium biokémiai alapjai még távolról sem tisztázottak így a rendszerbe specifikus módon beavatkozó terápia sem áll rendelkezésre.

A delírium során észlelt elektrofiziológiai változások nem adnak információt az etiológia vonatkozásában. Általában az alfa ritmus csökkenése és a delta és theta frekvencia fokozódása észlelhető. Ezek a változások, deliráló betegek esetén, korreláltak az MMS (Mini-Mental State) vizsgálat pontértékeivel. Érdekes, hogy az alfa lassulás a delírium di-

agnóziát segítette elő, míg a delta és theta hullámok változásának mintázata a demenciától való differenciáldiagnózisban bizonyult hasznosnak. Az EEG alapján a delírium elkülöníthető a nonconvulzív status epilepticustól is.

Incidencia

Belgyógyászati és sebészeti osztályokon a delírium előfordulása 10% körül van. Onkológiai osztályokon ez az arány 8-40% különböző vizsgálatok szerint. Egy vizsgálat szerint a terminális állapotú daganatos betegek 85%-nál észleltek delíriumot. A delírium előfordulási aránya más szubpopulációkban is elérheti az 50%-ot, nevezetesen, idős betegeknél, posztoperatív állapotban, szepszis esetén. A delírium

1. táblázat: A delírium lehetséges okai daganatos betegeknél

Az idegrendszer primer tumora

A központi idegrendszer metasztatizisa

Cerebrális daganat

Leptomeningeális daganat

A tumor nem metasztatikus szövődésményei

Metabolikus enkefalopátia szervi elégtelenség miatt

Légzési elégtelenség (hipoxia, hiperkapnia)

Máj elégtelenség (hepatikus enkefalopátia)

Veseelégtelenség (urémia)

Mellékvese/pajzsmirigy/hipofízis működési zavar

Egyéb metabolikus zavar

Elektrolit-egyensúly zavar (hiponatrémia, hiperkalcémia)

Hipo- vagy hiperglikémia

Infekció/láz

Hematológiai probléma (pl. anémia, coagulopathia)

Elégtelen táplálkozás (malnutrició, vitamin hiány → B1, B6, B12)

Paraneoplasztikus szindróma

Vaszkuláris probléma (pl. agyi infarktus, agyvérzés)

Keringési zavar (szívelégtelenség, sokk, hipovolémia, hiper viszkozitás)

Poszt epilepsziás állapot

Terápia mellékhatása

Sugárterápia (pl. agyi besugárzás)

Gyógyszerek

Kemoterápia

Szteroidok

Nem-szteroid gyulladáscsökkentők

Opioidok

Antikolinerg szerek (pl. atropin, scopolamin)

Antiemetikumok (pl. prochlorperazine, metoclopramid)

Nyugtatók/altatók (pl. benzodiazepinek, barbiturátok)

Anticonvulzív szerek

Pszichostimulánsok (pl. amfetamin, kokain, methylphenidat)

Neuroleptikumok (pl. haloperidol, chlorpromazin)

Cimetidin

Diuretikumok

Digoxin

β-blokkolók

Alkohol

Gyógyszer elvonás

Benzodiazepin

Barbiturátok

Opioidok

Nikotin

Alkohol

előfordulásának valószínűségét bizonyos gyógyszerek (főleg együttes) adása jelentősen fokozhatja, mint például a kemoterápiás szerek, az opioidok és az antikolinerg (mellék) hatású gyógyszerek.

Etiológia

Daganatos betegek esetén a delírium kialakulásának hátterében számos ok állhat. Ezeket mutatja az 1. táblázat.

Egyes faktorokat a delírium kialakulásának lehetőségét fokozó tényezőként azonosítottak, nevezetesen: idős kor, csökkent látás, kognitív zavar, demencia, depresszió, alkohol abuzus, antikolinerg gyógyszerek preoperatív adása, szignifikánsan káros preoperatív szérum Na, K vagy cukor értékek, káros vesefunkciós értékek. Fontos tudni, hogy a fájdalom, a dehidráció, az obstipáció, a fáradtság, a szorongás, a kialvatlanság, a vitaminhiány, a túlságosan meleg, vagy hideg környezet, a nedves ágy vagy akár a gyűrt lepedő is delíriumot kiváltó tényező lehet előrehaladott állapotú daganatos betegeknél. Tizenegy daganatos beteg delíriumának vizsgálata szerint mindössze egy beteg delíriuma volt magyarázható egy etiológiai faktórral. A többi beteg delíriumának hátterében több tényező állt. Ennek alapján a daganatos betegséghez társuló delíriumot az esetek döntő többségében multifaktoriális szimptomának kell tekinteni. Egy másik vizsgálat szerint előrehaladott daganatos betegek esetén a kognitív funkciók csökkenésének oka az esetek 75%-ban nem volt kideríthető. Ezek az adatok kellő súllyal utalnak a diagnosztika nehézségeire.

Diagnózis, differenciáldiagnózis

A delírium diagnózisát nehezíti, hogy több tünet együtteséből áll össze. Egy daganatos beteg pl. alvászavarban szenved, szorong, ingerlékeny, emocionálisan instabil stb. lehet, anélkül, hogy delirálna! Ezek a tünetek nem specifikusak a delíriumra. A delírium prominens tünete a figyelem, a kognitív zavartsága, a hallucináció. Ezeket azonban (pl. kommunikáció hiánya a beteggel) nem mindig veszik észre, különösen enyhe esetekben. A delírium tüneteit mutatja a 2. táblázat.

Tovább nehezíti a diagnózist (pedig ez a delírium másik fontos diagnosztikus jellegzetessége), hogy a *tünetek jelentősen fluktuálnak* a napi ciklusokon belül. A súlyos delírium kialakulását gyakran enyhe tünetek előzik meg, amiket vagy nem észlelnek, vagy nem tulajdonítanak nekik jelentőséget. A delírium korai szakaszában izolált tünetek jelenhetnek meg, amelyek önmagukban nem felelnek meg a delírium kritériumainak, de mindenképpen fel kell, hogy keltsék az orvos figyelmét. Ilyen jellegzetes tünet a nappali szomnolencia, ami éjszakai insomniával társul (bolyongó

2. táblázat: A delírium tünetei

- Insomnia, ami nappali somnolenciával társul
- Réválmok
- Nyugtalanág, agitáció
- Ingerlékenység
- Zavartság
- Túlérzékenység fényre és hangokra
- Szorongás
- Gondolatok elrendezésének zavara
- Koncentráció nehézsége
- Gyorsan elmúló illúziók, hallucinációk, téveszmék
- Emocionális instabilitás
- A figyelem csökkenése
- Memóriazavar

beteg!). Hasonlóképpen a személyiség vagy hangulat kezdetben enyhe megváltozása gyakran a kezdődő delírium jele. Fontos tudni, hogy a betegek hallucinálhatnak egyébként ép kognitív funkciók mellett! A delírium diagnózisa tehát a kognitív funkciók, az érzelmi állapot, a percepció, az éberség és a befolyásolhatóság akutan kialakuló zavarát jelenti. Mindezek alapján látható, hogy a delírium klinikai megjelenése számtalan formát ölthet, ami jelentősen nehezítheti a diagnózis felállítását. Az eligazodást segítő, a delíriumok három fő csoportját szokták megkülönböztetni az éberség és a pszichomotoros aktivitás mértéke szerint, nevezetesen: **1. csökkent éberség és aktivitás, 2. fokozott éberség és aktivitás, 3. kevert forma**, ahol az éberség fluktuál a beszűkült és fokozott állapotok között. Leginkább az első típus szokott „észrevétlen” maradni! A fokozott pszichomotoros aktivitással járó esetekben gyakran az autonóm idegrendszer hiperaktivitásának jelei (kipirult arc, tágult pupillák, belövelt konjunktíva, tachycardia, verejtékezés) észlelhetők. Az egyes típusok eltérő etiológiára utalhatnak, mivel az első forma gyakori hepatikus enkefalopátiához, a második alkohol elvonáshoz társuló delírium esetén. A magas lázhoz társuló delíriumra a harmadik forma a jellemző. Fontos azonban kihangsúlyozni, hogy a delírium típusa és az etiológia között egyértelmű korrelációt nem lehet kimutatni.

A **figyelem zavara** nem csak az éberség csökkenéséből következhet, hanem a koncentráció képtelenségéből is. Ennek legkorábbi jele lehet, hogy a beteg nem tudja a társalgást fenntartani, ill. azt adekvát módon követni. A koncentráció zavarát ellenőrizhetjük, ha a beteggel egyszerű szavakat visszafelé mondatunk el. Az eredmény „értékelésénél” mindig vegyük figyelembe a beteg nyelvi készségét, esetleges hallás zavarát (hyperacusis), erős szorongását, leromlott fizikai állapotából adódó beszűkült kooperáció készségét.

A **kogníció zavara** könnyen felismerhető, ha a beteg tér és időbeli tájékozottságáról érdeklődünk. Vizsgálatok szerint a betegeknél először az időbeli tájékozottság szenved zavart. A deliráló betegek a térbeli orientáltságra vonatkozó kérdésre (pl. Hol van Ön most?) gyakran „helyezik magukat” általuk ismert környezetbe, mint például otthonuk, vagy olyan kórház, ahol korábban sok időt töltöttek el. A személyek felismerése is zavart szenvedhet; jellegzetes módon ez a közeli ismerősökre nem feltétlenül vonatkozik. A beteg például tudja, hogy Ő (mármint saját maga) kicsoda, felismeri a családtagját, de nem ismeri fel az orvost vagy kevésbé közeli rokonát, barátját. Érdekes módon az ismeretek ezen hierarchiáját (strukturálódását) más esetekben, például elektrosokk utáni állapotban is észlelni lehet.

A kogníció másik aspektusa a **memória**. Delírium esetén ez is gyakran sérül. A rövidtávú memória „elvesztése” inkább a figyelem zavarának következménye. A hosszú távú emlékezés ugyancsak hierarchikus. A beteg bizonyos dolgokra (többnyire azokra, amelyekben személyesen érintett volt) jól emlékezhet (születési hely, hol volt katona stb.), míg egyéb dolgokra nem emlékszik (történelmi események, személyiségek). A memória zavar jele az is, ha az emlékek dezorganizáltak, egy-egy pontnál „megszakadnak”.

A **beszéd zavara** gyakran észlelhető a delírium során. A beszéd gyakran inkoherens, nem folyamatos, ismétlésekkel tarkított. A beteg szótalálási nehézséggel küzd, vagy épenséggel értelmetlen szavakat alkot. Érdekes módon a betegek írás képessége hamarabb és súlyosabban sérül delírium esetén, mint egyéb nyelvi képességek.

A gondolkodás képessége komplex módon csökken. Irreleváns, ugráló gondolatok, a felfogás zavara észlelhető.

A **percepció zavara** egyes delíriumokban (pl. delirium tremens) kifejezett, uralja a képet. A hallucináció illúzió általában vizuális, de lehet auditorikus vagy tactilis is. Ezek a beteg számára gyakran ijesztőek, rémisztőek ami agitációhoz vezethet.

A **téveszmék** gyakran a hallucinációhoz kötöttek, inkoherensek, paranoid jellegűek. Leggyakrabban a betegek foglalkozási téveszmét prezentálnak, nevezetesen, térben és időben számukra ismerős helyre lokalizálják magukat és általuk jól ismert tevékenységet végeznek. A téveszmékben a gyilkosság, a bebörtönzés, ill. a féltékenység motívumai gyakran megjelennek. Érdekes, hogy egyes betegek ismétlődő delirálások során az egyes téveszmékre visszatérnek, még akkor is ha a delíriumok között hosszú idő telt el és a kiváltó okok is különbözőek voltak.

Végül a delírium sokszor azért nem kerül diagnózisra, mert az észlelt tüneteket az anamnéziséből már ismert, más tudatállapotot befolyásoló betegséggel hozzák összefüggésbe. A delírium, pszichózis és demencia elkülönítését mutatja a 3. táblázat.

3. táblázat: A delírium, pszichózis és demencia elkülönítése

Delírium	Pszichózis	Demencia
Kialakulás		
Hirtelen	Hirtelen	Lassú, folyamatos
Tünetek alakulása napi ciklusok szerint		
Változó, éjszaka rosszabbodik	Stabil	Stabil
Öntudat		
Csökkent	Tiszta	Tiszta
Figyelem		
Általában rendellenes	Zavart lehet	Normális (kivéve a súlyos eseteket)
Kogníció		
Általában rendellenes	Szelektíven csökkent lehet	Általánosan zavart
Hallucináció		
Elsősorban vizuális (és/vagy auditorikus)	Auditorikus	Gyakran nincs
Téveszme		
Gyorsan elmúló, nem rendszerezett (nem szisztematikus)	Hosszú ideig fennálló, rendszerezett (szisztematikus)	Gyakran nincs
Orientáció		
Rendszerint zavart, legalább az idő vonatkozásában	Zavart lehet	Gyakran zavart
Pszichomotoros aktivitás		
Fokozott, csökkent vagy kiszámíthatatlanul változó	Retardált vagy hiperaktív a pszichózis típusától függően	Gyakran normális
Beszéd		
Gyakran inkoherens, gyors vagy lassú	Normális, gyors vagy lassú	Szótalálási nehézségek, perszeve-ráció
Akaratlan mozgások		
Gyakran asterixis (flapping tremor) vagy durva tremor	Rendszerint nincs	Gyakran nincs
EEG		
Kóros, gyors vagy lassú	Normális	Gyakran kórosan lassú

4. táblázat: Delírium esetén végzendő diagnosztikus vizsgálatok

- **Vércukor**
- **Elektrolitok** (Ca, Na, K, Cl)
- **Vesefunkció** (karbamid nitrogén és kreatinin)
- **Vérgáz-analízis** (PO₂, PCO₂, HCO₃)
- **Teljes vérkép**
- **Koagulogram**
- **Ozmolaritás**
- **EKG**
- **Liquor** (vér, glukóz, fehérje, tumor sejtek, baktérium/gomba)
- **Májfunkció**
- **Infekció keresése** (vizelet tenyésztés, magas láz esetén hemokultúra, garatváladék stb.)
- **Pajzsmirigy, mellékvese vizsgálata** (TSH, FT₄, ACTH, kortizol, renin)
- **Koponya CT vagy MRI**
- **Elektroencefalogram**

Ha a delíriumot diagnosztizálunk, a beteget az etiológia keresése céljából ki kell vizsgálni. Daganatos betegek esetén sok ok külön-külön is delíriumot okozhat (pl. agyi metasztázis, hiperkalcémia, hipoglikémia, urémia, stb.), amelyek megszabják a terápiás teendőket. A delírium esetén javasolt vizsgálatokat mutatja a 4. táblázat.

A delírium prompt kezelhető lehetséges okait (pl. magas láz → antipyretikumok; infekció → antibiotikumok; súlyos dehidráció → folyadékpótlás; fokozott intracraniális nyomás → szteroidok, glicerin; hipoxia → oxigén, stb.) a vizsgálati eredmények megérkezése előtt is el kell látni. Az egyéb vizsgálatok bizonyos okok kizárására vagy megerősítésére szolgálnak (mint például a koagulogram a disszeminált intravaszkuláris coagulopathia, a máj- és vesefunkciós vizsgálatok a szervi elégtelenség, vérgáz-analízis metabolikus zavarok vonatkozásában stb.).

Az orvosnak a vizsgálatok eredményei alapján a delíriumot a beteg állapotának és kísérő betegségeinek kontextusába kell elhelyeznie. A delírium optimálisan csak a kiváltó faktor (ok) ismeretében kezelhető. Konfúzió, szorongás, nagyfokú félelem, alvászavar, szomnolencia kialakulása esetén alapos kivizsgálás szükséges. Ezek ugyanis lehetnek a delírium korai tünetei de egyéb betegség is állhat a háttérben. Nem egyértelmű esetekben pszichiátriai konzílium szükséges lehet, mivel az akut pszichózist sokszor nem könnyű elkülöníteni a delíriumtól. Más oldalról viszont az ismerten pszichotikus beteget mentális állapot változás esetén gondosan vizsgálni kell szervi elégtelenség vagy egyéb nem pszichotikus okok kizárására. A család kikérdezése a tünetek kialakulásának időtartamáról, az első tünetek mibenlétéről hasznos információt adhat. A betegek által szedett gyógyszerek hatóanyagai, dózisaik egyes esetekben megmagyarázhatják a delírium okát. A mentális status megítéléséhez különféle kérdőívek állnak rendelkezésre, de ezek rutinszerű alkalmazása a mindennapi gyakorlatban nem feltétlenül szükséges. Néhány egyszerű kérdéssel is kellőképpen tájékozódhatunk.

Kezelés

A diagnosztikus és terápiás erőfeszítések mindenképpen indokoltak, mivel egy vizsgálat szerint a deliráló daganatos betegek 68%-ának állapota javult adekvát kezelés hatására, annak ellenére, hogy a 30 napos túlélés csak 31% volt.

A delírium elvileg „visszafordítható” állapot, a súlyos kísérő betegség(ek) miatt azonban ez nem mindig sikerül. A delírium kezelése két részre osztható, az egyik a tünetek elállítására (szimptomatikus terápia), a másik a okok kezelésére (oki terápia) irányul. Az, hogy melyiket részesítjük előnyben, nagymértékben függ a beteg állapotától, a prognózistól és az elérendő céltől.

Az oki terápiát alapvetően meghatározza a diagnosztikus vizsgálatok eredményei. A hipoglikémiát, a hiperkalcémiát, a súlyos anémiát az egyéb elektrolit- vagy metabolikus rendellenességet korrigálni kell. A szervi elégtelenség javítására, megszüntetésére meg kell tenni az adekvát erőfeszítéseket, amennyiben ez a beteg életkilátását számottevően befolyásolja. Polipragmázia esetén minden elhagyható gyógyszert le kell állítani, adott esetben a megmaradók dózisát is csökkenteni kell. Ha a delírium okaként opioid adását feltételezzük, meg kell próbálni másik major analgetikumra váltani. Ha a delírium elvonási tünet, az adott szubsztanciát (alkohol, nikotin, opioid) a betegnek kontrollált módon (pl. nikotin tapasz) adni kell a tünetek függvényében.

A szimptomatikus kezelés a tünetek, konfúzió, agitáció, hallucináció, stb. ellátására irányul az etiológiától függetlenül. A szimptomatikus kezelésre gyakran, de nem mindig van szükség. A szimptomatikus terápiát elsődlegesen a vizsgálati leletek megérkezéséig, ill. az oki terápia megindításáig kell alkalmazni. A szimptomatikus kezelés azon túl, hogy enyhíti a tüneteket, csökkenti a mortalitást és a beteg szenvedését. A delírium tremensben a benzodiazepinek, míg egyéb eredetű delíriumokban neuroleptikumok az elsődlegesen választandó gyógyszerek. A tüneti kezelésben használandó gyógyszereket az 5. táblázat tartalmazza.

Fontos tudni, hogy a fenti gyógyszerekkel terápiás előny a szenvedést nem okozó enyhe delírium esetén nem igazolt. Hasonló a helyzet a csökkent aktivitású (hipoaktív) delírium esetén is. Ez utóbbi esetekben inkább pszichostimulánsok adását javasolják.

Haloperidol a javasolt gyógyszer hallucinációval és agitációval járó delírium esetén. A haloperidol potens dopamin gátló, amelynek szedatív hatása a delírium kezelése esetén előnyt jelent. Kardiovaszkuláris és antikolinerg mellékhatásainak incidenciája alacsony. A gyógyszer előnye, hogy iv., im., sc. és orális úton egyaránt adható, bár ez utóbbi csak enyhe delírium esetén jön szóba. A parenterális dózis körülbelül kétszer olyan hatékony, mint az orális. Az iv. adott gyógyszer hatása 30 percen belül kialakul, és 4-8 óráig tart. A haloperidol plazmafelezési ideje 14-20 óra, ezért a kezelés elhagyása után a gyógyszer 3-4 nap alatt ürül ki a szervezetből. A delírium empirikus kezelése 2-5 mg iv. adott halperidollal indul, amit 20-30 percenként lehet ismételni. Maximális adagolási frekvencia és dózis 15 percenként 5 mg. A dózist a tünetek ellenében kell felfelé titrálni. A betegek döntő többsége az első órában beadott 20 mg dózissal „lecsendesíthető”. Amikor a beteg megnyugodott a haloperidolt orálisan vagy parenterálisan lehet folytatni. A szokásos dózis 0,5-3 mg naponta 3× fix időpontok-

5. táblázat: A szimptomatikus terápia gyógyszerei delírium esetén daganatos betegekben.

Neuroleptikum	Haloperidol Tisercin
Chlorpromazin	Methotrimeprazim
Benzodiazepin	Diazepam Midazolam Lorazepam

6. táblázat A terminális nyugtalanság kezelésére használható gyógyszerek kezdődő dózisa

Benzodiazepin

Diazepam → Seduxen®
(5-10 mg iv., vagy 10-20 mg po/pr 4-6 óránként)
Midazolam → Dormicum®
(2,5-10 mg sc. 2 óránként vagy 60 mg/nap folyamatos sc. inf.)
Clonazepam → Anteplepsin®, Rivotril®
(0,5 mg po., sc., iv. vagy 1-2 mg/nap folyamatos sc., inf.)

Benzodiazepin elégtelen hatása esetén

Phenobarbital → Sevenal®
(100-200 mg sc. 4-8 óránként)

ban vagy szükség szerint. Ha a delírium enyhe volt a fenn tartó kezelést orálisan 1-2 mg-mal, parenterálisan 0,5-1 mg-mal kell folytatni. Ha a haloperidol monoterápia nem elégséges, midazolam (Dormicum® inj., tbl.), vagy diazepam (Seduxen® inj., tbl.) adható kiegészítésként. Ha a hatás így sem elégséges a haloperidol helyett más neuroleptikumot (pl. methotrimeprazin [Tisercin® inj., tbl.] 25-50 mg kezdődő dózis, majd 50-200 mg/nap fenntartó dózis) kell adni, mivel azok is hatásosak lehetnek.

A haloperidol (és általában a neuroleptikum) kezelés legfontosabb potenciális mellékhatása az *extrapiramidális tünetek*, ill. mozgás zavar kialakulása. Az extrapiramidális tünetek általában jól reagálnak antiparkinson hatású gyógyszerekre (pl. trihexifenidyl HCl, Parkan® tbl.). Akathisia (állandó mozgáskényszer) jól reagálhat propranololra (5 mg naponta 2-3×), vagy diazepamra (5 mg naponta 1-3×). A haloperidol ritkán aritmiát indukálhat (pl. torsades de pointes) a QT intervallum megnyújtása következtében. Ezért csak nagy óvatossággal adható olyan gyógyszerekkel együttesen, amelyek a QT időt növelik. Ugyanezen ok miatt hipokalémiában vagy hipomagnezémiában, ill. az EKG-n észlelt megnyúlt QT távolság esetén adása gondos körültekintést igényel.

A haloperidol és általában a neuroleptikumok ritka de potenciálisan fatális mellékhatása *neurolepticus malignus szindróma* (NMS). A szimptomát kiválthatja maga a gyógyszer, de társbetegség vagy más okból kezdődő láz is. A NMS általában neuroleptikumok hosszan tartó nagy dózisú adagolása után alakul ki, de megjelenhet spontán alacsony dózistartományban is. A NMS jellemzője a magas láz, fokozott zavartság, leukocytosis, izom rigiditás, myoglobinuria és emelkedett kreatinkináz szint. Mivel a NMS halálozási aránya magas, ezért sürgősségi ellátást igényel. Az első teendő az adott neuroleptikum adásának azonnali felfüggesztése. Ismert precipitáló faktorok esetén azok adekvát ellátása, ill. az általános szupportáció alapvetően fontos. A betegnek dantrolen nátriumot (Dantrium® inj.) és bromcriptin mesylatot (Parlodel® tbl., Bromcriptin® tbl.) kell indítani.

Egy kis esetszámú (39 daganatos beteg) vizsgálat szerint a delírium 20%-ban egyedül haloperidollal, 13%-ban egyedül lorazepammal, 26%-ban haloperidol+lorazepam kombinációval kontrollálható volt. A betegek 41%-ban még egy neuroleptikum adása vált szükségessé.

Ez az eredmény mutatja a kiegészítésként adandó gyógyszer(ek) kiválasztásának fontosságát. Azt, hogy a haloperidol mellé mit adunk, a gyógyszerek kinetikai sajátosságai, mellékhatás profilja, ill. az elérendő cél szabja meg. A mi-

dazolam (Dormicum inj., tbl.) kinetikai tulajdonságai lehetővé teszik a gyors dózis emelést az intenzív ellátás kezdeti szakaszában. A *chlorpromazin* (Hibernal inj., drg., supp.) kezdeti terápiaként nem javasolt a hipotenzív és anticholinerg hatások miatt. Ha a későbbiekben viszont a szedáció az elérendő cél (pl. terminális állapotban) a chlorpromazin vagy a benzodiazepin a választandó szer. A benzodiazepinek nem javasoltak elsődleges szerként, mivel egy vizsgálat szerint magas dózisban sem kontrollálták a delíriumot, miközben jelentősen tovább rontották a betegek kognitív funkcióját. Ugyanezen betegekben a neuroleptikumokkal jó eredményt lehetett elérni. Ezért a benzodiazepineket csak a neuroleptikum mellé javasolják kiegészítésként, ha a szedáció az elérendő cél. A benzodiazepinek alapgyógyszerek a delírium tremens, a terminális nyugtalanság és a hipnotikum elvonás okozta delírium kezelésében.

A *midazolam* gyorsan hat (perceken belül). Az átlagos napi dózisa a delírium kezelésében 20-60 mg, bár 200 mg napi dózist is leírtak az irodalomban. Rövid hatástartama miatt tartós infúzióban célszerű adni. Májelégtelenség esetén aktív metabolitja akkumulálódhat.

A *methotrimeprazint* (Tisercin inj., tbl.) ugyancsak gyakran alkalmazzák a konfúzió és agitáltság kontrolljára, különösen terminális állapotban. A dózis 12,5-50 mg 4-8 óránként. A javasolt maximális napi dózis 300 mg. A hipotenzio korlátozhatja methotrimeprazin alkalmazását.

Az úgynevezett „*terminális nyugtalanság*” a delíriumok speciális formája, ami egyes betegeknek az élet utolsó néhány napján alakul ki. A klinikai tünetekre jellemző az agitáció, nyugtalanság, multifokális izomclonusok, esetenként epilepszia szerű görcsrohamok, amihez az eszmélet beszűkült állapota társul. A betegek időnként befolyásolhatatlanul jajgatnak, nyögnek. A nyugtalanságnak kimutatható oka nincs (pl. vizelet retenció, széklet impactáció, nem csillapítható fájdalom, extrém félelem/szorongás, alkohol vagy nikotin elvonás). Ha a terminális nyugtalanságban a myoclonus dominál a betegnek adott opioidokat rövidíteni kell, mivel ezt gyakran a major analgetikum (különösen a morfin) okozza. Opioid terápia esetén a vizeletretencióra is mindig gondolni kell. A terminális nyugtalanság a tudatánál lévő beteg (és családtagjaik) számára is komoly megterhelést jelent. A terápia elsődlegesen a beteg szedációjából áll, amit benzodiazepinek adásával próbálunk elsődlegesen elérni. Az alkalmazható gyógyszerek találhatóak a 6. táblázatban.

Akár melyik benzodiazepinnel indulunk, elégtelen hatás esetén a dózist felfelé kell titrálni, ha ez sem biztosít megfelelő kontrollt phenobarbitálra kell áttérni. Terminális nyugtalanság esetén a neuroleptikumok két okból nem javasoltak, nevezetesen: nem biztosítanak elég szedációt, ill. csökkentik a görcskészség küszöbértékét, emiatt fokozhatják a myoclonust vagy rohamot válthatnak ki.

Végezetül a deliráló beteg gondos ápolása, megfelelő környezet biztosítása (pl. éjszakai fény, beteg által jól látható óra, csendes környezet az ellátás alapvetően fontos része. A hallucináció, percepció zavar, rémálmok az extrém mértékű szorongás (pl. a haláltól) jelei lehetnek, ezért a beteggel történő adekvát kommunikáció önmagában is sokat segíthet.

Irodalom: 1. Berger A. M. és mtsai. (szerk.): Principles and Practice of Supportive Oncology, Lippincott-Raven, 1998. – 2. Twycross R.: Symptom Management in Advanced Cancer, Radcliffe Medical Press, 1997. – 3. Klastersky J. és mtsai. (szerk.): Handbook of Supportive Care in Cancer, Marcel Dekker, 1995. – 4. Doyle D. és mtsai. (szerk.): Oxford Textbook of Palliative Medicine, Oxford University Press, 1994. – 5. Woodruff, R.: Palliative Medicine 2nd ed., Asperula, 1993.