

Delirium u geriatrických nemocných

MUDr. Pavel Ressler, Ph.D.¹, MUDr. Jiří Konrád², MUDr. Petra Bártová, Ph.D.¹

¹Kognitivní centrum, Neurologická klinika FN Ostrava

²Psychiatrická léčebna, Havlíčkův Brod

Delirium je syndrom, který u geriatrických pacientů může vést k výraznému funkčnímu zhoršení až ke smrti. Je to akutní, život ohrožující stav a vyskytuje se u starých nemocných zejména hospitalizovaných. Starý pacient je extrémně fragilní a vysoké riziko vzniku deliria je u nemocných s demencí a dále pak celkově oslabených, s přítomností infektu nebo při pooperačních stavech. Udává se, že až 20 % všech hospitalizovaných pacientů nad 65 let věku může mít během hospitalizace komplikace jako následek deliria. Při vzniku deliria se uplatňuje řada faktorů, jejichž identifikací můžeme mnohdy kauzálně léčebně zasáhnout. V následujícím článku je podán přehled patofyziologie vzniku deliria u starých a přehled diagnostických možností a léčby syndromu deliria u těchto nemocných.

Klíčová slova: delirium, demence, deprese, anticholinergika.

Delirium in geriatric patients

Delirium is a syndrome which, in geriatric patients, may lead to a significant functional impairment or even death. It is an acute, life-threatening condition which occurs in elderly patients, particularly those in hospital. An elderly patient is extremely fragile and there is a high risk of delirium in patients with dementia, followed by those generally compromised, with the presence of an infection, or in postoperative states. It has been reported that up to 20% of all hospitalized patients over 65 years of age may develop complications during hospitalization as a result of delirium. A number of factors are involved in the development of delirium, the identification of which may often allow a causal therapeutic intervention. The present article provides an overview of the pathophysiology of delirium in the elderly as well as an overview of the diagnostic options and the treatment of the delirium syndrome in these patients.

Key words: delirium, dementia, depression, anticholinergics.

Neurol. praxi 2011; 12(5): 311–316

Seznam zkratk:

AN – Alzheimerova nemoc

LBD – Choroba s Lewyho tělísky

PN – Parkinsonova nemoc

MR – magnetická rezonance

SPECT – Single Photon Emission Tomography

HELP – The Hospital Elder Life Program

DSM-IV-TR – Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition, text revision; Diagnostický a statistický manuál duševních chorob, 4. edice s revizí textu

TPHA – treponema pallidum-hemaglutinační test

Úvod

Delirium je běžný klinický syndrom charakterizovaný kvalitativní poruchou vědomí spojenou s dezorientací, různým stupněm neklidu, s emočními změnami (nejčastěji úzkostí), někdy s produkcí bludů a s poruchami vnímání. Starší termín amence je již obsolentní (užíval se pro mírná deliria bez většího neklidu). Českým ekvivalentem pojmu delirium je pojem „stav zmatenosti“. Stav zmatenosti, zmatenost, bývá zaměňována za dezorientaci. Dezorientovaný či špatně orientovaný člověk ale nemusí být zmatený, tj. nemusí mít poruchu vědomí. Adjektivem pro pojem „delirium“ je „deliriózní“, nikoliv „delirantní“, jak je v praxi chybně zažito. Většina delirií

je krátkého trvání, často se však opakují (tranzitorní průběh) (Seifertová, Praško a Höschl, 2004). U starých jedinců může být delirium klíčovým faktorem vedoucím k celkovému funkčnímu zhoršení, ztrátě samostatnosti, soběstačnosti, k institucionalizaci a nakonec ke smrti. Udává se, že až 20 % všech hospitalizovaných pacientů nad 65 let věku může mít během hospitalizace komplikace jako následek deliria (Inouye, 1998). Delirium je nezávislý prediktor vyšší mortality u geriatrických pacientů hospitalizovaných v nemocnici. Byla v tomto směru vypracována studie, kde u pacientů nad 65 let hospitalizovaných s akutními stavy byla mortalita v následujících 6 měsících až 14,7 % a pokud bylo přítomno delirium pak tato 6měsíční mortalita stoupla až na 37 %, přičemž byla nezávislá na stavu před přijetím do nemocnice, a to i na případné přítomnosti deliria v minulost např. během pobytu doma či v domově důchodců (Han, et al., 2010). Delirium je akutní, život ohrožující stav, který výrazně zhoršuje prognózu jiných akutních onemocnění a pooperačních stavů a jeho zvládnutím výrazně snížíme riziko mortality u geriatrických pacientů. Jeho etiologie je velmi rozmanitá a je nutno léčbu zaměřit jak symptomaticky, tak i podle vyvolávající příčiny. Co se týká příčin zvýšené mortality u pacientů s deliriem, jde spíše o zvýšení obecných rizik

a jejich kombinace, jedná se zejména o vyšší riziko vzniku dekubitů, vzniku infekcí – zejména bronchopneumonií, zvýšení rizika metabolického rozvratu a při vegetativní bouři (zejména dekompenzace hypertenze, tachykardie) doprovázející deliria pak rizika oběhového selhání.

Epidemiologie

Celková prevalence deliria v běžné populaci je 1–2 %, ale u hospitalizovaných může stoupnout na 14–24 %, incidence deliria u hospitalizovaných se podle literárních zdrojů pohybuje v rozmezí 6–56 %, incidence v horní polovině udávaného rozmezí je u pacientů pooperačních, na jednotkách intenzivní péče, u subakutních a akutních stavů a u pacientů v paliativní péči (Girard, 2008). Ve věku nad 65 let je pro pooperační delirium udávána incidence v rozmezí 15–53 % (Inouye, 2006), u pacientů nad 65 let na jednotkách intenzivní péče je incidence v rozmezí až 70–87 % (Pisani, 2003).

Etiologie deliria jsou různorodé a multifaktoriální, obvykle odrážejí patofyziologické konsekvence zejména akutních onemocnění nebo vedlejší nežádoucí efekt použitých farmak, případně komplikace základního onemocnění. Delirium je tak výslednicí komplexního působení různých rizikových faktorů na terénu somatického onemocnění. S polymorbiditou narůstající

s věkem je evidentní, že u starších pacientů je vyšší riziko rozvoje deliria ve srovnání s mladší částí populace. Některé rizikové faktory můžeme léčebně ovlivnit (infekce, metabolický stav, kompenzace kardiovaskulárních a cerebrovaskulárních onemocnění, výběr farmak apod.), některé nemůžeme změnit (např. věk), ale při jejich znalosti můžeme reagovat adekvátně a účinně, ještě než akutní stav deliria výrazněji ohrozí život a zdraví nemocného. V následujícím textu budeme probírat rizikové faktory a patofyziologii dějů, které k delirióznímu stavu vedou a diagnostické a léčebné postupy, které můžeme nemocným nabídnout.

Rizikové faktory pro vznik deliria

Mezi pacienty nad 65 let je demence bez rozdílu její etiologie největším rizikovým faktorem pro vznik deliria. Udává se, že až 60 % všech deliriózních stavů se rozvíjí na terénu demence. Věk nad 65 let a anamnéza již v minulosti proběhlého deliria jsou velmi výraznými riziky. Vyšší riziko je u mužů než u žen. Delirium, jak již bylo řečeno, je výslednicí působení mnoha rizikových faktorů, některé můžeme změnit a tak mohou být předmětem naší preventivní intervence nebo cílem naší léčby. Potenciálně modifikovatelné rizikové faktory jsou zhoršené funkce smyslových orgánů, zejména sluchu a zraku, dále špatná mobilita, a to i ve smyslu katetrizace pacienta s následnou imobilizací a omezovací prostředky jako takové. Medikaci můžeme rovněž ovlivnit a vybrat farmaka méně riziková nebo zvážit i oprávněnost indikace podávání rizikových farmak vůbec, jde zejména o hypnotika, anticholinergika, kortikoidy, narkotika, polypragmaziie jako taková se špatně odhadnutelnými interakcemi. Důležitá je anamnéza užívání návykových látek včetně alkoholu a návykových farmak, a to zejména pokud hrozí stav z odnětí těchto látek. Interkurentní onemocnění je jasným často ovlivnitelným rizikovým faktorem, někdy ovlivnitelným parciálně, jako je akutní neurologické onemocnění (cévní mozková příhoda, intrakraniální krvácení, neuroinfekce) nebo septický stav, anémie, dehydratace, fraktura nebo trauma, metabolický rozvrat. Bolest je často udávaný rizikový faktor pro rozvoj deliria a často opomíjený a terapeuticky podceňovaný, zejména u demenčních pacientů. Bolest je demenčním pacientem často nedostatečně ventilována a popisována navenek, což vychází z charakteru poruch komunikace při demenci a okolím vnímané sténání, křik a neklid může být považováno za neklid při základním onemocnění s demencí. Následné tlumení těchto

symptomů nevhodnou medikací, například benzodiazepiny, může zvýšit rizika pro rozvoj deliriózního stavu. Prostředí, ve kterém se pacient nachází, hraje významnou roli a může být pozitivně ovlivněno, zejména riziková je senzorická deprivace nebo přítomnost vjemů jako zvuků a světla, které stírají rozdíl mezi dnem a nocí, a tím se podporuje obrácení diurnálních rytmů. To se může zhoršit při spánkové deprivaci, zejména není-li léčena bolest nebo je přítomen již zmíněný hluk či osvětlení místnosti i v noci, což je problém zejména jednotek intenzivní péče. Výrazným rizikovým faktorem je chirurgický výkon, metabolický rozvrat a závažné interní onemocnění a zejména dehydratace. V tom, jakou váhu mají tyto zmíněné rizikové faktory, se literární údaje různí, shodují se ale na tom, že jich působí často více současně a následně se ve svém působení sčítají. Celkově můžeme říci, že delirium a demence jsou obě spojeny se snížením perfuze mozku nebo snížením metabolismu mozku, nebo s cholinergním deficitem či zánětem, a tyto jednoduché příčiny mohou vysvětlit většinu těchto stavů (Fong et al., 2006; Fong, Tlebaev a Inouye, 2009; Yokota et al., 2003; HsHieh et al., 2008).

Patofyziologie vzniku deliria u geriatrických pacientů

Patofyziologie vzniku deliria není jednotná a různé mechanismy se mohou kombinovat. Jde o multifaktoriální problematiku. Ukazuje se, že důležitou roli v poruše neurotransmiterových systémů v mozku s následným rozvojem deliria hrají zánět, akutní stres a neurotoxická užitá farmakoterapie.

Cholinergní systém hraje klíčovou roli v kognitivních funkcích a pozornosti, a proto není překvapením, že existuje řada dokladů, že hraje roli i ve vývoji deliriózního stavu (Hshieh et al., 2008). Anticholinergně působící medikace může způsobit delirium a často se na něm podílí zejména u hospitalizovaných pacientů (Hshieh et al., 2008). Anticholinergní efekt farmak je využíván buď přímo léčebně např. jako antiparkinsonský efekt, anebo jde o vedlejší účinky, které nejsou primárním mechanismem účinku medikace. Prodelirogení efekt je vyšší při náhlých změnách dávek těchto léků, a to jak při nasazování, tak i při snižování až vysazování. Tato skupina medikamentů zahrnuje anticholinergně působící sedativní antihistaminika (např. difenhydramin, hydroxyzin, chlorfeniramin, meclizine), spazmolytika (belladonna, difenoxylat, clonidin, dicyclomin, hyoscyamin), oxybutin, trazodon, tricyklická antidepresiva

(o kterých bude podrobněji pojednáno v dalším textu), fenotiaziny (tioridazin, prochlorperazin, prometazin, chlorpromazin, flufenazin), myorelaxancia (cyclobenzaprin, orfenadrin), mydriatika (atropin, homatropin, tropicamid), antiparkinsonika z primárně anticholinergní skupiny (benztropin, trifenidyl, biperiden, procyklinid), některá antiarytmika s anticholinergním efektem (disopyramid, quinidin, procainamid). Dále známe farmaka, která mají jen předpokládaný anticholinergní efekt, jako jsou kodein, kolchicin, warfarin, furosemid, izosorbidinitrát, nifedipin, cimetidin, ranitidin, prednisolon, teophyllin, kde je ale předpokládané riziko nízké (Flacker et al., 1998). Anticholinergika jsou obvykle spojována s polékovými poruchami paměti u mladých jedinců, poruchami pozornosti, poruchami cyklu spánku-bdění. Rozvoj symptomatologie delirantního syndromu souvisí s přímým ovlivněním pontinních cholinergních drah s projekcemi ve frontálním kortexu a mozkovém kmeni. Flacker a kolektiv a další autoři analyzovali sérovou anticholinergní aktivitu u delirantních pacientů starších 75 let a zjistili, že množství a tíže symptomů korelovala s vyšší sérovou anticholinergní aktivitou. Tato aktivita korelovala s užíváním anticholinergní medikace, ale byla zvýšena i u pacientů, kteří tato farmaka neužívali, anebo u kterých byly vysazeny. To pravděpodobně souvisí s endogenními zdroji této aktivity a jejího zvýšení během stresu, což vysvětluje vlivy prostředí a dalších stresových faktorů jakožto rizikových faktorů pro vznik deliria (Flacker et al., 1998). U geriatrických pacientů se jeví, že anticholinergní sérová aktivita se zvyšuje během celkových onemocnění a celkového zhoršení fyzického stavu a snižuje se v době rekonvalescence a uzdravování nezávisle na změnách medikace. Sérová anticholinergní aktivita, která odráží anticholinergní vlivy endogenní i exogenní (farmaka a jejich metabolismy), bývá zvýšena u pacientů s deliriem a s jeho úzvavou či odezníváním tato aktivita klesá. Některé studie toto ovšem neprokázaly, což může být způsobeno tím, že sérová anticholinergní aktivita nereflexuje zcela dobře centrální cholinergní funkce (Thomas et al., 2008). Celkově lze říci, že možnost vzniku deliria po požití anticholinergně působící medikace je nepředpověditelná a individuální a závisí mimo jiné na další konkomitanti medikaci, která může mít další skrytý anticholinergní efekt, na úvodním kognitivním stavu pacienta, farmakodynamice a farmakokinetice užitých substance u daného jedince (Moore AR et al., 1999). Při neurodegenerativních onemocněních jako je AN, PN a LBD, cholinergní deficit výrazně

Tabulka 1. Typické příznaky deliria (dle Seifertová, Praško a Höschl, 2004)

Psychopatologie
■ kvalitativní porucha vědomí – zmatený až chaotický obsah duševní činnosti, snížená schopnost tenacity pozornosti (schopnost vytrvalého udržení pozornosti na určité objekty či dění) a přesunu pozornosti
■ hypoprosexie, obtíže s udržením bdělosti při vyšetření
■ myšlení: může být zrychlené nebo zpomalené, fragmentované, nesouvislé, při těžších formách dezorganizované až inkoherentní, s prchavými paranoidními domněnkami až bludy, narušená soudnost (nemocný má potíže rozeznat skutečnost od svých oneiroidních (snových) představ)
■ psychomotorická aktivita: zvýšená, snížená, nebo se stavy střídají, často je výrazná excitace
■ dezorientace časem, místem, situací a někdy i osobou
■ poruchy vnímání: chybné identifikace, iluze a halucinace (většinou zrakové, taktilní, méně akustické)
■ kvalitativní poruchy myšlení: tranzitorní bizarní bludy, často se měnící
■ paměť: zhoršená, zejména krátkodobá
■ zvýšená sugestibilita
■ poruchy cyklu spánku-bdění (nejčastěji inverze cirkadiálních rytmů s pospáváním během dne a s neklidem v noci)
Tělesné příznaky
■ z mozkové dysfunkce: tremor (zpočátku jemný, později hrubý), ataxie, agnozie, dysartrie, dysgrafie, někdy i afázie
■ z dysfunkce vegetativního nervového systému: zvýšení tělesné teploty, mydriáza, zčervenání obličeje, tachykardie, hyperhidróza, kolísání krevního tlaku, nauzea, vomitus, průjemy
Poruchy chování
■ zvýšený neklid a hyperaktivita (např. ohmatávání a zvedání ložního povlečení, polusy vstávat z lůžka) s agresivitou, útočností (útočení na neexistující předměty a osoby) nebo bránění se běžnému zacházení (vstávání z postele, bloudění, utíkání)
■ naopak apatické, stažené chování se sníženou aktivitou až stuporózní stav
■ přechody neklidu a apatie s nepředvídatelnými změnami
Na proběhlé delirium je plná nebo ostrůvkovitá amnézie

zvýšuje riziko vzniku deliria při anticholinergně působící medikaci a zde proto musí být zvýšená opatrnost při výběru farmak.

Dále v souvislosti s rozvojem deliria může být detekována zvýšená aktivita dopaminergních systémů a z toho resultující relativní nerovnováha mezi dopaminergním a cholinergním systémem ve prospěch dopaminergních funkcí. Užití antiparkinsonských farmak, jak už levodopy nebo dopaminergních agonistů, může způsobit delirium, protože působí nejen ve striatonigrálním systému, ale i v limbickém systému. V souladu s tím pak antipsychotika, která působí jako antagonisté dopaminu, jsou účinná v léčbě deliria.

Dále jsou k dispozici data, která ukazují, že v rozvoji deliria se spolupodílí i glutamát, serotonin a noradrenalin, ačkoliv jde o data spíše okrajová, ukazuje se zřejmost multifaktoriality etiologie a mechanismu vzniku deliriózního syndromu. V poslední době se objevují práce, které prokazují inzulty, jako jsou trauma, infekce a obecně chirurgický výkon; mohou vést k produkci prozánětlivých cytokinů, které hrají roli ve vzniku deliria u některých pacientů. Periferně vznikající cytokiny mohou indukovat aktivaci mikroglie a rozvoj zánětlivé reakce v mozkové tkáni. Prozánětlivé cytokiny mají pak vliv na syntézu a uvolňování acetylcholinu, dopaminu, noradrenalinu a serotoninu, což může způsobit

malfunkci těchto neuronálních okruhů pracujících s těmito neuromediátory, a navíc vykazují i přímý neurotoxický efekt. V souladu s tím byly zjištěny vyšší hladiny prozánětlivých cytokinů u pacientů s deliriem (Cunningham et al., 2009). Tato data vysvětlují možnost rizika deliria u starších pacientů i při drobném zánětlivém onemocnění např. při uroinfektu na terénu fragilních neuromediátorových systémů při chronickém neurodegenerativním onemocnění. Nelze tak podceňovat riziko akutního vzniku deliria při chronické dehydrataci, která zvyšuje výskyt uroinfektů, zejména při koincidenci s dalším akutním onemocněním, stresem či chirurgickým zákrokem.

Akutní stres vede ke zvýšeným hladinám kortizolu a tyto vyšší hladiny jsou podle některých autorů možnou přímou příčinou vyvolávající deliria u starých lidí (Robertson et al., 2001). Samotné kortikosteroidy mohou vést ke kognitivním poruchám včetně akutního deliria, i když ne vždy toto je pozorováno u pacientů léčených vysokými dávkami těchto hormonů, což nejspíše souvisí s fragilitou terénu při existenci dalších rizikových faktorů. Zvýšené hladiny kortizolu byly zjištěny v mnoha studiích u pacientů s deliriem ve spojení s pooperačními stavy. Zdá se, že při stresu může být narušena regulace hladiny kortizolu, na což poukazují studie s dexametazonovým supresním testem, kdy byl korti-

zol abnormálně zvýšen v průběhu tohoto testu. Přesná role kortizolu v genezi deliria není zcela jasná a je předmětem mnoha současných studií (Fong, Tulebaev et Inouye, 2009). Možnou roli zde může sehrát i narušení sekrece melatoninu s následnou poruchou cirkadiálních rytmů, což bylo zjištěno u pacientů v pooperačním stavu (Shigeta et al., 2001).

Neurotransmitterové systémy nemusí utrpět jen v rámci neurodegenerativních onemocnění, nebo jiných výše uvedených příčin. Jejich funkce může být narušena např. hypoglykemií či hypoxií a dalšími metabolickými inzulty. Ty způsobují zhoršení energetického metabolismu neuronů, což vede k narušení syntézy a uvolňování neurotransmiterů, a tím k poruše šíření signálů neuronální sítí při poškození funkce dendritů a axonů, což se projeví v kognitivních funkcích a poruchách pozornosti a stavu vědomí.

Zobrazovací metody u deliria

Zobrazovací metody mozku nám ukazují spíše strukturální změny vedoucí ke zvýšené vulnerabilitě mozkových funkcí, obvykle tedy nejde o rozpoznání přímé etiologické příčiny, ale spíše rizikovosti pacienta a jeho predispozice k rozvoji deliria. U starých jedinců s deliriem můžeme pozorovat kortikální atrofii zejména prefrontálního a temporoparietálního kortexu, ale i subkortikální atrofii s rozšířením komoro-

vého systému, leukoaraiózu při mikroangiopatii, atrofii struktur subkortikální šedé hmoty, jako je talamus a bazální ganglia. Není jednoznačná strukturální léze, která by byla typická pro delirium (Fong, Tlebaev et Inouye, 2009).

Byly vypracovány studie SPECT u pacientů s deliriem, kde nebyla nalezena jednoznačná typická léze pro tyto nemocné. Nacházeny byly hypoperfuze ve frontální a parietální oblasti mozku u poloviny pacientů, při metabolickém postižení při hepatální encefalopatii byly nacházeny hypoperfuze v různých oblastech mozku včetně talamu, bazálních ganglií a různých oblastí kortexu. Výsledek těchto studií se ukazuje, že delirium je syndrom, který se vyskytuje při akutní poruše mozkových funkcí napříč různými oblastmi mozku a napříč různými etiologiemi (Fong et al., 2006).

Při MRI mozku se rovněž nacházejí nespecifické nálezy, ukazující na mnohotné mechanismy narušení mozkových funkcí s jejich následnou fragilitou. Současné studie užívající traktografie a volumetrické analýzy zatím nepřinesly jednoznačné výsledky. Jako možnou potencionálně praktickou metodou se jeví užití SPECT nebo PET s novými ligandy, které by mohly pomoci zobrazit funkční stav cholinergních receptorů a dopaminergních systémů (Fong, Tulebaev et Inouye, 2009).

Klinický obraz a diagnóza a diferenciální diagnóza deliria, vyšetření pacienta

Delirium je stav porušeného vědomí, orientace, pozornosti, kognitivních schopností, myšlení, emocí, jednání, spánkového rytmu a vnímání. Pro klinický obraz deliria bývá typický náhlý začátek většinou večer ("sundown syndrome"), v noci nebo již odpoledne. Delirium

v čase kolísá, chvílemi může být pacient plně při vědomí a orientovaný (tranzitorní průběh). Pacient má kvalitativně narušené vědomí, orientován bývá pouze vlastní osobou, jinak je dezorientován, neví kde je, nechápe svoji situaci. Stav bývá provázen úzkostí. Je těžce narušena pozornost, schopnost sledovat dotazy vyšetřujícího. Myšlení (a tím také slovní projev) bývá roztržité, inkoherentní, dezorganizované, někdy reaguje postižený vztahovačně, paranoidně, cítí se být ohrožen, může se snažit bránit nebo utéci před domnělým nebezpečím. Nemocní mívají iluze (zkreslené vnímání reality) a komplexní halucinace (např. cizí osoby na pokoji, střelba, pohyblivé výjevy na zdi pokoje). Rozlišujeme delirium hyperaktivní, hypoaktivní a smíšené. Hyperaktivní delirium bývá provázeno výrazným psychomotorickým neklidem, bezcílným přecházením, křikem. Při hypoaktivním deliriu je nemocný naopak apatický, skleslý a pasivní. Někdy se u jednoho pacienta v čase střídají hyperaktivní i hypoaktivní projevy a hovoříme pak o deliriu smíšeném.

Typické klinické příznaky deliria rozlišujeme jako psychické, tělesné a poruchy chování a jsou uvedeny v tabulce 1.

Hypoaktivní delirium je typické pro pacienty ve vyšším věku a mohou být špatně diagnostikovani a stav může být zaměněn za depresivní syndrom nebo demenci. Hypoaktivní typ je častý u pooperačního deliria. Vyšší riziko jeho vzniku je u starých jedinců a může se vyvinout první nebo druhý den po operaci, stav snadno unikne pozornosti. Tito pacienti navíc bývají v této době často na jednotkách intenzivní péče, kde je pacient často intubován nebo pod vlivem dalších farmak a jeho komunikace může být výrazně omezena, a tak deliriózní stav nemusí být vůbec rozpoznán (Seifertová, Praško et Höschl, 2004).

U starých pacientů musíme být velmi pečliví v diferenciální diagnóze zejména v odlišení stavů deprese a demence, které v této věkové kategorii mohou být častěji zaměněny a špatně diagnostikovány. V těchto případech je velmi důležitá pečlivá anamnéza, zejména informace o délce trvání stavu. Diferenciální diagnózu deliria a demence naleznete v tabulce 2.

Jakmile je diagnóza deliria stanovena, musíme stav považovat na akutní a život ohrožující, jeho mortalita se pohybuje u hospitalizovaných pacientů v rozmezí 10–26 % (McCusker et al., 2002). Je nutno ihned zahájit příslušné terapeutické kroky, mezi které patří příslušná farmakoterapie a ukončení či omezení působení noxy nebo mechanismu, který se na vzniku deliria podílí či jej přímo vyvolává. Základní vyšetření proto probíhá na dvou úrovních, vyšetření objektivního symptomů (celkové tělesné vyšetření, neurologické vyšetření, základní vyšetření psychických funkcí) a pak vyhledání možné příčiny, která může být kurabilní.

Z anamnézy jsou důležité informace, kdy pacient upadl do deliria, jestli nebyly známky traumatu, především hlavy, zda pacient trpí dalšími chorobami a jaké užívá léky, především zda netrpí cukrovkou, astmatem, kardiovaskulárním či cerebrovaskulárním onemocněním, zda nejde o suicidium a zda je tento stav poprvé či opakovaně, zda nejde o stav po operačním zákroku či jiném léčebném či diagnostickém úkonu, zejména invazivním, především spojeném s anestezií.

Základní tělesné vyšetření nesmí opominout změření krevního tlaku, kde můžeme vyloučit hypotenzi s následnou hypoperfuzí mozku, při hypertenzi můžeme vyslovit (zejména při ložiskovém neurologickém nálezu) podezření na mozkové krvácení, případně na hypertenzní encefalopatii. Sepse se může projevit poklesem krevního tlaku, febriliemi, tachykardií. Febrilie ale můžeme nalézt u deliria tremens. Opocení a tachykardie mohou být projevem hypoglykémie. Při tachypnoe je nutno pomyslet na možnost hypoxie, zejména u starších pacientů se může častěji setkat s chronickou obstrukční chorobou, která se může rychle dekompenzovat, a to i v souvislosti s nasedajícím infektem horních i dolních cest dýchacích, popřípadě při pneumonii. Při poslechu dýchání můžeme vyslovit podezření na levostranné srdeční selhávání při nálezu chrůpek symetricky při bazi plicní. Levostranné srdeční selhání se může u starých pacientů projevit jako prvními symptomy stavy zmatenosti, a to následkem hypoxie. Jednostranné chrůpky při bazi plicní nebo jednostranně oslabené

Tabulka 2. Diferenciální diagnóza mezi deliriem a demencí (upraveno dle Jiráka a Koukolík, 2002; Smolík, 2002)

Znaky	Delirium	Demence
Začátek	náhlý	obvykle plíživý
Vědomí	zastřené	často jasné, zhoršené někdy v pozdním stadiu
Orientace	zhoršená	měnlivá
Krátkodobá paměť	zhoršená	zhoršená
Vnímání	obvykle zhoršen, často halucinace a iluze, zvýšená sugestibilita	obvykle méně zhoršené
Cyklus spánků-bdění	narušen	spíše normální
Průběh	měnlivý, fluktuující, možné i lucidní okamžiky, stav obvykle horší v noci	stabilní
Reverzibilita	většinou reverzibilní	90 % případů irreverzibilních
Fyzikální vyšetření	časté známky fokální neurologické a vegetativní dysfunkce	známky vyšší korové neurologické dysfunkce

dýchání poukazuje na možnost pneumonie. U geriatrických pacientů se obvykle nesetkáváme s problematikou návykových látek typu amfetaminů, LSD, kokainu, ale v dnešní době je třeba myslet i na tuto možnost, zejména, je-li přítomna odpovídající anamnéza. Spíše se zde můžeme z návykových látek setkat se závislostí na alkoholu a následným delíriem z jeho odnětí, což je rizikové při absenci anamnestické informace o etyлизmu při hospitalizaci, zejména když je pacient upoután na lůžko, a tím je bezděky odnětí alkoholu skutečně (Seifertová, Praško et Höschl, 2004). Rizikové je u starých jedinců dlouhodobé užívání farmak, která vedou k závislosti, velmi často jde o benzodiazepiny, ať už jsou součástí pravidelné medikace nebo jde o jejich abúzus. Nezřídka jsou benzodiazepiny preskribovány i léta v rámci hypnotické medikace, a to velmi často benzodiazepiny s dlouhým biologickým poločasem, kde k deliriu z odnětí může dojít i po několika dnech po zastavení příjmu těchto farmak.

Špatný nutriční stav pacienta při současném dalším riziku výrazně ve vyšším věku zvyšuje riziko deliria. Detekovatelné nízké hladiny albuminu nejsou jen rizikem pro horší zotavení z deliria, ale jsou zejména při polypragmzii rizikem pro vznik toxických hladin některých farmak, zejména těch, která se váží relativně vyšší frakcí na sérovou bílkovinu (Culp et Caccione, 2008).

U každého pacienta s delíriem je třeba zvážit zobrazovací vyšetření mozku, tedy CT mozku. To provádíme, je-li přítomen ložiskový neurologický náález, anamnéza traumatu hlavy. Rozlišit tak lze akutní cévní mozkové příhody, intrakraniální krvácení, abscesy a nádory mozku, které mohou také vést k delirióznímu stavu a může to být první příznak těchto onemocnění. Celkově ale výtečnost CT mozku je u deliria relativně nízká, pravděpodobnost nálezu fokální léze mozku na CT se pohybuje kolem 7 %, u pacientů s febriliemi, dehydratací a s anamézou demence klesá tato pravděpodobnost na 2 % (Hufschmid et Shabarin, 2008).

K základnímu vyšetření patří laboratorní vyšetření krevního obrazu, základní biochemický screening včetně iontů, v indikovaných případech toxikologické vyšetření. Lumbální punkce by se měla zvážit u každého pacienta k vyloučení neuroinfektu nebo nádorové leptomeningitidy, pokud nejsou přítomny kontraindikace k jejímu provedení a pokud již není zjištěna jednoznačná jiná příčina deliria.

V případě, že předchozí vyšetření neobjasnila etiologii deliriózního stavu, jsou indikovány doplňující testy: krevní plyny, hemokultura, amoniak v séru, podrobnější vyšetření jaterních

funkcí, amylázy v moči a séru, fT4, TSH, sérový kortizol, antinukleární faktor, sérová hladina B12 a kyseliny listové, TPHA, HIV protilátky, osmolalita séra a v moči, vyšetření moči na těžké kovy, porfobilinogen, metabolity katecholaminů (Seifertová, Praško et Höschl, 2004).

V našich podmínkách při péči o geriatrické pacienty v ambulantní i nemocniční sféře se jeví dehydratace jako nejčastější a největší rizikový faktor pro vznik deliria, na což bychom neměli zapomínat, a to především ve světle všech našich diagnostických možností. Abychom neopomenuli tento podceňovaný a poměrně jednoduše léčitelný stav, který je ale nespíše přímou nebo spolupodmiňující příčinou mnohem většího počtu úmrtí ve vyšším věku, než by se očekávalo. Bližší epidemiologické studie v tomto směru nebyly dosud provedeny. Z klinických zkušeností je známo, že pacienti se zácpou mají vyšší riziko vzniku deliria, je ale otázkou, u kterého individuálního pacienta je zácpa průvodním jevem samotné dehydratace. V dostupné literatuře jsme ale nezaznamenali validní data či studie provedené na tento fenomén známý z klinické praxe.

Prevence deliria

V pozitivním ovlivnění rizika mortality starých pacientů hraje klíčovou úlohu prevence deliria, prevence nejúčinněji minimalizuje dopady tohoto stavu na pacienty v jeho riziku. Udává se, že až v 30–40 % případech deliriózních stavů by bylo možno preventivními opatřeními zabránit jejich rozvoji (Siddiqi, House et Holmes, 2006). Je důležité se vyhnout medikaci, jako jsou benzodiazepiny a anticholinergika, která spolupůsobí prodeliriózně. Stav z odnětí benzodiazepinů, ale vedle toho i z odnětí alkoholu, je nejlépe prevencí ovlivnitelnou příčinou deliria. Ve strategii prevence deliria je nutné ovlivnit několik faktorů, které hrají roli v riziku vzniku tohoto stavu u geriatrických nemocných. Zjednodušeně je lze shrnout do hesla HYDRATACE, ALIMENTACE, MOBILIZACE, REORIENTACE. Důležité je zabezpečení orientace v prostředí, které je pro pacienta nové, dbát na potřeby výživy pacienta, příjmu tekutin a spánku, zajištění pohybu s ohledem na limity nemocného v rámci jeho onemocnění a zajistit kompenzaci senzorických deficitů, zejména sluchových a zrakových. Tato strategie je vypracována v rámci projektu HELP (The Hospital Elder Life Program), kterou můžeme blíže nastudovat na <http://www.hospitalelderlifeprogram.org>. Jde o iniciativu vycházející z Yale University School of Medicine, podrobnější popis tohoto systému by byl již nad rámec tohoto článku. V HELP programu je kladen důraz na geriatric-

ký multioborový tým, kde spolupracují geriatr, nutricionista, ergoterapeut, psychiatr, sociální pracovník, dietolog, farmakolog a dobrovolníci. V našich podmínkách je přístup ke geriatrickým pacientům méně velkorysý, a tím spíše lze čerpat z této aktivity. Bylo prokázáno, že multioborově koncipovaným přístupem v rámci projektu HELP se daří výrazně snižovat výskyt deliria, kdy se delirium u pacientů s přístupem HELP vyskytlo v 9,9 % oproti skupině pacientů s běžným systémem péče, kdy se vyskytlo v 15,0 %. HELP jakožto přístup založený na mezioborovém týmu s důrazem na aktivizaci pacienta efektivně redukuje i počet epizod a celkové trvání deliria u hospitalizovaných starých pacientů (Inouye et al., 1999).

V otázce farmakologické prevence deliria byly opakovaně diskutovány v anglosaské odborné literatuře v posledních 10 letech možnosti preventivního podávání haloperidolu starým nemocným, tento přístup v současné době není doporučen (Kalisvaart et al., 2005), rovněž pak preventivní podávání inhibitorů acetylcholinesterázy (Liptzin et al., 2005). Podávání haloperidolu v prevenci deliria má rizika a toto antipsychotikum je zatíženo zejména vysokým výskytem nežádoucích účinků ve smyslu parkinsonského polékového syndromu, jehož riziko vzniku stoupá zejména u starých nemocných, kde je mozek vysoce vulnerabilní, ať už pro mikroangiopatii postihující hluboké struktury mozku zejména bazální ganglia, nebo pro možnost výskytu klinicky němého nebo již vyjádřeného parkinsonského syndromu neurodegenerativní etiologie. Ani v léčbě již propuknuvšího deliria nestojí haloperidol v první linii zejména z výše uvedených důvodů.

Farmakologická léčba deliria u geriatrických pacientů

U pacienta, který je agitovaný, neklidný, nespokojený či psychotický je indikována přiměřená farmakologická léčba. Účelem léčby je přiměřené zklidnění pacienta, zabránit jeho vyčerpání a zabezpečit jeho bezpečnost. Pokud je nutnost aplikace v injekční formě, obvykle je jako první indikován Tiaprid v intravenózním podání. Haloperidol je látka, se kterou jsou největší zkušenosti v léčbě deliria, je účinný, ale je zatížen rizikem vzniku parkinsonského polékového syndromu, jehož riziko vzniku je velmi výrazné zejména u pacientů s Parkinsonovou nemocí, kde je přímo kontraindikován, podobně také u deliria při demenci při Chorobě s Lewyho tělísky. U hyperaktivního deliria s masivním neklidem mimo pa-

cientky s PN a DLBD je ale nadále indikován v intravenózní nebo intramuskulární aplikaci, u všech geriatrických pacientů ale se zvýšenou opatrností, a to zejména je-li neúčinné podávání tiapridu. Mimo extrapyramidových nežádoucích účinků má také kardiovaskulární nežádoucí účinky a při intravenózní aplikaci je vhodné monitorovat QTc interval pomocí EKG. Haloperidol může také snížit práh pro vznik epileptického záchvatu. V posledních letech se i v léčbě deliria preferuje podávání antipsychotik 2. generace, která jsou zatížena menšími riziky nežádoucích účinků zejména extrapyramidových, což je u geriatrických pacientů výhodné. Jde o risperidon, olanzapin a quetiapin, přičemž quetiapin je indikován v první řadě u deliria při PN a LBD. Nevýhodou těchto antipsychotik 2. generace je nemožnost podat je v injekční formě. U risperidonu a olanzapinu jsou dostupná data o možných rizicích zvýšeného výskytu cévních mozkových příhod u starších osob a je nutno proto individuálně posoudit možná rizika u jednotlivců. Tato antipsychotika nejsou přímo doporučována při léčbě delirií, v literatuře jsou ale zmínky o jejich použití v této indikaci. Klasická antipsychotika typu tioridazu a chlorpromazu nejsou u deliria indikována pro jejich výrazný anticholinergní efekt a riziko hypotenze, což je velmi závažné riziko u geriatrických nemocných. Při neúčinnosti intervence antipsychotiky je možno krátkodobě podpůrně použít benzodiazepiny s krátkým biologickým poločasem (midazolam, lorazepam, oxazepam), doporučovány v monoterapii jsou pouze u deliria při syndromu z vysazení při abúzu alkoholu, benzodiazepinů a jiných psychoaktivních látek. Při odvykacím stavu po alkoholu s deliriem je důležité doplnit vitaminy, zejména B1. U těžkého alkoholika může infuze čisté glukózy vyčerpat poslední zásoby vitamínu B1 a vyvolat Wernickeovu encefalopatii nebo akutní myokardiopatii z nedostatku vitamínu B1. I u geriatrických pacientů musíme myslet na tuto možnost (Seifertová, Praško et Höschl, 2004; Fong, Tulebaev et Inouye, 2009; Edel et Tunis, 2001).

U pacientů s deliriem nasedajícím na demenci se objevují informace o efektu inhibitorů acetylcholinesteráz v léčbě deliria. Jde ale o malé

soubory pacientů a kazuistická sdělení, další výzkum v této oblasti je potřebný a inhibitory acetylcholinesteráz nyní nejsou indikovány primárně v léčbě deliria nasedajícího na demenci (Liptzin et al., 2005).

Závěr

Delirium je život ohrožující stav, který se ve stáří může vyskytovat často, a to zejména u hospitalizovaných pacientů. Zvýšené riziko vzniku deliria mají pacienti s demencí a rovněž pacienti celkově oslabení, s infekcí, po operacích. V diferenciální diagnóze je zásadní odlišit delirium od demence a deprese. U starších osob je nutné vyhledávat somatická onemocnění a jiné noxy, které k deliriu mohou vést, a tyto pak cíleně léčebně ovlivnit. Důležitá je prevence deliria a hlavními zásadami léčby deliria jsou HYDRATACE, ALIMENTACE, MOBILIZACE, REORIENTACE a současně přiměřená farmakoterapie antipsychotiky.

Literatura

1. Culp KR, Cacchione PZ. Nutritional status and delirium in long-term care elderly individuals. *Appl Nurs Res*. 2008; 21: 66–77.
2. Cunningham C, Campion S, Lunnon K, Murray CL, Woods JF, Deacon RM, Rawlins JN, Perry VH. Systemic inflammation induces acute behavioral and cognitive changes and accelerates neurodegenerative diseases. *Biol Psychiatry*. 2008; 65(4): 304–312.
3. Edell WS, Tunis SL. Antipsychotic treatment of behavioral and psychological symptoms of dementia in geropsychiatric inpatients. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2001; 9(3): 289–297.
4. Fong TG, Bogardus ST, Daftary A, Auerbach E, Blumenfeld H, Modur S, Leo-Summers L, Seibyl J, Inouye SK. Cerebral perfusion changes in older delirious patients using 99mTc HMPAO SPECT. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2006; 61(12): 1294–1299.
5. Fong TG, Tulebaev SR, Inouye SK. Delirium in Elderly Adults: Diagnosis, Prevention and Treatment. *Nat Rev Neurol*. 2009; dostupné na: <http://www.medscape.org/viewprogram/19202>.
6. Flacker JM, Cummings C, Mach JR, Bettin K, Kiely DK, Wei J. The association of serum anticholinergic activity with delirium in elderly medical patients. *Am J Geriatr Psychiatry*. 1998; 6: 31–41.
7. Han JH, Shintani A, Eden S, Morandi A, Solberg LM, Schnelle J, Dittus RS, Storrow AB, Ely EW. Delirium in the emergency department: an independent predictor of death within 6 months. *Ann Emerg Med*. 2010; 56(3): 244–252.
8. Hsieh TT, Fong TG, Marcantonio ER, Inouye SK. Cholinergic deficiency hypothesis in delirium: a synthesis of current evidence. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2008; 63: 764–772.
9. Hufschmidt A, Shabarín V. Diagnostic yield of cerebral imaging in patients with acute confusion. *Acta Neurol Scand*. 2008; 118: 245–250.
10. Inouye SK. Delirium in older patients. *N Eng J Med*. 2006; 354: 1157–1165.
11. Inouye SK, Bogardus ST, Charpentier PA, Leo-Summers L, Acampora D, Holford TR, Cooney LM. A multicomponent intervention to prevent delirium in hospitalized older patients. *N Eng J Med*. 1999; 340(9): 669–676.
12. Jiráček R, Koukolík F. Demence. Galén, Praha, 2002; 335.
13. Kalisvaart KJ, Vreesswijk R, de Jonghe JF, van der Ploeg T, van Gool WA, Eikelenboom P. Risk factors and prediction of postoperative delirium in elderly hip-surgery patients: implementation and validation of a maedical risk factor model. *J Am Geriatr Soc*. 2006; 54(5): 817–822.
14. Kalisvaart KJ, de Jonghe JF, Bogaards MJ, Vreesswijk R, Egberts TC, Burger BJ, Eikelenboom P, van Gool WA. Haloperidol prophylaxis for elderly hip-surgery patients at risk delirium: a randomized placebo-controlled study. *J Am Geriatr Soc*. 2005; 53(10): 1658–1666.
15. Konrád J. Deliria (stavy zmatenosti) u geriatrických pacientů. *ČS GER REV* 2006; 4(2).
16. Liptzin B, Laki A, Garb JL, Fingerhuth R, Krushell R. Donepezil in the prevention and treatment of post-surgical delirium. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2005; 13(12): 1100–1106.
17. McCusker J, Cole M, Abrahamowitz M, Premeaou F, Belzile E. Delirium predicts 12-month mortality. *Arch Intern Med*. 2002; 162(4): 457–463.
18. Moore AR, O'Keefe TO. Drug-induced cognitive impairment in the elderly. *Drugs Aging*. 1999; 15: 15–28.
19. Robertson B, Blennow K, Bråne G, Edman A, Karlsson I, Wallin A, Gottfries CG. Hyperactivity in the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in demented patients with delirium. *Int Clin Psychopharmacol*. 2001; 16(1): 39–47.
20. Seifertová D, Praško J, Höschl C. Postupy v léčbě psychických poruch. Academia Medica Pragensis. Praha. 2004; 479.
21. Siddiqi N, House AO, Holmes JD. Occurrence and outcome of delirium in medical in-patients: A systematic literature review. *Age Ageing*. 2006; 35(4): 350–364.
22. Shigeta H, Yasui A, Nimura Y, Machida N, Kageyama M, Miura M, Menjo M, Ikeda K. Postoperative delirium and melatonin levels in elderly patients. *Am J Surg*. 2001; 182(5): 449–454.
23. Smolík P. Duševní a behaviorální poruchy, Maxdorf, Praha 2002; 506.
24. The Hospital Elder Life Program (HELP), dostupné na: <http://www.hospitalelderlifeprogram.org>.
25. Thomas C, Hestermann U, Kopitz J, Plaschke K, Oster P, Driessen M, Mundt C, Weisbrod M. Serum anticholinergic activity and cerebral cholinergic dysfunction: an EEG study in frail elderly with and without delirium. *BMC Neurosci*. 2008; 9: 86.
26. Yokota H, Ogawa S, Kurokawa A, Yamamoto Y. Regional cerebral blood flow in delirium patients. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2003; 57: 337–339.

Článek doručen redakci: 12. 6. 2011

Článek přijat k publikaci: 27. 7. 2011

MUDr. Pavel Rössner, Ph.D.

Neurologická klinika FN Ostrava

Kognitivní centrum

17. listopadu 1 790, 708 52 Ostrava

pavel.rossner@seznam.cz

