

ZMÄTENOSŤ, DELÍRIUM A HALUCINÁCIE V DÔSLEDKU LIEČBY MORFÍNOM

Peter Beržinec

Onkologické oddelenie, Špecializovaná nemocnica sv. Svorada Zobor, Nitra

Zmätenosť, delírium a halucinácie sú vo všeobecnosti zriedkavé vedľajšie účinky morfinu a silných opioidov. Avšak pri použití u pacientov s pokročilým nádorovým ochorením sú častejšie, a to zvlášť u starších pacientov a v skupine pacientov vyžadujúcich opakované zvyšovanie dávky. Je pravdepodobné, že ľahšie, iniciálne symptómy zmätenosti a halucinácií sa diagnostikujú zriedkavejšie, než sa vyskytujú. Na druhej strane je tiež možné, že časť ťažších foriem je prisúdená morfinu nesprávne a existuje iná príčina. Na hyperaktívne delirantné stavy, zmätenosť a halucinácie nevzniká tolerancia. Pokiaľ nie je diagnostikovaná iná príčina zmätenosti či halucinácií a je nutné pokračovať v liečbe silnej bolesti, je teda potrebné zníženie dávky alebo rotácia opioidov.

Kľúčové slová: morfin, silné opioidy, delírium, zmätenosť, halucinácie.

CONFUSION, DELIRIUM AND HALLUCINATIONS CAUSED BY TREATMENT WITH MORPHINE

Confusion, delirium and hallucinations are in general rare adverse events caused by morphine or strong opioids. However, they occur more often when used in patients with advanced cancer, especially in elderly and those repeatedly needed the doses enhancement. Mild, initial symptoms of confusion and hallucinations are possibly under diagnosed. On the other hand it is possible that some more severe symptoms are contributed wrongly to morphine when other cause exists.

There is no tolerance development to hyperactive delirium, confusion, and hallucinations. Thus the dose should be decreased or opioid rotation used if there is no other obvious cause for confusion and hallucinations.

Key words: morphine, strong opioids, delirium, confusion, hallucinations.

Paliat. med. liec. boles., 2008, roč. 1 (2): 80–82

Úvod

Liečba morfinom a silnými opioidmi je sprevádzaná širokým spektrom možných vedľajších účinkov. Takmer u všetkých pacientov liečených morfinom a silnými opioidmi sa vyskytne obštipácia, viac ako v 20 % sa vyskytujú nevoľnosť a nauzea a hlavne na začiatku liečby sedácia. Halucinácie a zmätenosť patria medzi zriedkavé vedľajšie účinky liečby silnými opioidmi (tabuľka 1). Ak sa však vyskytnú, ide o veľmi nepríjemné stavy a to nielen pre pacienta samotného a pre jeho blízkych, ale aj pre jeho širšie okolie, pričom môžu viesť aj k problémovým situáciám pre zdravotníckych pracovníkov. Cieľom tejto práce je poskytnúť stručný prehľad zameraný na problematiku halucinácií a stavov zmätenosti pri liečbe morfinom, zvlášť v skupine onkologických chorých.

Definície termínov

V literatúre venovanej liečbe bolesti a paliatívnej medicíne sa pojmy *delírium*, *halucinácie*, *zmätenosť*, používajú bežne bez ich presného vymedzenia, čo môže viesť a aj vedie k nejasnostiam. Naznačuje to aj názov jedného z editorielov v časopise *Palliative Medicine*: „The confusions about confusion“ (4).

Podľa definícií termínov *National Library of Medicine* (USA) je delírium porucha charakterizovaná zmätenosťou, poruchami pozornosti, orientácie, halucináciami, bludnými predstavami, rozrušením (5). Delírium môže byť hyperaktívne, hypoaktívne, prípadne aj zmiešané, pričom dôraz sa pri týchto termínoch dáva skôr na psychickú stránku a stav vzrušenia pacienta než na samotnú motorickú strán-

Tabuľka 1. Niektoré vedľajšie/nežiaduce účinky morfinu a silných opioidov.

Vedľajší/nežiaduci účinok	Výskyt pri liečbe	Závislosť na dávke	Vývoj tolerancie
Obštipácie	30 – 100 %	áno	áno
Suchosť úst	40 %	?	?
Nauzea/vomitus – centrálna	20 – 30 %	áno	áno
Nauzea/vomitus – žalúdočná stáza	15 %	áno	nie
Sedácia – pri úvodnej titracii	20 %	áno	áno
Zmätenosť	1 – 5 %	áno	nie
Halucinácie	≤ 1 %	nie – áno – ?	nie
Retencia moču	zriedkavá	?	?

Upravené podľa (1, 2, 3).

Tabuľka 2. Kontrasty dvoch základných typov delíria.

Typ/kontrasty	Hyperaktívne delírium	Hypoaktívne delírium
Symptómy	• Halucinácie	• Ospalosť
	• Bludy	• Utiahnutosť
	• Vzrušenie	• Spomalenosť
Patofyziológia	• Cerebrálny metabolizmus + až norma	• Cerebrálny metabolizmus –subnorma
	• EEG – rýchle až normálne	• EEG – difúzne spomalenie
	• GABA systém – redukovaná aktivita	• GABA systém – zvýšená stimulácia

Upravené podľa (6).

ku (5). Kontrasty medzi 2 základnými typmi delíria sú uvedené v tabuľke 2.

Halucinácie sú subjektívne pocity vnemu pri chýbaní primeraného stimulu, ktoré sú však pokladané za reálne.

Bludy, resp. *bludné predstavy*, sú mylné predstavy týkajúce sa seba samého alebo osôb alebo objektov, ktoré trvajú napriek realite.

Zmätenosť je mentálny stav charakterizovaný popletením, emočným nepokojom, rozrušením, ne-

dostatkom jasného myslenia a poruchou vnímania. Termín *zmätenosť* je často používaný ako synonymum (nie hypoaktívneho) delíria (6).

Prevalencia a patofyziológia

Delirantný stav sa vyskytne pri nádorovom ochorení približne u 10 – 15 % hospitalizovaných pacientov a asi u 70 % v posledných 24 – 48 hodinách života. Aj pri pokročilom nádorovom ochorení je často zvrtný, okrem už spomenutých posledných

Tabuľka 3. Príčiny delirantných stavov pri nádorovom ochorení.

Štrukturálne	Metabolické	Hematologické	Infekcie	Lieky
Nádory/metastázy v CNS	Dehydratácia	Anémia	Systémové	Morfín, opioidy
Preexistujúca demencia	Hypoxia	DIC	CNS	Psychofarmaká
Pokročilý vek	Hyperkapnia			Kortikosteroidy
	Horúčka			Cytostatiká
	Hepatálna encefalopatia			Cimetidin, ranitidin
	Uremická encefalopatia			Nesteroidné protizápalové
	Hyperglykémia			Antibiotiká (chinolóny)
	Hypoglykémia			Digoxín
	Hyperkalciémia			Teofylín
	Hyponatriémia			Alkohol
	Hypernatríémia			Iné

Upravené podľa (8).

hodín života, kde je, naopak, často nezvratný a je dôsledkom ireverzibilných zmien a multiorgánového zlyhávania (7).

Delírium je vo všeobecnosti priamym dôsledkom medicínskeho stavu, intoxikácie niektorou látkou alebo ukončenia jej užívania, dôsledkom medikamentov, expozície toxínom alebo kombinácie týchto faktorov (tabuľka 3). Jediná vyvolávajúca príčina je zisťovaná iba u tretiny pacientov. Zvlášť pri pokročilých onkologických ochoreniach, u oslabených chorých, je delirantný stav často multifaktoriálny proces. Expozícia morfinu a silným opioidom je pri ňom zisťovaná vo vyše 60 % prípadov. Časté sú aj metabolické poruchy – vo vyše 50 %, infekcie – vo vyše 40 % a štrukturálne lézie (najčastejšie metastázy v mozgu) – v 15 % prípadov (8). Prejavom toxicity morfinu je častejšie hyperaktívne delírium, resp. zmätenosť – okrem špecifickej situácie pri úvodnej titracii liečby, keď je bežná sedácia (tabuľka 1). Výskyt nežiaducich účinkov pri liečbe morfinom, resp. opioidmi, je vo všeobecnosti vyšší zvlášť u starších pacientov a v skupine pacientov, u ktorých dochádza k opakovanému zvýšeniu dávky. Halucinácie tu boli pozorované vo vyše 10 % prípadov (9, 10).

Morfín sa po orálnom podaní dobre absorbuje a je metabolizovaný v pečeni. Približne 55 – 65 % z absorbovaného množstva je konvertovaných na M-3-G (morfín-3-glukuronid) a približne 10 – 15 % na M-6-G (morfín-6-glukuronid). Sérové hladiny metabolitov presahujú hladiny morfinu počas dlhohodovej liečby niekoľkonásobne. Vylučované sú obličkami. M-6-G sa viaže na opioidné receptory, má analgetický účinok (príčom je otázne, do akej miery prispieva k analgetickému účinku morfinu) a spôsobuje sedáciu. M-3-G sa neviaže na opioidné receptory a nemá analgetický účinok. Má neurotoxické vlastnosti a u zvierat navodil zmeny správania a excitáciu. Predpokladá sa, že má vzťah k neurotoxickým prejavom aj u ľudí. Plazmatické koncentrácie morfinových metabolitov sú ovplyvnené renálnymi poruchami, ťažkými pečenevými poruchami, vekom, pohlavím a komedikáciou inými liekmi (11).

Diagnostika

Diagnostika zmätenosti, delirantného stavu či halucinácií, obzvlášť pri počiatočných symptómoch, nie je ľahká. Detegovať pacientov s delíriom dokázali sestry v hospicioch so sensitivitou 18 % a špecifici-

tou 95 %. To znamená, že vedeli presne určiť u koho delírium nebolo, ale výrazne podhodnotili príznaky tých, u ktorých delírium bolo. Najviac chýb bolo práve pri starších pacientoch, pri prítomnosti už známej demencie, pri poruchách zraku, pri hypoaktívnej forme (12).

U pacientov užívajúcich morfín alebo iný silný opioid hrozia dve hlavné chyby. Prvou je podhodnotenie alebo nezachytenie ľahkých symptómov delirantného stavu. Tu môže pomôcť nasadenie skríningových nástrojov – vhodne zvolených dotazníkov a vizuálnych analógových či verbálnych škál – príklad je v tabuľke 4. Prehľady a analýzy skríningových nástrojov, ktoré sú v súčasnosti dostupné, boli publikované (13, 14). Druhou chybou je, pri klinicky zrejmom stave, prisúdenie príčiny morfinu (či inému opioidu), bez dostatočného zváženia iných možných etiologických faktorov v diferenciálnej diagnóze – v prehľade už uvedených v tabuľke 3. Racionálne použitie laboratórnych a zobrazovacích metód v diagnostike závisí na celkovom stave a prognóze pacienta.

Liečba

Veľmi dôležité je pripomenúť, že na halucinácie, zmätenosť či hyperaktívny delirantný stav v dôsledku liečby morfinom a silnými opioidmi nevzniká tolerancia – tabuľka 1. Je zaujímavé, že panuje úplná zhoda v tom, že veľkosť dávky má vplyv na vznik zmätenosti, ale čo sa týka halucinácií – názory sa široko rôznia: od kladných až po negatívne a medzi nimi je pripustenie názoru, že jednoznačnú odpoveď nevieme (1, 2, 3).

V praxi, pri nutnosti pokračovať v liečbe bolesti, môžeme teda postupovať tak, že použijeme buď redukcii dávky alebo ako alternatívu – rotáciu opioidov (a tiež redukcii). Za zmienku stojí, že u starších pacientov môžu mať silné opioidy rozpustné v tukoch (fentanyl) zmenený metabolizmus a predĺžený účinok v dôsledku zmeny pomeru medzi tukovým a svalovým tkanivom. V tejto skupine pacientov sa preto pokladajú za vhodnejšie hydrofilné opioidy (hydromorfon a oxykodon) – pri ich použití je menšia pravdepodobnosť výskytu nežiaducich účinkov (1).

Čo sa týka medikamentózneho riešenia akútneho hyperaktívneho delirantného stavu či zmätenosti a halucinácií – najčastejšie sa využívajú neuroleptiká – klasickým liekom je haloperidol v dávke 5 – 10 mg s možnosťou opakovania. Postupy sú prakticky štandardizované a publikované v zahraničnej aj domácej literatúre (1, 15, 16). Zásadne by sme nemali chorého ponechať bez dohľadu. Citované (a veľmi dobré) články z ČR a SR sú dostupné aj na internete a pre záujemcov o problematiku sú www adresy uvedené (15, 16).

Záverom, delirantné stavy, zmätenosť a halucinácie pri liečbe morfinom sú v klinickej praxi diag-

Tabuľka 4. Škála zmätenosti – podľa N. Sanhill et al. (14).

Tabuľka IV. Sklad zmatenosti – podľa IV. Schizmi skan (17)		
	Parameter	Bodovanie
I	Stupeň bdlosti	Normálny = 0
		Hyperaktívny = 1
		Hypoaktívny = 1
II	Test pozornosti – čas a správnosť vymenovania mesiacov roka v opačnom poradí	*Oneskorenie viac ako 30 sekúnd: +1
		Jedno vynechanie: +1
		Dve vynechania: +2
		Nedokončenie úlohy: + 3
		Neschopnosť vykonať: +4
Celkový výsledok – počet bodov I + II:		0 = normálny 1 = hraničný 2 = zmätenosť
*medzi vymenovaním dvoch mesiacov		

nostikované zriedkavejšie než iné, bežné nežiaduce účinky morfinu. Napriek tomu, je reálna možnosť, že sú diagnostikované na jednej strane menej často, než sa v skutočnosti vyskytujú a na strane druhej, že sú diagnostikované nepresne a prisúdené morfinu (či iným opioidom), aj keď hlavná príčina môže byť inde. Možnosti skríningu ľahších a iniciálnych foriem zmätenosti a halucinácií vhodnými nástrojmi – dotazníkmi a škálami – sú na zváženie aj na pracoviskách v SR zaoberajúcich sa bližšie liečbou nádorovej bolesti silnými opioidmi.



doc. MUDr. Peter Beržinec, CSc.
Onkologické oddelenie,
Špecializovaná nemocnica
sv. Svorada Zobor, n.o.
Výučbová základňa SZU
Kláštorská 134, 949 88 Nitra
e-mail: berzinec@nextra.sk

Literatúra

1. Jovey, R.D. (ed.). Managing pain. 2nd ed. Rogers Media, Toronto, Can, 2002, 219.
2. Regnard CFB, Tempest S. A guide to symptom relief in advanced disease. 4th ed. Hochland and Hochland Ltd, Cheshire, UK, 1998, 143.
3. Klaschik E. Medikamentöse Schmerztherapie bei Tumorpatienten. Pallia Med Verlag, Bonn, BRD, 2001, 60.
4. Chang VT. The confusion about confusion. J Palliat Med, 2002, 5, 659–660.
5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>
6. Breibert W. Confusion: delirium and dementia. in Downing CM, Wainwright W (eds). Medical care of the dying. Victoria Hospice Society, Victoria, Can., 4th ed., 2006, 687.
7. <http://cancerweb.ncl.ac.uk/cancernet/305472.html>
8. Centeno C, Sanz A, Bruera E. Delirium in advanced cancer patients. Palliat Med, 2004, 18, 184–104.
9. Kulichová M. Liečba bolesti u geriatrických pacientov. Bolest, 2005, 4, 219–222.
10. Glare P, Walsh D, Sheehan D. Dosing for chronic cancer pain. The adverse effects of morphine: a prospective survey of common symptoms during repeated dosing for chronic pain. Am J Hosp Palliat Care, 2006, 23, 229–235.
11. Andersen G, Jensen N-H. Pain, sedation and morphine metabolism in cancer patients during long-term treatment with sustained-release morphine. Palliat Med, 2002, 16, 107–114.
12. Inouye SK, Foreman MD, Mion LC, Katz KH, Cooney LM, Jr. Nurses' recognition of delirium and its symptoms: comparison of nurse and researcher ratings. Arch Intern Med, 2001, 161, 2467–2473.
13. Hjermstad MJ, Loge JH, Kaasa S. Methods for assessment of cognitive failure and delirium in palliative care patients: implications for practice and research. Palliat Med, 2004, 18, 494–506.
14. Sarhill N, Walsh D, Nelson KA, LeGrand S, Davis MP. Assessment of delirium in advanced cancer: the use of the bedside confusion scale. Am J Hosp Palliat Care, 2001, 18, 335–341.
15. Zelman M, Holý K, Bračoková H. Zvládanie akútneho psychomotorického nepokoja a agresivity pacienta. Psychiat pro Praxi, 2006, 4, 185–190. (www.solen.cz/pdfs/psy/2006/04/10.pdf)
16. Dobiáš V. Repetitorium urgentnej medicíny. Náhle psychické ochorenia. Via pract, 2006, 3, 416–418. (www.solen.eu)