

Liečba delíria tremens

MUDr. Boris Bodnár,^{1,2} MUDr. Eva Pálová PhD.¹

¹ I. Psychiatrická klinika FNLP a UPJŠ, Košice

² Centrum pre liečbu drogových závislostí, Košice

Liečba odvykacieho stavu pri syndróme závislosti od alkoholu môže byť komplikovaná vznikom delíria tremens, ktoré je život ohrožujúcim stavom. Mortalita pri tejto komplikácii sa používaním benzodiazepínov znížila. Benzodiazepíny sú v súčasnosti štandardnou modalitou psychofarmakologickej liečby delíria tremens. Komplexná liečba vyžaduje v indikovaných prípadoch užívanie antipsychotík, suplementáciu vitamínov a minerálov a ďalšiu podpornú liečbu zahŕňajúcu adekvátnu somatickú starostlivosť.

Kľúčové slová: delírium tremens, odvykací stav, benzodiazepíny.

The treatment of delirium tremens

Delirium tremens may be a serious complication of the treatment of alcohol withdrawal symptoms in patients with alcohol dependence and can be the life threatening, as well. The mortality due to this complication has decreased thanks to widespread use of benzodiazepines. Nowadays benzodiazepines are the standard modality of psychopharmacological treatment for delirium tremens. The treatment of delirium tremens incorporates general supportive measures, as well as management of specific symptoms (antipsychotics, vitamins and search and treatment of complicating illnesses).

Key words: delirium tremens, alcohol withdrawal symptoms, benzodiazepines.

Psychiatr. prax; 2010; 11 (1): 32–34

Podľa údajov *Epidemiologic Catchment Area* (ECA) (8) je prevalencia alkoholizmu v bežnej populácii v USA približne 16 %. Dáta získané v tejto práci poukázali zároveň na skutočnosť, že počet liečených pacientov pre problémy spojené so závislosťou od alkoholu je veľmi nízky, čo bolo neskôr potvrdené aj ďalšími štúdiami (3). Podľa zistení ECA iba 15 % tých, ktorí spĺňali kritériá pre abúzus alkoholu a/alebo závislosť od alkoholu, vyhľadalo lekársku pomoc. Delírium tremens nastupuje po období relatívnej alebo absolútnej abstinencie, najčastejšie 24 hodín až niekoľko dní po prerušení užívania alkoholu. Liečba závislosti od alkoholu je zameraná v úvodnej fáze na zvládnutie odvykacích príznakov, avšak zvyčajne zahŕňa aj rôzne podporné opatrenia. Vo väčšine prípadov je pri súčasnej medikamentóznej liečbe priebeh tejto fázy nekomplikovaný. Podľa literárnych údajov dochádza asi v 5 % prípadov (6) v rámci odvykacieho stavu ku vzniku kvalitatívnej poruchy vedomia

s psychotickými príznakmi, delíriu tremens. Bez liečby je mortalita pri delíriu tremens až 30 % (10). Vďaka štandardnému užívaniu benzodiazepínov poklesol výskyt úmrtí na menej ako 5 % (7). Khan a kol. (11) uvádzajú ako riziko mortality pri delíriu tremens súčasný výskyt pretrvávajúcej hypertenzie a tachykardie počas prvých 24 hodín.

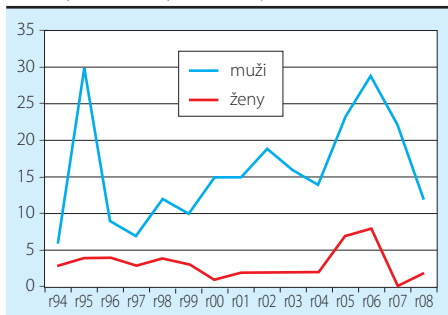
V Českej republike zaznamenali v priebehu desaťročia (1995 – 2005) vzostup liečených pacientov s odvykacím stavom s delíriom 1,57-krát (4). Z našich skúseností na I. Psychiatrickej klinike FNLP a UPJŠ v Košiciach jednoznačný nárast nemôžeme potvrdiť (2) (graf 1).

Riziká vzniku delíria tremens

V rámci poskytovania individuálnej liečby by bolo pre klinických pracovníkov veľmi užitočné poznať faktory, ktoré by predikovali vznik delíria tremens. Niekoľko pracovných tímov sa pokúsilo tieto rizikové faktory určiť. Závažným rizikovým faktorom je prekonanie delíria v rámci odvykacieho stavu v minulosti (5, 13). Až v 30 % prípadov predchádza delíriu epileptický záchvat (8). Za ďalšie riziká súvisiace so samotným konzumom alkoholu sa považujú

prekonanie závažného odvykacieho stavu, dĺžka trvania závislosti, denná dávka alkoholu. Ich prediktívna hodnota však nebola jednoznačne potvrdená (5). Kombinácia alkoholu s nadužívaním benzodiazepínov výrazne komplikuje liečbu závislosti a je rizikom aj pre vznik delíria tremens (12). Zo somatických komplikácií bola ako rizikový faktor viackrát zistená pulzová frekvencia vyššia ako 120 úderov za minútu (15) (prípadne > 100/min, (13)). Ďalšími rizikami sú nauzea a vomitus vedúce ku strate iónov, malnutícia a starší vek (12). Kombináciou jednotlivých faktorov sa riziko vzniku delíria tremens zvyšuje. U všetkých pacientov v súbore Leeho a kol. (13) sa vyskytlo delírium tremens v minulosti a aktuálne tachykardia (> 100 úderov/min.). Ďalší autori uvádzajú ako rizikový trojicu systolický tlak vyšší ako 145 mmHg, somatickú komorbiditu a anamnézu komplikovaného odvykacieho stavu (epileptické paroxysmy alebo delírium) (6). V práci Palmstiernu (15) je za rizikový považovaná až päť faktorov: infekcia (pneumónia, močová infekcia), v minulosti prekonaný epileptický záchvat, delírium tremens v minulosti, tachykardia (> 120 úderov/min), symptómy hyperaktivity autonómneho nervového systému.

Graf 1. Počet pacientov s delíriom tremens liečených na I. Psychiatrickej klinike v Košiciach.



Tabuľka 1. Rizikové faktory pre vznik delíria tremens.

delírium tremens v minulosti	epileptický záchvat v minulosti
anamnéza závažného odvykacieho stavu	súčasný konzum benzodiazepínov
dĺžka trvania závislosti	tachykardia nad 100 (120) úderov/min.
vysoká tolerancia alkoholu	nauzea, vomitus
	starší vek
	malnutícia

Farmakologická liečba

Johnson a Ait-Daoud (10) rozdeľujú farmakologickú liečbu závažného odvykacieho stavu, kde patrí aj rozvoj delíria tremens, na tri skupiny:

1. benzodiazepíny,
2. podporná liečba: haloperidol, multivitamíny, thiamín, kyselina folová, magnézium,
3. prídavná liečba: antikonvulzíva, α – agonisti, β – blokátory.

Benzodiazepíny sú liekom voľby pre liečbu delíria tremens. Ich použitie je výhodné aj preto, že apriori zmierňujú intenzitu odvykacích príznakov a sú účinné v prevencii a liečbe epileptických paroxyzmov. Uprednostňujú sa preparáty s dlhodobým biologickým polčasom, ktorý umožňuje dosiahnuť stabilnejšiu koncentráciu lieku v organizme a hladší priebeh ústupu odvykacích príznakov. Medzi používané preparáty patria chlórdiazepoxid a diazepam (tabuľka 2). Vo Veľkej Británii je preferovaný chlórdiazepoxid pre udávaný nižší potenciál vzniku závislosti. V prípade poškodenia pečene sú indikované krátkodobé pôsobiace benzodiazepíny ako lorazepam 2 mg p. o. každé 2 hodiny (pokiaľ je to potrebné), pričom dávka presahujúca 10 – 12 mg/deň je podľa Janicaka potrebná len výnimočne. Po ústupe problémov sa dávka postupne titruje počas 1 – 2 týždňov na užívanie 2 – 3-krát denne (9), prípadne možno podávať aj oxazepam. Pri ich použití nehrozí nadmerná sedácia. Preferovanou aplikáciou benzodiazepínov je perorálne užívanie (10, 14). Prípadne intravenózne použitie, ktoré Saitz a O'Malley (16) považujú pri delíriu tremens za najefektívnejšie a najbezpečnejšie.

Pri výraznom psychomotorickom neklude a psychotických príznakoch sú indikované antipsychotiká. Vhodný je haloperidol v dávke 0,5 – 2 mg p. o./i. m. á 4 hod (7), podľa Latta (12) 2,5 – 5 mg p. o. 3 – 4x denne. Odporúča sa aj olanzapín v dávke 2,5 – 5 mg p. o. 3 – 4x denne (12).

Prehľadová práca Mayo-Smith a kol. (14) upozorňuje na vyšší výskyt morbidity a mortality pri

liečbe delíria tremens antipsychotikami (v sledovaných štúdiách boli použité chlorpromazín, promazín, perfenazín) v porovnaní s benzodiazepínmi. Za dôvod môžeme pravdepodobne považovať použitie antipsychotík v monoterapii. V súčasnosti sú hlavnou liečebnou modalitou benzodiazepíny a antipsychotiká sú podpornou liečbou.

Ďalšia liečba delíria tremens zahŕňa rehydratáciu pacienta s náhradou minerálov, hlavne sodíka a draslíka, za kontroly ich sérových hladín. Odporúčané dávky draslíka sú 80 – 240 mmol/deň (10). V prípade hypomagneziémie je potrebná surogácia tohto iónu s cieľom predísť epileptickým záchvatom. Denná odporúčaná dávka je 500 mg p. o. 2 – 4x denne (12) alebo 1 g i. v. 4x denne prvé 2 dni, ak už mal pacient v minulosti epileptické paroxyzmy. Štandardným odporúčaním býva v rámci prevencie Wernickeho encefalopatie podávanie tiamínu. Denné dávkovanie nie je presne určené, za odporúčanú minimálnu dávku sa považuje 100 mg 3x denne v perorálnej prípadne parentálnej forme (12, 17). Pomocou α – agonistov a β – blokátorov je možné zmierniť hyperaktivitu autonómneho nervového systému.

Janicak (9) zhrnul navrhovanú liečbu delíria alkoholovej genézy nasledovne:

1. upraviť prostredie (znižit' environmentálnu stimuláciu),
2. opakované monitorovanie vitálnych funkcií,
3. zabezpečiť zvládnutie výrazne nepokojných alebo agitovaných pacientov (aj obmedzovacími prostriedkami),
4. pravidelné monitorovanie laboratórnych parametrov (mineralogram, vitamíny,...),
5. pravidelné sledovanie TK a jeho udržiavanie aj podávaním infúzných roztokov, prípadne glukózy,
6. podávanie tiamínu – spočiatku 100 mg i. m., neskôr 100 mg 3x denne p. o.,
7. úprava hladín vitamínov (foláty, B-komplex, multivitaminové prípravky,...),
8. podávanie benzodiazepínov (napr. diazepam 5 – 10 mg p. o., max. však 80 – 100 mg denne) v prípade potreby sedácie,

9. v prípade potreby podávanie vysokopotentných antipsychotík (napr. haloperidol 2 – 5 mg i. m. každé 2 – 4 hodiny, ak je to potrebné na zvládnutie akútnej symptomatiky),
10. sledovať a v prípade potreby liečiť vzniknuté somatické komplikácie (napr. bronchopneumónia, krvácanie z GITU, choroby pankreasu a pečene, úrazy,...).

Okrem týchto opatrení pripúšťa aj možnosť použitia určitých alternatívnych stratégií, ktoré zahŕňajú použitie klonidínu, beta blokátorov, niektorých antikonvulzív (napr. Valproátu) a antagonistov kalcia (9).

Vlastné skúsenosti

Naše vlastné skúsenosti s liečbou delíria tremens na I. Psychiatrickej klinike sme retrospektívne preskúmali v rokoch 2006 – 2008 (2). V tomto období sa s touto diagnózou u nás liečilo 71 pacientov (61 mužov, 10 žien). Zaujímalo nás, aký druh psychofarmakologickej liečby sme použili a ako dlho delírium trvalo.

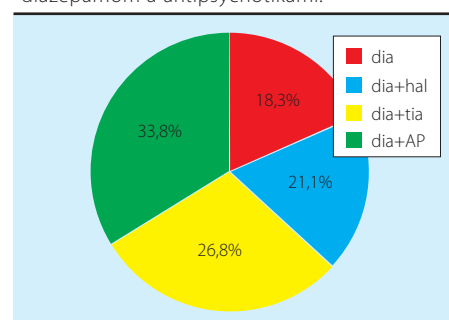
Nosnou liečbou u všetkých pacientov bol diazepam, nakoľko sa najčastejšie odporúča na zvládnutie abstinenčných príznakov ako sú tremor, tachykardia alebo hypertenzia. Iný typ benzodiazepínov sme nepoužili. V monoterapii bol diazepam použitý u 18,3 % pacientov (graf 2). Viac ako 80 % liečených dostávalo diazepam v kombinácii s antipsychotikami (AP). V tejto indikácii boli indikované dve AP, haloperidol a tiaprid. Dvomi pacientmi bola ordinovaná jednorázovo jedna ampulka levomepromazínu. Haloperidol bol podaný u 21,1 % pacientov, tiaprid u 26,8 % a oba preparáty súčasne v 33,8 % prípadoch. Iné antipsychotiká ordinované neboli.

U pacientov liečených iba diazepamom trvalo delírium priemerne 1,5 dňa (tabuľka 3). Je to v porovnaní s celkovou skupinou užívajúcou aj antipsychotiká takmer dvakrát menej. Pri diferenciácii antipsychotík na jednotlivé preparáty sme v našej skupine pacientov zistili, že u tých, ktorí užívali s diazepamom aj tiaprid a haloperidol, trvalo delírium tremens najdlhšie (3,6 dňa).

Tabuľka 2. Dávkovanie BZD pri delíriu tremens (podľa Latt a kol. (12)).

Diazepam	Chlórdiazepoxid
20 mg p. o. každé 2 hodiny až do upokojenia	Deň 1: 40 mg 4x denne + 40 mg p. p.
alebo 10 mg i. v. pomaly	Deň 2: 40 mg 4x denne
potom po 30 min., ak je to potrebné	Deň 3: 30 mg 4x denne
	Deň 4: 25 mg 4x denne
	Deň 5: 20 mg 4x denne
	Deň 6: 15 mg 4x denne
	Deň 7: 10 mg 4x denne
	Deň 8: 10 mg 3x denne
	Deň 9: 10 mg 2x denne
ďalej ako pri liečbe odvykacieho stavu bez delíria	Deň 10: 10 mg na noc

Graf 2. Proporcionálne zastúpenie liečby diazepamom a antipsychotikami.



V porovnaní s literárnymi odporúčaniami benzo-diazepíny boli u nás v úvode liečby (minimálne 24 hodín) podávané intramuskulárne.

Dĺžku trvania delíria tremens v našom súbore v jednotlivých skupinách pravdepodobne ovplyvnilo niekoľko faktorov. Jednak celkový rozsah dní ovplyvňuje aj fakt, že v niektorých prípadoch začalo delírium už pred hospitalizáciou (doma, na somatickom oddelení) a nami zaznamenaná dĺžka trvania delíria tremens nemusela byť úplná. Jednak musíme pri porovnaní skupín (benzodiazepíny verzus antipsychotiká) vziať do úvahy, že nevieme retrospektívne jednoznačne určiť závažnosť klinického stavu (nepokoj, psychotické príznaky, intenzitu vegetatívnych príznakov), pri ktorom sme sa v minulosti rozhodli aj pre užitie antipsychotík. Tým by dĺžka trvania delíria nebola podmienená samotným užívaním antipsychotík, ale aj celkovým klinickým obrazom.

Jeden z pacientov (1,4%) nášho súboru exitoval. Hospitalizovaný bol po prekonaní generalizovaného epileptického paroxysmu s následným vznikom delíria tremens. U pacienta došlo ku vzniku bronchopneumónie, ktorá bola príčinou jeho úmrtia.

Záver

Pri vzniku delíria tremens je vždy ohrozený život pacienta, preto si tento stav vyžaduje adekvátnu liečbu. Pri výbere liečby treba vždy brať do úvahy aj skutočnosť, že približne 10 % – 20 % pacientov závislých od alkoholu má závažné poškodenie pečene, preto, aj keď sú liekom prvej voľby benzodiazepíny, vyžaduje sa pri ich dávkovaní opatrnosť – primárne sú totiž metabolizované pečeňou. Napriek tomu sa na ich používaní v liečbe delíria tremens zhodujú mnohí autori.

Tabuľka 3. Dĺžka trvania delíria tremens (dni).

	diazepam	diazepam + AP (celkovo)	diazepam + haloperidol	diazepam + tiaprid	diazepam + kombinácia AP
priemer (dni)	1,5 ± 0,9	2,8 ± 0,7	1,7 ± 0,9	2,6 ± 1,8	3,6 ± 1,9
rozsah (dni)	1 – 4	1 – 9	1 – 2	1 – 9	3 – 7

Preparáty tejto skupiny s dlhým biologickým polčasom (chlórdiazepoxid, diazepam) zabezpečujú hladší priebeh odoznenia odvykacieho stavu. Nápomocným môže byť aj monitorovanie plazmatických hladín benzodiazepínov, ktoré by v súčasnosti malo byť dostupné vo väčšine zdravotníckych zariadení v SR. V prípade poškodenia pečene môžu byť vhodnejšou alternatívou aj preparáty s krátkym biologickým polčasom, napr. oxazepam, lorazepam, nakoľko tieto nie sú metabolizované pečeňou (9). Bazire (1) poukazuje na skutočnosť, že pri používaní beta-blokátorov, klonidínu a karbamazepínu síce môže dôjsť k zmierňovaniu symptómov, avšak dôkazy o ich účinnosti v liečbe delíria tremens sú nedostatočné. Naopak, podávanie tiamínu by malo byť súčasťou prvej voľby v liečbe delíria tremens.

V súčasnosti zatiaľ nemáme v SR vypracované štandardné postupy pri liečbe DT. Na pôde WHO sa pripravujú postupy akútnych intervencií v urgentnej psychiatrii ako smernice odporúčania terapeutických postupov lekárom (vrámci *Development of Essential Package for Mental, Neurological and Substance Use Disorders within WHO Mental Health Gap Action Programme*), kde je zahrnutá aj liečba delíria tremens. Podľa plánu majú byť smernice hotové a po pripomienkovaní rezortmi zdravotníctva krajín WHO a v konečnej podobe definitívne distribuované do členských krajín koncom roku 2010.

Literatúra

1. Bazire S. Psychotropic drug directory. Mental Health UK, Aberdeen 2007: 14–16.
2. Bodnár B, Múdry D, Pálová E. Praktické skúsenosti v liečbe delíria tremens. XIV. Česko-slovenský psychiatrický zjazd, Tále, 3. – 6. 2009.
3. Burling TA, Ziff DC. Tobacco smoking: a comparison between alcohol and drug abuse inpatients. *Addict Behav* 1988; 13:185–190.

4. Csémy L, Nešpor K, Brožová J. Delirium tremens v České republice: strmý vzestup. *Časopis Lékařů Českých* 2007; 146(1): 82–83.
5. Fiellin DA, O'Connor PG, Holmboe ES, Horwitz RI. Risk for delirium tremens in patients with alcohol withdrawal syndrome. *Substance Abuse* 2002; 23(2): 83–94.
6. Hamilton R. Goldfrank's Toxicologic Emergencies. 7th ed. New York, NY: McGraw-Hill, 2002. In: Khan A, Levy P, DeHorn S, Miller W, Compton A. Predictors of mortality in patients with delirium tremens. *Academic emergency medicine* 2008; 15(8): 788–790.
7. Hasin DS, Stinson FS, Ogburn E, Grant BF. Prevalence, Correlates, Disability and Comorbidity of DSM-IV Alcohol Abuse and Dependence in the United States. Results From the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions.
8. Heltzer JE, Prybeck TR. The co-occurrence of alcoholism with other psychiatric disorders in the general population and its impact on treatment. *J Stud Alcohol* 1991; 49: 219–224.
9. Janicak PG. Handbook of Psychopharmacotherapy. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia PA, 1999: 340–343.
10. Johnson AB, Ait-Daoud N. Alcohol: Clinical aspects. In: Lowinson HJ, Ruiz P, Millman RB, Langrod JG. Substance Abuse, a comprehensive textbook. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, PA, 2004: 151–163.
11. Khan A, Levy P, DeHorn S, Miller W, Compton A. Predictors of mortality in patients with delirium tremens. *Academic emergency medicine* 2008; 15(8): 788–790.
12. Latt N, Conigrave C, Saunders JB, Marshall EJ, Nutt D. Addiction Medicine. Oxford University Press 2009; 113–123.
13. Lee JH, Jang MK, Lee JY, Kim SM, Kim KH, Park JY, Lee JH, Kim HY, Yoo JY. Clinical predictors for delirium tremens in alcohol dependence. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2005; 20(12): 1833–1837.
14. Mayo-Smith MF, Beecher LH, Fischer TL, Gorelick DA, Guillaume JL, Hill A. Management of alcohol withdrawal delirium. An evidence-based practice guideline. *Archives of Internal Medicine* 2004; 164: 1405–1412.
15. Palmstierna T. A model for predicting alcohol withdrawal delirium. *Psychiatric Services*, 2001; 52(6): 820–823.
16. Saitz R, O'Malley SS. Pharmacotherapies for alcohol abuse, withdrawal and treatment. *Medical Clinics of North America* 1997; 81: 881–907. In: Lowinson HJ, Ruiz P, Millman RB, Langrod JG. Substance Abuse, a comprehensive textbook. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia 2004: 581–582.
17. Thomson AD, Marshall EJ. The treatment of patients at risk of developing Wernicke's encephalopathy in the community. *Alcohol and Alcoholism* 2006; 41(2): 159–167.

MUDr. Boris Bodnár

1. psychiatrická klinika LF UPJŠ a FNLP
Tr. SNP 1, 040 11, Košice
bodnarb@centrum.sk

Chýbajú vám v časopise niektoré témy?

Máte za sebou zaujímavý prípad vhodný na kazuistiku?

Chceli by ste napísať odborný článok a nevíete ako na to?

Kontaktujte redakciu Solenu pre ďalšie informácie.

SOLEN
MEDICAL EDUCATION

SOLEN, s. r. o., Lovinského 16, 811 04 Bratislava, tel.: 02/5465 1386, e-mail: redakcia@solen.sk