

Leczenie ostrego pobudzenia w psychozie: podejście oparte na dowodach w Stanach Zjednoczonych

Justin J. Schleifer

Adv. Psychiatr. Treat. 2011, 17:91-100

Pobudzenie, szczególnie w przebiegu psychoz, jest olbrzymim wyzwaniem dla lekarzy oddziałów psychiatrycznych, którzy muszą jednocześnie poradzić sobie z ostrymi objawami u pacjentów i właściwie ich zdiagnozować. Zbyt często leczenie pobudzenia zaburza proces diagnostyczny. Chorzy bardzo często otrzymują leki o działaniu sedatywnym, co maskuje objawy choroby podstawowej, opóźniając i utrudniając właściwe rozpoznanie. Dostępne są istotne dane dotyczące farmakologicznych i niefarmakologicznych interwencji w stanach pobudzenia, które zapewniają maksymalną kontrolę objawów przy ograniczeniu do minimum zaburzających działań niepożądanych. W tym artykule przedstawiono przegląd historycznej ewolucji leczenia pobudzenia w zaburzeniach psychotycznych, a następnie zaprezentowano oparte na dowodach kliniczne wytyczne dotyczące leczenia pobudzenia w psychozach w Stanach Zjednoczonych.

W zaburzeniach psychotycznych często obserwuje się ostre stany pobudzenia. W przebiegu schizofrenii, zaburzeń schizoafektywnych i choroby afektywnej dwubiegunowej typu I pobudzenie jest bardzo częste. Jest to jednak termin słabo zdefiniowany i często nadużywany przez pracowników ochrony zdrowia. Wskutek braku wspólnego stanowiska termin pobudzenie często jest stosowany błędnie jako zamiennik pojęcia lęku, agresji, nadaktywności, problemowych lub destrukcyjnych zachowań, a także zachowań bezcelowych. Próby sformalizowania definicji pobudzenia w psychiatrii, mające na celu uniknięcie subiektywnego stosowania tego pojęcia, doprowadziły do stworzenia następujących definicji:

- nadmierna aktywność ruchowa lub werbalna;¹
- niewłaściwa aktywność werbalna, wokalna lub ruchowa uważana za niezwiązaną bezpośrednio z bieżącymi potrzebami;²
- zespół transnozologiczny, który opisuje stan słabo zorganizowanej, bezcelowej aktywności psychoruchowej, wynikającej z niepokoju fizycznego lub psychicznego, któremu towarzyszy niepokój ruchowy i większa reaktywność na bodźce.³

Mimo wielu formalnych definicji utrzymuje się niejednoznaczny i subiektywny charakter terminów użytych w tych

definicjach (np. określenie „uważana” wykorzystane w drugiej definicji). Nie udało się również stworzyć uniwersalnej definicji.

Skale oceny

Do standaryzacji oceny pobudzenia opracowano kilka skal, m.in. Overt Agitation Severity Scale⁴ i Agitated Behavior Scale,⁵ stosowane w przypadku pourazowego uszkodzenia mózgu, a także podskalę oceny pobudzenia skali PANSS (PANSS – EC),⁶ stosowaną w zaburzeniach psychotycznych. W tych skalach pobudzenie jest przedstawione jako wymiar rozciągający się od lęku do agresji, odzwierciedlający trzy najważniejsze elementy występujące w większości definicji pobudzenia: silne emocje, nadmierną aktywność ruchową/wokalną oraz niewłaściwe lub bezcelowe zachowania ruchowe/wokalne.¹ Lęk, położony na jednym końcu tego kontinuum, zgodnie z definicją w DSM-IV⁷ obejmuje subiektywne objawy w postaci wielu dolegliwości somatycznych, a także rozpraszalności uwagi, nerwowości i zaburzeń koncentracji. Na drugim biegunie znajduje się agresja, charakteryzująca się przemocą werbalną, groźbami słownymi i fizycznymi

Justin J. Schleifer jest rezydentem na oddziale psychiatrii w Brown University-Alpert Medical School. Nie pracuje na oddziale pomocy doraźnej, a w tym artykule opierał się w całości na wyczerpującym przeglądzie opublikowanego piśmiennictwa, bez zniekształceń związanych z obowiązującymi zwyczajami dotyczącymi przepisywania leków, czy dowodami kazuistycznymi.

Adres do korespondencji: dr Justin Schleifer, Department of Psychiatry and Human Behavior, Box F-BH, Brown University, Providence, RI 02912, Stany Zjednoczone; e-mail: Justin_Schleifer@Brown.edu

Konflikt interesów: brak.

oraz zagrożeniem przemocą fizyczną.⁸ Niekiedy pobudzenie może przejawiać się nawet jawną przemocą wobec innych osób.⁹

Ewolucja metod leczenia

W Stanach Zjednoczonych, podobnie jak w innych państwach, wczesne próby opanowywania stanów pobudzenia koncentrowały się na stosowaniu unieruchomienia fizycznego lub sedacji pacjenta, traktowanej jako forma „chemicznego unieruchomienia” – polegającej na powodowaniu osłupienia lub nawet stanu nieświadomości u osoby pobudzonej.¹⁰ Sedacja, zamiast zwalczać przyczynę pobudzenia, po prostu je maskowała. Utrudniało to nie tylko leczenie pobudzenia, ale również diagnozowanie jego przyczyn. Sedacja może być błędnie uznawana za objawy negatywne lub deficyty poznawcze,¹¹ co komplikuje ocenę i rozpoznanie oraz może również wpływać na niestosowanie się do zaleceń dotyczących terapii ze względu na negatywne odczucia pacjentów związane z przyjmowaniem leków.¹

Leczenie pobudzenia znacznie ewoluowało. Pojawiła się silna tendencja do odchodzenia od metod unieruchomienia fizycznego i „chemicznego” związanych z ryzykiem urazów¹² lub spowodowania nadmiernej sedacji.¹³ W Stanach Zjednoczonych te metody są nadal stosowane na około 60% oddziałów pomocy doraźnej.¹³

WPROWADZENIE LEKÓW PRZECIWPASYCHOTYCZNYCH I SZYBKIEGO USPOKOJENIA

Stosowanie typowych leków przeciwpsychotycznych w leczeniu pobudzenia stanowiło postęp w porównaniu ze stosowaniem działających tylko sedatywnie benzodiazepin i barbituranów, które skutecznie utrzymywały pacjenta w stanie snu, niwelując w ten sposób konieczność radzenia sobie bezpośrednio z zachowaniami wynikającymi z pobudzenia. Przy stosowaniu typowych leków przeciwpsychotycznych można bezpośrednio leczyć przyczynę pobudzenia, a nie maskować jego objawy. Mechanizm działania leków przeciwpsychotycznych powoduje zwalczanie podstawowej przyczyny pobudzenia, przede wszystkim psychozy, co powoduje uspokojenie pacjenta przy jednoczesnym zmniejszeniu niepotrzebnych i niepożądanych działań sedatywnych.¹⁰

W Stanach Zjednoczonych, podobnie jak w Wielkiej Brytanii, zaczęto stosować szybkie uspokojenie. Definiuje się je jako „zastosowanie leków psychotropowych w celu zwalczania pobudzenia, zagrażających lub destrukcyjnych zachowań wynikających z psychozy”.¹⁴ Takie postępowanie zapewnia uspokojenie bez sedacji.¹⁵

Niestety typowe leki przeciwpsychotycznych powodują istotne działania niepożądane, takie jak zaburzenia ruchowe i powikłania kardiologiczne, włącznie z ryzykiem nagłego zgonu sercowego.¹⁶

W 2002 r., wraz z zarejestrowaniem w Stanach Zjednoczonych pierwszego szybko działającego atypowego leku przeciwpsychotycznego w postaci domięśniowej (zyprazydonu), możliwe stało się szybkie uspokojenie pobudzonego pacjenta przez działanie na przyczynę pobudzenia przy mniejszej sedacji i bez nieprzyjemnych, niepotrzebnych i potencjalnie śmiertelnych działań niepożądanych występujących częściej podczas stosowania typowych leków przeciwpsychotycznych. Udowodniono, że leki atypowe są przynajmniej tak samo skuteczne jak typowe leki przeciwpsychotyczne w zmniejszaniu pobudzenia i innych objawów psychozy, przy jednoczesnym znacznie mniejszym ryzyku polekowych zaburzeń ruchowych.¹⁷ Dlatego promowano atypowe leki przeciwpsychotyczne jako leki pierwszego wyboru w terapii pobudzenia w ostrych zaburzeniach psychotycznych.¹⁸

NOWOCZESNE LECZENIE OSTREGO POBUDZENIA

Wytyczne opracowane przez Expert Consensus Panel for Behavioral Emergencies,¹⁹ 2005 zalecają obecnie, aby lekarze działali raczej w celu uspokojenia pacjenta w stanie ostrego pobudzenia niż wywołania sedacji.²⁰ Ostatecznym celem leczenia nie jest jedynie uspokojenie, ale jak najszybsze i jak najbezpieczniejsze opanowanie stanu nadmiernego wzbudzenia oraz przywrócenie stanu, w którym funkcjonowanie pacjenta „cechuje optymalny poziom samoregulacji”.¹

Interwencje niefarmakologiczne

W Wielkiej Brytanii NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence) podkreśla znaczenie interwencji niefarmakologicznych w leczeniu pobudzenia. Zaleca, aby szybkie uspokojenie (określane również terminem „szybka sedacja”) stosować tylko „w sytuacjach wymagających szybkiej kontroli pobudzenia, agresji lub ekscytacji... kiedy zawiodły inne, mniej inwazyjne techniki uspokajania... np. deeskalacja werbalna”.²¹

W Stanach Zjednoczonych i Wielkiej Brytanii najważniejszym celem podczas pierwszego kontaktu z pobudzonym pacjentem jest zapewnienie bezpieczeństwa jemu i osobom w jego bezpośrednim otoczeniu. Dlatego podczas radzenia sobie z kryzysem kluczową rolę pełni izolacja chorego.¹⁰ Stymulacja bodźcami, takimi jak radio czy telewizja, również może przyczyniać się do nasilania stanu pobudzenia, dlatego należy ją ograniczyć. Wykazano, że werbalna interakcja „jeden do jednego” (deeskalacja) zmniejsza lęk i pomaga chorym odzyskać kontrolę. Należy ją zastosować wcześniej w leczeniu stanów pobudzenia.²²

W Stanach Zjednoczonych JCAHO (Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations) ogłosiła w 2000 r., że unieruchomienie lub izolację można zastosować tylko w wyjątkowych sytuacjach, kiedy zawiodły inne metody opanowywania pobudzenia i istnieje bezpośrednie ryzyko zranienia pacjenta lub innych osób.¹⁰ Dlatego w Stanach Zjed-

noczonych izolacja i unieruchomienie są uważane za metody ostatniego wyboru i powinny być stosowane zgodnie z tym kryterium.¹² Natomiast w Wielkiej Brytanii wytyczne NICE zalecają stosowanie izolacji w sytuacjach, w których szybkie uspokojenie jest przeciwwskazane, jednak zakłada się, że nie należy jej uważać za interwencję terapeutyczną, ale raczej traktować jak danie pacjentowi czasu na uspokojenie.

Zalecenia w Wielkiej Brytanii i Stanach Zjednoczonych są zgodne co do tego, że unieruchomienie fizyczne (określane przez NICE mianem interwencji fizycznej) powinno być traktowane jako ostateczność i stosowane tylko w sytuacji, w której istnieje realna możliwość poważnego zranienia, jeżeli takie działanie nie zostanie podjęte. W większości sytuacji unieruchomienie powinno być ograniczone do przytrzymywania. Środki mechaniczne, takie jak pasy czy kajdanki, nie powinny być stosowane, z wyjątkiem szczególnych sytuacji, przeważnie w ośrodkach o wysokim stopniu zabezpieczenia.²¹

Interwencje farmakologiczne (szybkie uspokojenie)

W farmakologicznym leczeniu ostrego pobudzenia przeważnie stosowano leki z czterech grup: barbiturany, benzodiazepiny, typowe leki przeciwpsychotyczne i od niedawna atypowe leki przeciwpsychotyczne. Od wielu lat podstawę leczenia stanowiły barbiturany, a następnie typowe leki przeciwpsychotyczne z dodatkiem benzodiazepin (najczęściej domięśniowo podawano 5 mg haloperidolu i 2 mg lorazepamu) lub w monoterapii.²³ Jednak 93% pacjentów w stanach nagłych preferuje leki doustne, postrzegając parenteralne podawanie leków jako represyjne i związane z przemocą.²⁴ Ostatnie dane z piśmiennictwa wykazują, że jeżeli chorzy godzą się je przyjmować, atypowe doustne leki przeciwpsychotyczne są co najmniej tak samo skuteczne jak podawane domięśniowo typowe leki przeciwpsychotyczne w ostrym pobudzeniu psychotycznym.²⁵ Dlatego powinny być lekami pierwszego wyboru w leczeniu farmakologicznym.¹⁸

W 2005 roku w *Journal of Psychiatric Practice* opublikowano suplement dotyczący leczenia nagłych zaburzeń zachowania

w ramach Expert Consensus Guidelines Series.¹⁹ Powstał z wykorzystaniem odpowiedzi na badanie sondażowe 48 z 50 zaproszonych amerykańskich specjalistów z zakresu psychiatrycznej pomocy doraźnej. Publikacja była częściowo finansowana z grantów ufundowanych przez firmy AstraZeneca, Janssen i Pfizer, ale w celu uniknięcia potencjalnych zafalszowań, uczestnicy o tym nie wiedzieli. Na podstawie wyników tego badania sondażowego opracowano następujące zalecenia dotyczące leczenia pierwszego rzutu w ostrej schizofrenii lub manii: stosowanie olanzapiny w formie doustnej, stosowanie rysperydonu w formie doustnej, stosowanie haloperidolu w połączeniu z benzodiazepiną.¹⁹

Preparaty ulegające rozpadowi w jamie ustnej, które rozpuszczają się w ciągu kilku sekund, utrudniają ukrywanie tabletek w ustach i ich wypływanie, są biorównoważnikiem tradycyjnych tabletek.²⁶ Skuteczność preparatów doustnych jest jednak ograniczona współpracą chorych w ich przyjmowaniu, która w stanach silnego pobudzenia jest problematyczna. W jednym przeglądzie piśmiennictwa stwierdzono, że stany silnego pobudzenia można leczyć preparatami doustnymi tylko w 55% przypadków.²⁷

Wytyczne NICE zalecają, aby po szybkim uspokojeniu chorego monitorować jego objawy życiowe. Powinna być dostępna oksymetria pulsacyjna. Należy systematycznie monitorować ciśnienie tętnicze, tętno, temperaturę, częstość oddechów i stan nawodnienia.²¹

W kolejnych podrozdziałach omówiono leki najczęściej stosowane i zalecane w terapii pobudzenia w psychozie.

BENZODIAZEPINY

Benzodiazepiny (tab. 1) przeciwdziałają pobudzeniu przez modulację neuroprzebieżnictwa z udziałem kwasu γ -aminomasłowego (GABA). Na podstawie uzyskanych wyników sugeruje się, że w leczeniu pobudzenia są przynajmniej równie skuteczne, a w większych dawkach nawet skuteczniejsze niż typowe leki przeciwpsychotyczne.²⁸⁻³⁰ Benzodiazepiny powodują istotnie mniej objawów pozapiramidowych niż typowe leki przeciwpsychotyczne, mogą jednak wywoływać depresję oddechową, ataksję i nadmierną sedację.^{29,30} Sedatywne

Tabela 1. Benzodiazepiny w leczeniu ostrego pobudzenia

Lek (preparat)	Najważniejsze cechy	Początek działania	Okres półtrwania
Klonazepam (doustny/domięśniowy)	Niezalecany: ograniczona skuteczność, może nasilać psychozę i pobudzenie	20-60 min	19-50 godz.
Diazepam (doustny/domięśniowy)	Długotrzymujące się działanie, przedłużona sedacja, niezalecany w postaci IM	0,5-2 godz. (doustny)	30-60 godz.
Lorazepam (doustny/domięśniowy)	Preferowana benzodiazepina, całkowite, szybkie wchłanianie po podaniu domięśniowym	1-1,5 godz.	12-15 godz.
Midazolam (doustny/domięśniowy)	Skuteczny w pobudzeniu motorycznym, krótko działający, silniejsza sedacja	5-15 min (domięśniowy) 10-30 min (doustny)	1-4 godz.

działanie benzodiazepin jest najważniejszym czynnikiem ograniczającym ich stosowanie w leczeniu pobudzenia. Jak wcześniej wspomniano, sedacja nie powinna być ostatecznym celem terapii i może utrudniać ustalenie rozpoznania.

Najpopularniejszą benzodiazepiną w terapii pobudzenia jest lorazepam, co jest uwarunkowane jego szybkim i całkowitym wchłanianiem po podaniu domięśniowym, początkiem działania po 60-90 minutach, okresem półtrwania wynoszącym 12-15 godzin i czasem działania rzędu 8-10 godzin.^{30,31} Diazepam często jest stosowany ze względu na długotrwałe działanie, jednak przedłużona sedacja często nie jest pożądana, co powoduje, że atrakcyjniejsze okazują się benzodiazepiny krótko działające, w tym lorazepam. Zachęcające są obserwacje przemawiające za przewagą midazolamu nad haloperidolem w leczeniu ostrego pobudzenia, jednak działanie sedatywne leku jest zbyt silne, a większość chorych zasypiała po domięśniowym podaniu midazolamu.³² Skuteczność klonazepamu w leczeniu pobudzenia jest ograniczona. U niektórych chorych ten lek może nasilać objawy psychotyczne i pobudzenie, dlatego nie zaleca się jego stosowania.³⁰

TYPOWE LEKI PRZECIWPASYCHOTYCZNE

Typowe leki przeciwpsychotyczne, szczególnie haloperidol, były podstawą leczenia pobudzenia. Uważa się, że przeciwdziałają pobudzeniu przez hamowanie neuroprzekaznictwa dopaminergicznego, a także blokowanie neuroprzekaznictwa z udziałem histaminy i noradrenaliny, chociaż ten drugi mechanizm działania jest słabiej udokumentowany.^{24,33}

Do działań niepożądanych częściej powodowanych przez leki przeciwpsychotyczne należą objawy pozapiramidowe, takie jak dystonia, akatyzyja i parkinsonizm. Stosowanie leków przeciwpsychotycznych (typowych i atypowych) jest ponadto związane z ryzykiem rozwoju złośliwego zespołu neuroleptycznego. Innym poważnym zagrożeniem jest zwiększone ryzyko zaburzeń rytmu serca wynikających z wydłużenia odstępu QT.

Najczęściej stosowanym w leczeniu ostrego pobudzenia z typowych leków przeciwpsychotycznych jest haloperidol, który charakteryzuje się początkiem działania po 15-60 mi-

nutach.^{21,30} Chlorpromazyna (w postaci doustnej i domięśniowej) nie jest zalecana ze względu na działanie hipotensyjne i wydłużanie odstępu QTc przy stosowaniu w dawkach niezbędnych do szybkiego uspokojenia. NNT dla haloperidolu stosowanego domięśniowo w dawce 6,5 mg wynosiło 5 (95% PU 3-11), a w dawce 7,5 mg – 3 (95% PU 2-5) (jeżeli nie określono, że jest inaczej, za kryterium reakcji na leczenie wykorzystywane przy obliczeniu NNT dla konkretnego leku przyjęto zmniejszenie o 40% wyniku w skali PANSS-EC 2 godziny po podaniu leku).³⁴

Najczęstszymi problematycznymi działaniami niepożądanymi przy stosowaniu haloperidolu są objawy pozapiramidowe, w przypadku których lub profilaktycznie można zastosować leki przeciwcholinergiczne.³⁰

Haloperidol, ze względu na jego powszechne stosowanie i udowodnioną skuteczność w leczeniu pobudzenia w psychozie, stał się złotym standardem, z którym porównuje się wszystkie inne leki stosowane w leczeniu pobudzenia, w tym atypowe leki przeciwpsychotyczne.

ATYPOWE LEKI PRZECIWPASYCHOTYCZNE

Atypowe leki przeciwpsychotyczne (tab. 2) stanowią nowszy wybór terapeutyczny w leczeniu pobudzenia. Ze względu na jednoczesne działanie na receptory serotoniny i dopaminy charakteryzują się innym profilem działań niepożądanych niż typowe leki przeciwpsychotyczne, rzadziej powodując dysforyę, akatyzyję i objawy pozapiramidowe.³⁰ Co ciekawe, zgłaszano, że niektórzy pacjenci leczeni z powodu pobudzenia w izbie przyjęć prosili nawet o podanie dodatkowej dawki atypowego leku przeciwpsychotycznego.³⁵

Atypowe leki przeciwpsychotyczne są dostępne w postaci preparatów doustnych i domięśniowych. W 2002 roku w Stanach Zjednoczonych pojawiła się możliwość stosowania zyprazydonu w postaci domięśniowej w przypadku pobudzenia w przebiegu schizofrenii i manii w chorobie afektywnej dwubiegunowej. W końcu w 2006 roku wprowadzono aripiprazol w postaci domięśniowej do stosowania z takich samych wskazań.³⁴

Tabela 2. Atypowe leki przeciwpsychotyczne w leczeniu ostrego pobudzenia

Lek (preparat)	Najważniejsze cechy	Początek działania	Okres półtrwania
Aripiprazol (doustny/ domięśniowy)	Mniejsze ryzyko przyrostu masy ciała, opóźniony początek działania, możliwa senność	3-5 godz.	75-146 godz.
Olanzapina (doustna/ domięśniowy)	Szybki początek działania; większa sedacja, senność, przyrost masy ciała, ostrożnie u pacjentów z hipotensją – należy unikać parenteralnego podawania benzodiazepin	15-45 min	21-54 godz.
Kwetiapina (doustna)	Przydatna u agresywnych pacjentów	1,5 godz.	6 godz.
Risperidon (doustny)	Niedostępny w postaci szybko działających preparatów domięśniowych	1-2 godz.	20-24 godz.
Zyprazydon (doustny/ domięśniowy)	Mniejsze ryzyko przyrostu masy ciała, ostrożnie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, możliwe wydłużenie odstępu QT	30-45 min	2-5 godz. (domięśniowy) 7 godz. (doustny)

Wspomniane wytyczne¹⁹ zalecają aktualnie stosowanie atypowych neuroleptyków jako leków pierwszego wyboru w leczeniu ostrego pobudzenia w schizofrenii, chociaż istnieją również dowody na ich skuteczność w leczeniu pobudzenia w chorobie afektywnej dwubiegunowej typu I.^{36,37} Olanzapina i rysperydon są dostępne w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej, które są optymalną metodą leczenia pierwszego rzutu pacjentów, którzy przyjmują leki doustne.

Zyprazydon

Zyprazydon jest przede wszystkim antagonistą receptorów dopaminowych/serotoninowych. Charakteryzuje go niewielki potencjał powodowania objawów pozapiramidowych. Był pierwszym atypowym lekiem przeciwpsychotycznym dostępnym w postaci szybko działającego preparatu podawanego domięśniowo, o początku działania w ciągu 30-45 minut.³⁰

W Stanach Zjednoczonych na podstawie wyników dwóch badań z podwójnie ślełą próbą lek został zarejestrowany do leczenia ostrego pobudzenia w schizofrenii.^{38,39} Zyprazydon (w dawce 10-20 mg) charakteryzuje się NNT równym 3 (95% PU 2-4). Za kryterium reakcji na leczenie przyjmuje się zmniejszenie wyniku w Behavioral Activity Rating Scale o co najmniej 2 punkty 2 godziny po iniekcji.³⁴ Częstość występowania zaburzeń ruchowych, w tym akatyzji, dystonii i objawów pozapiramidowych, wynosi <4% w porównaniu z 12-38% przy stosowaniu haloperidolu.⁴⁰

Względy bezpieczeństwa przy stosowaniu zyprazydonu w postaci domięśniowej obejmują zachowanie ostrożności u chorych z zaburzeniami czynności nerek, ponieważ cyklodekstryna jest wydalana przez nerki. Wiadomo również, że zyprazydon powoduje większe, zależne od dawki, wydłużenie odstępu QT niż haloperidol, olanzapina i rysperydon. Ze względu na śmiertelne arytmie związane z wydłużeniem odstępu QT powodowanym przez inne leki stosowanie zyprazydonu jest przeciwwskazane u pacjentów ze stwierdzonym w przeszłości wydłużeniem QT, świeżym zawałem mięśnia sercowego czy niewyrównaną niewydolnością serca.^{41,42}

Olanzapina

Olanzapina, która wpływa na wiele receptorów, zaczyna działać po upływie 15-45 minut.⁴³ W trzech kontrolowanych placebo badaniach wykazano przewagę olanzapiny podawanej domięśniowo w dawce 2,5-10 mg nad placebo. Olanzapina nie działała słabiej niż haloperidol podawany domięśniowo w dawce 7,5 mg. Na tej podstawie zaleca się stosowanie olanzapiny w stanach ostrego pobudzenia w przebiegu schizofrenii.^{34,44} W badaniach kontrolowanych placebo wykazano większą częstość sedacji w porównaniu z placebo, senność wystąpiła u 29% chorych leczonych olanzapiną i u 13% przyjmujących placebo.⁴⁵ Olanzapina może wywierać tak samo silne działanie sedatywne jak haloperidol lub lorazepam.⁴⁶ W badaniu chorych na schizofrenię NNT dla olanzapiny w dawce 10 mg

wynosiło 3 (95% PU 2-3). W manii w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej typu I NNT dla olanzapiny w dawce 10 mg również wynosiło 3 (95% PU 2-5).³⁶ Olanzapina podawana drogą domięśniową jest tak samo skuteczna jak haloperidol oraz cechuje się istotną przewagą. Po uwzględnieniu częstości powodowania objawów pozapiramidowych okazało się, że uniknięto objawów parkinsonowskich u 1 na 7 chorych, ostrej dystonii – u 1 na 14 oraz konieczności przepisania leków przeciwocholinergicznymi u 1 na 7.^{34,47}

Do zagrożeń związanych ze stosowaniem olanzapiny należą niedociśnienie tętnicze, bradykardia z towarzyszącą hipotensją lub bez niej, tachykardia i omdlenia. Dlatego u chorych przyjmujących olanzapinę podawaną drogą domięśniową należy unikać podawania benzodiazepin drogą parenteralną.⁴⁸ Stwierdzono istotne NNH dla hipotensji w porównaniu z placebo (50, 95% PU 30-154).³⁴

Jeżeli to możliwe, należy stosować preparaty doustne w dawce nasycającej 5-20 mg. Wykazano, że jest to bezpieczna i skuteczna metoda szybkiego uspokajania pacjentów psychotycznych w stanach ostrego pobudzenia.⁴⁹ Olanzapina w formie doustnej może być stosowana w monoterapii lub w połączeniu z lorazepamem w postaci doustnej. Wykazano, że ta ostatnia metoda leczenia jest równie skuteczna jak podawany doustnie haloperidol w połączeniu z lorazepamem w zwalczaniu ostrego pobudzenia.⁵⁰ Doustna olanzapina jest wyjątkowo korzystna pod względem skuteczności w monoterapii zarówno podczas stosowania w izbach przyjęć, jak i na oddziałach psychiatrycznych. Przyczynia się to do przyjmowania leków zgodnie z zaleceniami lekarza oraz kształtowania pozytywnej relacji lekarz-pacjent. Pozwala również uniknąć niekorzystnych następstw częstych przy przechodzeniu z postaci domięśniowej na doustną.⁵⁰

Rysperydon

Rysperydon jest silnym antagonistą dopaminergicznym o dużym powinowactwie do receptorów D₂, działającym na wiele receptorów serotoninowych. Mimo że rysperydon nie jest obecnie dostępny w postaci preparatu podawanego domięśniowo o szybkim działaniu, stwierdzono, że jest skuteczny w leczeniu pobudzenia u pacjentów, którzy zgadzają się na przyjmowanie leków w formie doustnej. Wcześniejsze badania wykazały, że podany doustnie rysperydon i lorazepam były dobrze tolerowane i porównywalne pod względem skuteczności z podawanym domięśniowo haloperidolem i lorazepamem w krótkoterminowym leczeniu pobudzenia u pacjentów z psychozą, którzy akceptują leki doustne.⁵¹⁻⁵³ W ostatnim badaniu stwierdzono, że rysperydon w postaci doustnej w połączeniu z lorazepamem był skuteczniejszy w leczeniu ostrego pobudzenia w psychozie 2 godziny po podaniu w porównaniu z podawanymi domięśniowo tradycyjnymi lekami przeciwpsychotycznymi, takimi jak haloperidol i zyklopentyksol.⁵⁴ W metaanalizie stwierdzono, że rysperydon był skuteczniejszy niż haloperidol w opanowaniu wrogości i agresji u chorych na schizofrenię.⁵⁵

Arypiprazol

Arypiprazol różni się pod względem farmakologicznym od innych atypowych leków przeciwpsychotycznych, ponieważ jest częściowym agonistą receptorów dopaminowych D₂ i antagonistą receptorów 5-HT_{2A}.⁵⁶ W co najmniej trzech randomizowanych badaniach kontrolowanych placebo z podwójnie ślepą próbą stwierdzono, że aripiprazol jest skuteczny, bezpieczny i dobrze tolerowany w leczeniu pobudzenia u pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową typu I, schizofrenią i zaburzeniem schizoafektywnym.⁵⁷⁻⁵⁹ W jednym z tych badań⁵⁷ wykazano większą skuteczność podawanego domięśniowo w dawce 9,75 mg aripiprazolu w porównaniu z haloperidolem w dawce 6,5 mg, również w postaci domięśniowej. Arypiprazol zapewnia szybką i skuteczną kontrolę pobudzenia w schizofrenii i zaburzeniu schizoafektywnym przy istotnym zmniejszeniu objawów pozapiramidowych (1,7 vs 12,6%).³⁴ Wykazano, że aripiprazol podawany domięśniowo w dawce 9,75 mg jest najskuteczniejszy i najlepiej tolerowany w zakresie dawek 1; 5,25; 9,75 i 15 mg.⁴¹ W schizofrenii aripiprazol stosowany w dawce 9,75 mg charakteryzował się NNT rzędu 6 (95% PU 4-16); w manii w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej NNT dla dawek 10 i 15 mg wynosił 4 (95% PU 3-10).³⁴ Stosowanie aripiprazolu było związane z sedacją w porównaniu z placebo,³⁴ jednak opisywano, że senność była tylko nieznacznie bardziej nasiloną niż przy stosowaniu placebo.⁶⁰ W porównaniu z osobami leczonymi haloperidolem pacjenci przyjmujący aripiprazol charakteryzują się o 10% mniejszym ryzykiem objawów pozapiramidowych.³⁴

Kwetiapina

W izbach przyjęć w ośrodkach psychiatrycznych wykazano, że kwetiapina w dawce 300-800 mg/24 h była tak samo skuteczna jak olanzapina i rysperydon oraz lepiej tolerowana niż haloperidol⁶¹ mimo wstępnych danych, które sugerowały, że jest mniej skuteczna niż olanzapina i rysperydon.⁶² W porównaniu z haloperidolem, kwetiapina w dawkach 150-750 mg charakteryzowała się bezpośrednim działaniem uspokajającym, niezależnie od działania zmniejszającego objawy psychotyczne. Wykazano zmniejszenie wrogości i pobudzenia u pacjentów z ostrym pogorszeniem schizofrenii.⁶³ U pacjentów przejawiających zachowania agresywne w przebiegu psychozy opisywano zmniejszenie całościowej agresji w ciągu pierwszych 24 godzin leczenia, agresji ukierunkowanej na innych o 83% w ciągu 2 dni leczenia oraz utrzymujące się zmniejszenie całościowej agresji w ciągu 5 dni leczenia.⁶⁴

Przejsięcie z preparatów domięśniowych na preparaty doustne

Zgodnie z obowiązującymi wytycznymi w leczeniu długotrwałego pobudzenia następującego po ostrych epizodach należy przechodzić z preparatów domięśniowych na preparaty do-

ustne.¹⁹ Takie postępowanie, chociaż zalecane, może wiązać się z działaniami niepożądanymi. Występują one częściej przy stosowaniu typowych leków przeciwpsychotycznych w porównaniu z atypowymi. Przy porównaniu haloperidolu (bez jednoczesnego podawania leku przeciwcholinergicznego) z olanzapiną dystonia dotyczyła 4,3% wobec 0% ($p=0,026$), a akatyżja 5,2% wobec 0% ($p=0,013$) pacjentów przechodzących z preparatów domięśniowych na doustne odpowiedniego leku.⁶⁵ W tym samym badaniu opisano, że uzyskane początkowo zmniejszenie pobudzenia utrzymywało się przy zmianie preparatu. Brak spontanicznie zgłaszanych ostrych dystonii w grupie pacjentów leczonych olanzapiną w ciągu kilku dni ciągłego leczenia doustnego świadczy o jej przewadze nad haloperidolem pod względem profilu działań niepożądanych z grupy objawów pozapiramidowych.

Wykazano większą częstość zdarzeń związanych z występowaniem objawów pozapiramidowych podczas zmiany drogi podawania haloperidolu w porównaniu z aripiprazolem i zyprazydonem. Podczas stosowania haloperidolu często konieczne jest jednoczesne podawanie leków antycholinergicznymi.^{34,66} Jedną z największych korzyści wynikających ze stosowania droższych atypowych leków przeciwpsychotycznych jest uniknięcie stosowania leków przeciwcholinergicznymi, profilaktycznie i doraźnie.⁶⁷

Porównanie atypowych leków przeciwpsychotycznych

Atypowe leki przeciwpsychotyczne w porównaniu z placebo charakteryzują się bardzo dobrą skutecznością w leczeniu ostrego pobudzenia w opisanych powyżej grupach pacjentów. Dodatkowo ich stosowanie wiąże się z istotnym zmniejszeniem częstości występowania zaburzeń ruchowych i sedacji w porównaniu ze starszymi lekami. Atypowe leki przeciwpsychotyczne jednak znacznie różnią się między sobą. Powinno to stanowić podstawę podejmowania decyzji terapeutycznych dotyczących ich stosowania. Niestety dotychczas przeprowadzono niewiele bezpośrednich porównań atypowych leków przeciwpsychotycznych (patrz poniżej). Większość badań dotyczących skuteczności polegała na porównywaniu z placebo lub starszymi lekami, takimi jak haloperidol i lorazepam.

Biorąc pod uwagę zalecenia FDA (Food and Drug Administration), w Stanach Zjednoczonych wskazania do stosowania (analogiczne do licencji w Wielkiej Brytanii) zyprazydonu dotyczą wyłącznie pobudzenia w przebiegu schizofrenii, natomiast olanzapina i aripiprazol są jedynymi atypowymi lekami przeciwpsychotycznymi omawianymi w kontekście wskazań do stosowania w schizofrenii i manii w chorobie afektywnej dwubiegunowej typu I. Mimo udowodnionej skuteczności rysperydon ani kwetiapina nie są obecnie zarejestrowane do leczenia pobudzenia w schizofrenii lub manii w chorobie afektywnej dwubiegunowej typu I. Brak rejestracji w lecze-

niu pobudzenia niekoniecznie powinien powstrzymać lekarza przed wyborem konkretnego leku. Proces uzyskiwania rejestracji w dodatkowych wskazaniach już zarejestrowanego leku jest długi i kosztowny.

SKUTECZNOŚĆ

Wcześniejsze badania wskazywały na to, że olanzapina jest najskuteczniejsza spośród doustnych atypowych leków przeciwpsychotycznych. W przeciwieństwie do rysperydonu nie wymaga dodatkowego podawania doustnego lorazepamu.⁵² W nowszym badaniu porównywano monoterapię rysperydonem w formie doustnego roztworu z olanzapiną stosowaną w postaci tabletek rozpuszczających się w jamie ustnej. Stwierdzono jednakową skuteczność w zmniejszaniu ostrego pobudzenia.⁶⁸ W jednym ambitnym badaniu porównano ze sobą pięć atypowych leków przeciwpsychotycznych i wykazano przewagę pod względem skuteczności olanzapiny i rysperydonu nad kwetiapiną, zyprazydonem i aripiprazolem w leczeniu ostrych stanów w przebiegu schizofrenii, zaburzeń schizoaфекtywnych lub zaburzeń podobnych do schizofrenii.⁶⁹ W innym badaniu, przeprowadzonym w izbie przyjęć, stwierdzono, że olanzapina i rysperydon miały przewagę pod względem skuteczności nad kwetiapiną w leczeniu ostrej psychozy.⁶² W bezpośrednim badaniu porównawczym pacjentów z zaostrzeniem schizofrenii olanzapina i aripiprazol dawały podobną poprawę w zakresie pobudzenia i objawów pozytywnych w ciągu pierwszych 5 dni leczenia szpitalnego.⁷⁰

Z piśmiennictwa wynika, że pięć omówionych tutaj atypowych leków przeciwpsychotycznych charakteryzuje się udowodnioną skutecznością w leczeniu pobudzenia w psychozie. Ze względu na to, że wykazano przewagę olanzapiny i rysperydonu w monoterapii oraz że oba te leki są dostępne w postaci preparatów doustnych, korzystne może być ich stosowanie od początku leczenia.

BEZPIECZEŃSTWO

Zyprazydon należy stosować ostrożnie u pacjentów z zaburzeniami funkcji nerek. Jak wcześniej wspomniano, jest przeciwwskazany u pacjentów z zaburzeniami kardiologicznymi i osób przyjmujących jednocześnie inne leki powodujące wydłużenie odstępu QT. Stosowanie olanzapiny wiąże się z istotnym ryzykiem hipotonii, lek należy stosować ostrożnie u pacjentów ze schorzeniami predysponującymi do spadków ciśnienia tętniczego. Benzodiazepiny podawane drogą parenteralną można zastosować równocześnie z olanzapiną i aripiprazolem w postaci domięśniowej tylko wtedy, kiedy jest to niezbędne i z zachowaniem ostrożności, ze względu na zwiększone ryzyko nadmiernej sedacji i depresji krążeniowo-oddechowej. Nie powinno to być częstym problemem, ponieważ wykazano skuteczność aripiprazolu i olanzapiny w monoterapii. W niewielkim badaniu otwartym wykazano, że niedociśnienie ortostatyczne występowało 40% pacjentów leczonych kwetiapiną w dawce 100-200 mg.⁷¹

RYZIKO NAGŁYCH ZGONÓW SERCOWYCH PODCZAS STOSOWANIA LEKÓW PRZECIWPYSYCHOTYCZNYCH

Przyczyny sercowo-naczyniowe są odpowiedzialne za 5% nagłych i niespodziewanych zgonów chorych na schizofrenię. W badaniach prospektywnych wykazano, że pacjenci z wydłużeniem odstępu QT powyżej 500 ms należą do grupy zwiększonego ryzyka wystąpienia zaburzeń rytmu serca (np. tachykardii komorowej) i torsades des pointes.¹⁶ Wykazano, że zyprazydon wydłuża odstęp QT o 15-35 ms, natomiast haloperidol, kwetiapina i olanzapina – o 5-15 ms.¹⁶ Leki przeciwpsychotyczne wpływają na odstęp QT przez zablokowanie różnych kanałów jonowych w mięśniu sercowym. Szczególnie blokada kanałów potasowych jest odpowiedzialna za spowolnienie repolaryzacji, co prowadzi do wydłużenia zespołów QRS, a wtórnie do tego – do wydłużenia odstępu QT.⁷² W prospektywnych badaniach kohortowych opisywano, że ryzyko nagłego zgonu wynosiło 2,06 w ciągu 4 lat⁷³ i 2,39 w ciągu 5 lat.⁷⁴ Efekt ten jest przeważnie zależny od dawki. Najbardziej narażeni są pacjenci, którzy przedawkowali leki.¹⁶ W kilku dużych badaniach obejmujących w sumie ponad 1500 pacjentów, u których doraźnie oponowywano ostre stany pobudzenia („szybkie uspokojenie”), podając haloperidol, zyprazydon, olanzapinę, midazolam lub haloperidol w połączeniu z prometazyną, nie opisano żadnych zgonów ani poważnych powikłań kardiologicznych.^{75,76} Mimo stosunkowo niewielkiego ryzyka związanego z stosowaniem leków przeciwpsychotycznych w ośrodkach pomocy doraźnej (szybkie uspokojenie) w wyborze leku przeciwpsychotycznego pomocne może być zebranie wywiadu i wykonanie na wstępie badania EKG. W przypadku stwierdzenia czynników ryzyka nagłego zgonu sercowego lub wydłużenia QT preferowane będzie zastosowanie haloperidolu lub olanzapiny, a nie kwetiapiny czy zyprazydonu, które, jak wiadomo, bardziej wydłużają odstęp QT.¹⁶

Wytyczne kliniczne

Na rycinie przedstawiono procedurę postępowania w leczeniu ostrego pobudzenia i zasady wyboru leku w przypadku nieskuteczności deeskalacji werbalnej.

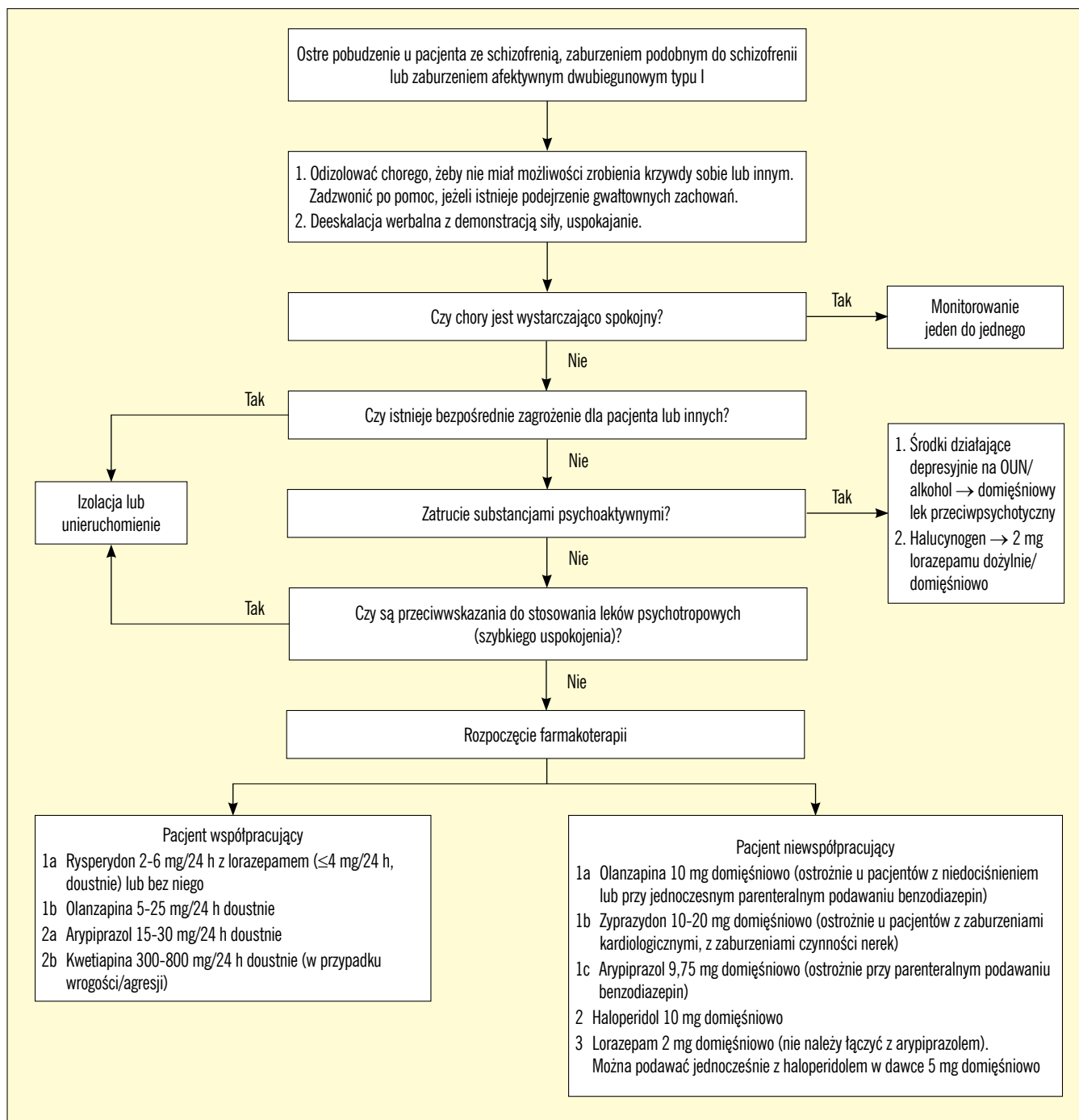
ZAPEWNIENIE BEZPIECZEŃSTWA

Pierwszym krokiem powinno być zapewnienie jak największego bezpieczeństwa wszystkim obecnym. Pobudzony pacjent powinien zostać odizolowany od innych chorych⁷⁷ i bodźców rozpraszających, takich jak radio czy telewizja, które należy wyłączyć.¹

DEESKALACJA WERBALNA

Personel powinien dokonać nieagresywnej demonstracji siły i pokazać, że kontroluje sytuację.¹ Należy wyrażać spokojne, empatyczne zainteresowanie dobrym samopoczuciem pacjenta i zapewnić go, że jest bezpieczny.⁷⁸ Należy pozwolić pacjentowi na wyrażanie uczuć i niepokoju, nie wolno grozić

Rycina. Leczenie pobudzenia w psychozie.



Leki zostały wymienione w porządku numerycznym są uszeregowane w zależności od stopnia preferencji ich stosowania, biorąc pod uwagę udowodnioną skuteczność przy jak najmniejszej sedacji. Leki wymienione jako a, b, c stanowią wybór porównywalny pod względem skuteczności, wyboru należy dokonywać na podstawie profilu medycznego pacjenta. OUN – ośrodkowy układ nerwowy.

choremu ani krzyknąć na niego.¹ Jednocześnie należy ocenić stan chorego pod kątem zmian somatycznych, możliwości zatrucia i rozwoju akatyzy.

FARMAKOTERAPIA

Leki można zastosować jako jedyną metodę postępowania lub jako uzupełnienie nieskutecznej lub tylko nieznacznie skutecznej deeskalacji werbalnej. Przy wyborze leku należy kierować się przyczynami pobudzenia i rozpoznaniem.⁷⁸ Doustne atypowe leki przeciwpsychotyczne powinny być środkami pierwszego wyboru, jeżeli pacjent chce je przyjmować.

W przypadku pobudzenia wtórnego do zatrucia substancjami oparte na dowodach wytyczne zalecają leczenie uzależnione od podstawowej etiologii.²⁹ To zalecenie jest szczególnie istotne w przypadku niektórych nadużywanych leków o właściwościach przeciwocholinergicznym. W tym przypadku leki psychotropowe o właściwościach przeciwocholinergicznym mogą nasilać toksyczność środków będących przyczyną zatrucia. Dlatego w przypadku podejrzenia zaburzeń świadomości wynikających z zatrucia środkami przeciwocholinergicznymi u pobudzonego pacjenta lekami pierwszego wyboru są benzodiazepiny, a leków przeciwpsychotycznych należy unikać.^{1,78}

IZOLACJA LUB UNIERUCHOMIENIE

Izolację lub unieruchomienie należy traktować tylko jako ostateczność w sytuacji, kiedy zawiodły oddziaływania behawioralne i farmakoterapia albo występują przeciwwskazania do jej zastosowania lub pacjenci stwarzają zagrożenie dla siebie samych i innych osób.

Podsumowanie

Leczenie pobudzenia w psychozie stanowi złożone i częste wyzwanie. W ciągu ostatniej dekady poczyniono znaczne postępy w badaniach dotyczących pobudzenia. Obecnie lekarze dysponują dzięki temu dużym wachlarzem możliwości terapeutycznych. Zamiast jednak stosować najnowsze, oparte na dowodach metody, indywidualnie dostosowując plany terapeutyczne do potrzeb pobudzonych pacjentów, klinicyści często odwołują się do sprawdzonych wcześniej przez siebie metod. Celem tego artykułu był dokładny i zwięzły przegląd piśmiennictwa, mający na celu umożliwienie lekarzom skuteczne leczenie pobudzenia z minimalną szkodliwością dla procesu diagnostycznego i, co najważniejsze, dla pacjenta.

From the *Advances in psychiatric treatment* (2011), vol. 17, 91-100. Translated and reprinted with permission of the Royal College of Psychiatrists. Copyright © 2011 The Royal College of Psychiatrists. All rights reserved.

Piśmiennictwo

- Citrome L (2004a) New treatments for agitation. *Psychiatric Quarterly* 75:197-213.
- Cohen-Mansfield J (1986) Agitated behavior in the elderly: a conceptual review. *Journal of the American Geriatrics Society* 34:711-21.
- Lindenmayer J (2000) The pathophysiology of agitation. *Journal of Clinical Psychiatry* 61 (suppl 14): 5-10.
- Yudofsky SC, Kopecky HJ, Kunik M, et al (1997) The Overt Agitation Severity Scale for the objective rating of agitation. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences* 9:541-8.
- Corrigan JD (1989) Development of a scale for assessment of agitation following traumatic brain injury. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology* 11: 261-77.
- Kay SR, Fiszbein A, Opler LA (1987) The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* 13:261-76.
- American Psychiatric Association (1994) *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (4th edn) (DSM-IV)*. APA.
- Ness G, House A, Ness AR (2000) Aggression and violent behaviour in general practice: population based survey in the north of England. *BMJ* 320:1447-8.
- Kopecky HJ, Kopecky CR, Yudofsky SC (1998) Reliability and validity of the Overt Agitation Severity Scale in adult psychiatric inpatients. *Psychiatric Quarterly* 69:301-23.
- Wise R (2000) New restraint standards will change your practice. *ED Management* 12:93-5.
- Miller DD (2004) Atypical antipsychotics: sleep, sedation, and efficacy. *Primary Care Companion to the Journal of Clinical Psychiatry* 6 (suppl 2):3-7.
- Buckley PF, Noffsinger SG, Smith DA, et al (2003) Treatment of the psychotic patient who is violent. *Psychiatric Clinics of North America* 26:231-72.
- Downey LX, Zun LS, Gonzales SJ (2007) Frequency of alternative to restraints and seclusion and uses of agitation reduction techniques in the emergency department. *General Hospital Psychiatry* 29:470-4.
- Pereira S, Paton C, Walkert LM, et al (2005) Treatment of acute behavioural disturbance: a UK national survey of rapid tranquillisation. *Journal of Psychiatric Intensive Care* 1:84-8.
- McAllister-Williams RH, Ferrier IN (2002) Rapid tranquillisation: time for a reappraisal of options for parenteral therapy. *British Journal of Psychiatry* 180:485-9.
- Abdelmawla N, Mitchell A (2006) Sudden cardiac death and antipsychotics. Part 1: Risk factors and mechanisms. *Advances in Psychiatric Treatment* 12:35-44.
- Canas F (2007) Management of agitation in the acute psychotic patient: efficacy without excessive sedation. *European Neuropsychopharmacology* 17 (suppl 2): s108-14.
- Mohr P, Pecena J, Svestka J, et al (2005) Treatment of acute agitation in psychotic disorders. *Neuroendocrinology Letters* 26: 327-35.
- Expert Consensus Panel for Behavioral Emergencies (2005) The expert consensus guideline series. Treatment of behavioral emergencies 2005. *Journal of Psychiatric Practice* 11 (suppl 1): 5-108.
- Battaglia J, Lindborg SR, Alaka K, et al (2003) Calming versus sedative effects of intramuscular olanzapine in agitated patients. *American Journal of Emergency Medicine* 21:192-8.
- National Collaborating Centre for Nursing and Supportive Care (2005) *Violence: The Short-term Management of Disturbed/Violent Behaviour in In-Patient Psychiatric Settings and Emergency Departments (Clinical Practice Guideline 25)*. National Institute for Health and Clinical Excellence (<http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/10964/29719/29719.pdf>).
- Fisher WA (1994) Restraint and seclusion: a review of the literature. *American Journal of Psychiatry* 151:584-91.
- Bellnier TJ (2002) Continuum of care: stabilizing the acutely agitated patient. *American Journal of Health-system Pharmacy* 59 (suppl 5): s12-8.
- Altamura AC, Sassella F, Santini A, et al (2003) Intramuscular preparations of antipsychotics: uses of relevance in clinical practice. *Drugs* 63:493-512.
- Currier GW, Medori (2006b) Orally versus intramuscularly administered antipsychotic drugs in psychiatric emergencies. *Journal of Psychiatric Practice* 12: 30-40.
- Van Schaick EA, Lechat P, Remmerie BM, et al (2003) Pharmacokinetic comparison of fast-disintegrating and conventional tablet formulations of risperidone in healthy volunteers. *Clinical Therapeutics* 25:1687-99.
- De Fruyt, Demyttenaere K (2004) Rapid tranquilization: new approaches in the emergency treatment of behavioral disturbances. *European Psychiatry* 19:243-9.
- Foster S, Kessel J, Berman ME, et al (1997) Efficacy of lorazepam and haloperidol for rapid tranquilization in a psychiatric emergency room setting. *International Clinical Psychopharmacology* 12:175-9.
- Allen MH (2000) Managing the agitated psychotic patient: a reappraisal of the evidence. *Journal of Psychiatry* 61 (suppl 14): 11-20.
- Battaglia J (2005) Pharmacologic management of acute agitation. *Drugs* 65: 1207-22.
- Greenblatt DJ, Blaskovich PD, Nuwayser ES, et al (2005) Clonazepam pharmacokinetics: comparison of subcutaneous microsphere injection with multiple-dose oral administration. *Journal of Pharmacology* 45:1288-93.

32. Mendoza R, Djenderedjian AH, Adams J, et al (1987) Midazolam in acute psychotic patients with hyperarousal. *Journal of Clinical Psychiatry* 48:291–2.
33. Leonard BE (1992) *Fundamentals of Psychopharmacology*. John Wiley & Sons.
34. Citrome L (2007) Comparison of intramuscular ziprasidone, olanzapine, or aripiprazole for agitation: a quantitative review of efficacy and safety. *Journal of Clinical Psychiatry* 68:1876–85.
35. Preval H, Klotz SG, Southard R, et al (2005) Rapid-acting intramuscular ziprasidone in the psychiatric emergency service: a naturalistic violence. *General Hospital Psychiatry* 27:140–4.
36. Meehan K, Zhang F, David S, et al (2001) A double-blind, randomized comparison of the efficacy and safety of intramuscular injections of olanzapine, lorazepam, or placebo in treating acutely agitated patients diagnosed with bipolar mania. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 21:389–97.
37. Zimbroff DL, Marcus RN, Manos G, et al (2007) Management of acute agitation in patients with bipolar disorder: efficacy and safety of intramuscular aripiprazole. *Journal of Psychopharmacology* 27:171–6.
38. Daniel DG, Potkin SG, Reeves KR, et al (2001) Intramuscular (IM) ziprasidone 20 mg is effective in reducing acute agitation associated with psychosis: a double-blind, randomized trial. *Psychopharmacology (Berlin)* 155:128–34.
39. Lesem MD, Zajecka JM, Swift RH, et al (2001) Intramuscular ziprasidone, 2 mg versus 10 mg, in the short-term management of agitated psychotic patients. *Journal of Clinical Psychiatry* 62: 12–8.
40. Mendelowitz A (2004) The utility of intramuscular ziprasidone in the management of acute psychotic agitation. *Annals of Clinical Psychiatry* 16:145–54.
41. Glassman AH (2001) Antipsychotic drugs: prolonged QTc interval, Torsades de pointes, and sudden death. *American Journal of Psychiatry* 158:1774–82.
42. Pfizer (2009) Highlights of Prescribing Information: Geodon (Ziprasidone HCL) Capsules, Geodon (Ziprasidone Mesylate) Injection for Intramuscular Use. Product Information, Revised May (http://www.pfizer.com/files/products/uspi_geodon.pdf).
43. Battaglia J (2004) Intramuscular olanzapine: treating acute agitation in psychosis and bipolar mania. *Current Psychiatry* 3:76–8.
44. Wright P, Birkett M, David SR, et al (2001) Double-blind, placebo controlled comparison of intramuscular olanzapine and intramuscular haloperidol in the treatment of acute agitation in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry* 158:1149–51.
45. Eli Lilly (2006) Olanzapine (Zyprexa) US Prescribing Information. Eli Lilly.
46. Currier G, Allen MH, Bunney EB, et al (2004a) Novel therapies for treating acute agitation. *Journal of Emergency Medicine* 27 (suppl 1): S13–8.
47. Tulloch KJ, Zed PJ (2004) Intramuscular olanzapine in the management of acute agitation. *Annals of Pharmacotherapy* 38:2128–35.
48. Eli Lilly (2008) Highlights of Prescribing Information: Zyprexa (Olanzapine) Tablets, Zyprexa Zydis (Olanzapine) Orally Disintegrating Tablets, Zyprexa Intramuscular (Olanzapine) for Injection. Product Information, Revised March 10, 2008. Eli Lilly (<http://pi.lilly.com/us/zyprexa-pi.pdf>).
49. Karagianis JL, Dawe IC, Thakur A, et al (2001) Rapid tranquilization with olanzapine in acute psychosis: a case series. *Journal of Clinical Psychiatry* 62 (suppl 2): 12–6.
50. Escobar R, San L, Pérez V, et al (2008) Effectiveness results of olanzapine in acute psychotic patients with agitation in the emergency room setting: results form NATURA study [in Spanish]. *Actas Españolas de Psiquiatría* 36:151–7.
51. Currier GW, Allen MH (2000) Physical and chemical restraint in the psychiatric emergency service. *Psychiatric Services* 51:717–9.
52. Currier GW, Simpson GM (2001) Risperidone liquid concentrate and oral lorazepam versus intramuscular haloperidol and intramuscular lorazepam for treatment of psychotic agitation. *Journal of Clinical Psychiatry* 62:153–7.
53. Currier GW, Chou JCY, Feifel D, et al (2004b) Acute treatment of psychotic agitation: a randomized comparison of oral treatment with risperidone and lorazepam versus intramuscular treatment with haloperidol and lorazepam. *Journal of Clinical Psychiatry* 65: 386–94.
54. Lejeune J, Larmo I, Chrzanoski W, et al (2004) Oral risperidone plus oral lorazepam versus standard care with intramuscular conventional neuroleptics in the initial phase of treating individuals with acute psychosis. *International Clinical Psychopharmacology* 19:259–69.
55. Aleman A, Kahn RS (2001) Effects of the atypical antipsychotic risperidone on hostility and aggression in schizophrenia: a meta-analysis of controlled trials. *European Neuropsychopharmacology* 11:289–93.
56. Burris KD, Molski TF, Xu C, et al (2002) Aripiprazole, a novel antipsychotic, is a high-affinity partial agonist at human dopamine D2 receptors. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 302:381–9.
57. Andrezina R, Josiassen RC, Marcus RN, et al (2006) Intramuscular aripiprazole for the treatment of acute agitation in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder: a double-blind, placebo-controlled comparison with intramuscular haloperidol. *Psychopharmacology (Berlin)* 188:281–92.
58. Currier GW, Citrome LL, Zimbroff DL, et al (2007) Intramuscular aripiprazole in the control of agitation. *Journal of Psychiatric Practice* 3:159–69.
59. Tran-Johnson TK, Sack DA, Marcus RN, et al (2007) Efficacy and safety of intramuscular aripiprazole in patients with acute agitation: a randomized, double-blind placebo controlled trial. *Journal of Clinical Psychiatry* 68:111–9.
60. Bristol-Myers Squibb (2003) Aripiprazole (Abilify) Package Insert. Bristol-Myers Squibb.
61. Villari V, Rocca P (2008) Oral risperidone, olanzapine and quetiapine versus haloperidol in psychotic agitation. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 32:405–13.
62. Raja M, Azzoni A (2003) Comparison of three antipsychotics in the emergency room setting. *Human Psychopharmacology* 18:447–52.
63. Chengappa KNR, Goldstein JM, Greenwood M, et al (2003) A post hoc analysis of the impact on hostility and agitation of quetiapine and haloperidol among patients with schizophrenia. *Clinical Therapeutics* 25:530–41.
64. Ganesan ML, Bilsker D, Khanbhai I (2005) Effectiveness of quetiapine for the management of aggressive psychosis in the emergency psychiatric setting: a naturalistic uncontrolled trial. *International Journal of Psychiatry in Clinical Practice* 9:199–203.
65. Wright P, Meehan K, Birkett M, et al (2003) A comparison of the efficacy and safety of olanzapine versus haloperidol during transition from intramuscular to oral therapy. *Clinical Therapeutics* 25:1420–8.
66. Daniel DG, Zimbroff DL, Swift RH, et al (2004) The tolerability of intramuscular ziprasidone and haloperidol treatment and the transition to oral therapy. *International Clinical Psychopharmacology* 19:9–15.
67. Raja M, Azzoni A (2001) Novel antipsychotics and acute dystonic reactions. *International Journal of Neuropsychopharmacology* 4:393–7.
68. Hattar K, Kawabata T, Yoshida K, et al (2008) Olanzapine orally disintegrating tablet vs. risperidone oral solution in the treatment of acutely agitated psychotic patients. *General Hospital Psychiatry* 30:367–71.
69. McCue RE, Waheed R, Urcuyo L, et al (2006) Comparative effectiveness of second-generation antipsychotics and haloperidol in acute schizophrenia. *British Journal of Psychiatry* 189:433–40.
70. Kinon BJ, Stauffer VL, Kollack-Walker S, et al (2008) Olanzapine versus aripiprazole for the treatment of agitation in acutely ill patients with schizophrenia. *Journal of Psychopharmacology* 28:601–7.
71. Currier G, Trenton AJ, Walsh PG, et al (2006a) A pilot, open-label safety study of quetiapine for treatment of moderate psychotic agitation in the emergency setting. *Journal of Psychiatric Practice* 12:223–8.
72. DuBuske LM (1999) Second-generation antihistamines: the risk of ventricular arrhythmias. *Clinical Therapeutics* 21:281–95.
73. Montout C, Casadebaig F, Lagnaoui R, et al (2002) Neuroleptics and mortality in schizophrenia: prospective analysis of deaths in a French cohort of schizophrenic patients. *Schizophrenia Research* 57:147–56.
74. Ray WA, Meredith S, Thapa PB, et al (2001) Antipsychotics and the risk of sudden cardiac death. *Archives of General Psychiatry* 58:1161–7.
75. TREC Collaborative Group (2003) Rapid tranquilisation for agitated patients in emergency psychiatric rooms: a randomised trial of midazolam versus haloperidol plus promethazine. *BMJ* 327:708–11.
76. Citrome L, Brook S, Warrington L, et al (2004b) Ziprasidone versus haloperidol for the treatment of agitation. *Annals of Emergency Medicine* 44 (suppl): S22.
77. Marder SR (2006) A review of agitation in mental illness: treatment guidelines and current therapies. *Journal of Clinical Psychiatry* 67 (suppl 10): 13–21.
78. Petit J (2005) Management of the acutely violent patient. *Psychiatric Clinics of North America* 28:701–11.

KOMENTARZ



**Prof. dr hab. n. med.
Jerzy Samochowiec**

Katedra i Klinika Psychiatrii SPSK-1
Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego
w Szczecinie

Temat pobudzenia jest zawsze aktualny, zwłaszcza dla lekarzy praktyków, więc tym cenniejsza jest publikacja omawiająca nie tylko standardy postępowania z pacjentem pobudzonym w USA, ale i cytująca dane opublikowane przez NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence) w Wielkiej Brytanii oraz algorytmy proponowane przez gremia naukowe.

Artykuł Schleifera przedstawia ewolucję leczenia pobudzenia w zaburzeniach psychotycznych, a następnie prezentuje oparte na dowodach kliniczne wytyczne dotyczące leczenia pobudzenia w psychozach.

Artykuł omawia terapię pacjentów pobudzonych lekami atypowymi jak choćby aripiprazolem czy zyprazydonem, co w wielu polskich ośrodkach spotyka się z pewnymi oporami, ponieważ te leki kojarzone są generalnie jako aktywizujące, a nie tłumiące. Ale cytując Alberta Einsteina, „łatwiej rozbić atom niż ludzkie uprzedzenia” – jestem pewien, że nabieranie doświadczenia w tym zakresie najpewniej pomoże przełamać te stereotypy.

Z obowiązku komentatora muszę nadmienić, że szkoda, iż w publikacji marginalnie wymienia się typowe leki przeciwpsychotyczne działające silnie uspokajająco – jak pochodne butyrofenonu (haloperidol), alifatyczne fenotiazyny (chlorpromazyna), w ogóle nie wspominając o pochodnej tioksantenu (zuklopentyksol). Leki te są uwzględniane w standardach leczenia w krajach europejskich, a i w Polsce zaliczają się do arsenału leków stosowanych w pobudzeniach (m.in. w manii w chorobie afektywnej czy schizofrenii).¹

Warto też wspomnieć, że kolejnym wyzwaniem jest leczenie pobudzeń z przyczyn innych niż pobudzenie maniakalne czy zaostrzenie zespołu paranoidalnego.

Przyczyny takiego pobudzenia to:

- zespół budzenia/agresja w otępieniu,
- zaburzenia świadomości niebędące zespołem abstynencyjnym ani niewystępujące w przebiegu otępienia,

- pacjent pod wpływem substancji psychoaktywnych, w tym alkoholu,

- zaburzenia osobowości.

U około 20-40% chorych hospitalizowanych na oddziałach neurologicznych, internistycznych, geriatrycznych, chirurgicznych stosuje się leki uspokajające, zwykle neuroleptyki, ale także benzodiazepiny czy klometiazol.

Duża i zależna od nasilenia/pobudzenia umieralność chorych w warunkach szpitalnych wzbudza obawy i strach u lekarzy niebędących psychiatrami, co z kolei wyraża się niezbyt chętnym przyjmowaniem w celach diagnostycznych i leczniczych pacjentów z zaburzeniami psychicznymi na oddziały somatyczne (choć są chlubne wyjątki).

Chorzy pobudzeni i agresywni są nierzadko błędnie lub niewystarczająco zdiagnozowani, więc nieadekwatnie leczeni, często używa się tzw. szufladek diagnostycznych: zespół psychoorganiczny, psychoza starcza, charakteropatja.

Według standardów zespoły zaburzeń świadomości niebędące zespołem abstynencyjnym ani niewystępujące w przebiegu otępienia diagnozuje się i leczy na oddziałach somatycznych, psychiatra pełni w tym przypadku rolę lekarza konsultującego. Stąd też znajomość zasad postępowania, przepisów i prowadzenia dokumentacji powinna być celem ustawicznego kształcenia lekarzy innych niż psychiatria specjalności. Z własnego ośrodka wiem, że takie szkolenia zawsze cieszą się niesłabnącym powodzeniem, zmniejszając nieporozumienia między lekarzami różnych specjalności. Ogólne zasady bezpieczeństwa, o których wszyscy powinniśmy pamiętać przy kontakcie z osobą pobudzoną, to:

- obecność więcej niż jednej osoby interweniującej (wskazana obecność kobiet w zespole leczącym),
- zabezpieczony „odwrót” i bezpieczeństwo innych chorych,
- podtrzymywanie kontaktu werbalnego, ważny jest sposób mówienia, gesty, zachowanie w trakcie interwencji,
- przygotowane środki zabezpieczające (pasy, kaftan, leki do podania doraźnego),
- postępowanie przyczynowe!

Oddziaływania pozafarmakologiczne są tu więc bardzo istotne.

Piśmiennictwo

1. Jarema M. Standardy leczenia farmakologicznego niektórych zaburzeń psychicznych, Via Medica Gdańsk 2011.