

Wyzwania kliniczne związane z farmakologicznym leczeniem stanów pobudzenia

Anthony T. Ng, MD, FAPA, Scott L. Zeller, MD, Robert W. Rhoades, PhD

- Stany pobudzenia wymagają szybkiego leczenia, co często uniemożliwia dokładną ocenę etiologii, dlatego potrzebne są szybko działające leki, które są jednocześnie skuteczne i bezpieczne.
- Chociaż, jeżeli jest to możliwe, należy podjąć próbę wykorzystania interwencji nefarmakologicznych, leki można podać za zgodą pacjenta lub pod przymusem, co ma na celu bezpieczne i szybkie zmniejszenie pobudzenia i wrogości.
- Bardzo potrzebne są nowe metody leczenia pobudzenia, które charakteryzowałyby się szybkim początkiem działania, byłyby akceptowane przez pacjentów i personel i mniej inwazyjne (w porównaniu z preparatami do wstrzyknięć domięśniowych i dożylnych) oraz łatwe i bezpieczne w zastosowaniu.

Streszczenie

Pobudzenie, które charakteryzuje niepokój ruchowy i towarzyszące napięcie psychiczne, mogące prowadzić do gwałtownych zachowań i przemocy, jest poważnym behawioralnym stanem nagłym, często spotykanym w ośrodkach pomocy doraźnej. W postępowaniu z pobudzonymi chorymi należy w pierwszej kolejności zastosować interwencje behawioralne (np. deeskalację werbalną, odosobnienie), jeżeli jednak okażą się one nieskuteczne, niezbędne staje się leczenie farmakologiczne. W artykule omówiono wyzwania kliniczne związane z leczeniem stanów pobudzenia w ośrodkach pomocy doraźnej. Idealny lek w doraźnej terapii pobudzonych pacjentów powinien być łatwy do podania w sposób niepowodujący dodatkowego urazu, zapewniać uspokojenie bez nadmiernej sedacji mogącej zaburzać interakcję z pacjentem, umożliwiać rozpoznanie i wybór dodatkowych metod leczenia, charakteryzować się szybkim początkiem i wystarczającym czasem działania, aby możliwym był transport pacjenta w celu zapewnienia mu odpowiedniej opieki, charakteryzować się niewielkim ryzykiem istotnych działań niepożądanych i interakcji z innymi lekami. Dostępne metody farmakologicznego leczenia pobudzenia nie spełniają wszystkich tych kryteriów. Bardzo potrzebne są nowe metody leczenia pobudzenia, które charakteryzowałyby się szybkim początkiem działania, byłyby akceptowane przez pacjentów i personel, mniej inwazyjne (w porównaniu z preparatami do wstrzyknięć domięśniowych i dożylnych) oraz łatwe i bezpieczne do zastosowania.

Wprowadzenie

Pobudzenie u dorosłych jest psychiatrycznym/medycznym stanem nagłym, który wymaga szybkiej i skutecznej interwencji, mającej zapobiec wyrządzeniu sobie krzywdy przez pacjentów, pozwalającej uniknąć agresji wobec członków rodziny, innych pacjentów i personelu oddziału pomocy doraźnej. Nieskuteczna terapia pobudzenia może również istotnie zwiększać ogólne koszty leczenia i być źródłem dodatkowych wydatków, które mogą być związane z doznanymi urazami i absencją w pracy.

Pobudzenie charakteryzuje nadmierna aktywność ruchowa i werbalna, czemu może towarzyszyć drażliwość, brak współpracy, groźby i napaści.^{1,2} Pobudzenie często stanowi wyzwanie kliniczne na oddziałach pomocy doraźnej. Może prowadzić do przemocy, destrukcyjnych zachowań i być źródłem

skrajnego dyskomfortu, stwarzając jednocześnie fizyczne zagrożenie dla chorego, opiekunów, personelu pielęgniarskiego i innych osób.³ W Stanach Zjednoczonych nawet 1,7 miliona zgłoszeń na oddziały pomocy doraźnej każdego roku dotyczy chorych w stanach pobudzenia,⁴ a 20-50% zgłoszeń na psychiatryczne oddziały pomocy doraźnej może dotyczyć pacjentów zagrożonych pobudzeniem.^{4,5} Mniej więcej u 10% pacjentów psychiatrycznych oddziałów pomocy doraźnej może występować pobudzenie lub mogą oni przejawiać gwałtowne, zagrażające zachowania podczas badania.⁶

Bardzo częstymi przyczynami pobudzenia u osób zgłaszających się na oddział pomocy doraźnej są schizofrenia i zaburzenia dwubiegunowe.^{5,7,8} Każdego roku chorzy z psychozami około 900 000 razy zgłaszają się na oddziały pomocy doraźnej.⁵ Schizofrenia

Dr Ng, Medical Director of Psychiatric Emergency Services, Acadia Hospital, Bangor, Maine. Dr Zeller, Chief of Psychiatric Emergency Services, Alameda County Medical Center, Oakland, California. Dr Rhoades, medical writer, Steamboat Springs, Colorado.

Dr Ng był konsultantem Alexza Pharmaceuticals. Dr Zeller współpracuje z biurem prasowym Eli Lilly i Pfizer oraz jest konsultantem Alexza Pharmaceuticals. Dr Rhoades jest płatnym konsultantem Alexza Pharmaceuticals.

W artykule omówiono niezarejestrowane/eksperymentalne metody leczenia pobudzenia.

Adres do korespondencji: Anthony T. Ng, MD, FAPA, Medical Director, Psychiatric Emergency Services, Acadia Hospital, 268 Stillwater Ave, Bangor, Maine 04401, Stany Zjednoczone; e-mail: atng@emh.org.

występuje nieproporcjonalnie często u bezdomnych, jej rozpowszechnienie w tej grupie szacuje się na 27%, co przyczynia się dużej częstości zgłaszania się bezdomnych w stanach pobudzenia na oddziały pomocy doraźnej.⁷ Ważne, aby zauważyć, że stany pobudzenia u chorych na schizofrenię lub zaburzenia dwubiegunowe mogą być wywołane lub nasilane przez czynniki zależne od pacjenta (np. płeć męska, młody wiek, nadużywanie substancji psychoaktywnych w wywiadzie, zła współpraca w przyjmowaniu leków przeciwpsychotycznych, wcześniejsze przypadki agresji fizycznej)^{9,12} oraz charakterystyczne cechy środowiska, w którym odbywa się leczenie (np. zatłoczone oddziały pomocy doraźnej).¹³ Nieplanowane zachowania gwałtowne u chorych z pobudzeniem często są poprzedzone 30-60-minutowym okresem prodromalnym, podczas którego chory może szybko chodzić lub głośno mówić.¹⁴ Rozpoznanie tych objawów prodromalnych stwarza możliwość wczesnej deeskalacji lub zaferowania leczenia farmakologicznego.

Opracowano kilka narzędzi, które mają być pomocne w identyfikowaniu pacjentów charakteryzujących się dużym prawdopodobieństwem gwałtownych zachowań w różnych ośrodkach terapeutycznych. Brøset Violence Checklist (BVC) ocenia splątanie, drażliwość, hałaśliwość, groźby fizyczne, groźby werbalne i ataki na przedmioty w skali, gdzie 1 oznacza występowanie, a 0 nie-

obecność. Po przeprowadzeniu oceny wyniki są sumowane. Uzyskanie całkowitego wyniku równego 0 oznacza niewielkie ryzyko gwałtownych zachowań; wyniki od 1 do 2 oznaczają umiarkowane ryzyko gwałtownych zachowań i potrzebę podjęcia środków prewencyjnych, zaś wynik ≥ 3 wskazuje na bardzo duże ryzyko gwałtownych zachowań i konieczność podjęcia działania.¹⁵ Złożona z 20 pozycji skala Historical, Clinical, and Risk Management Violence Risk Assessment Scheme ułatwia zebranie informacji dotyczących przypadków gwałtownych zachowań w przeszłości, aktualnego stanu klinicznego oraz czynników środowiskowych/wsparcia lub jego braku, które mogą zwiększać ryzyko gwałtownych zachowań.¹⁶ Wykazano jej przydatność w klinicznych ośrodkach psychiatrycznych, sądowych i poprawczych.¹⁶ Trzecim narzędziem, które może być wykorzystane do przewidywania gwałtownych zachowań na oddziale pomocy doraźnej, jest McNeil-Binder Checklist, które ocenia wcześniejsze ataki fizyczne lub budzące lęk zachowania w ciągu ostatnich 2 tygodni, brak zachowań samobójczych, rozpoznanie schizofrenii lub manii, płeć męską, stan cywilny (czy chory jest aktualnie w zalegalizowanym związku lub mieszka z kimś) do przewidywania gwałtownych zachowań. Wykazano, że to narzędzie charakteryzuje się czułością 57,2% i swoistością do 70,0% w przewidywaniu zachowań gwałtownych u hospitalizowanych pacjentów z zaburzeniami psychicznymi.¹⁷

Żadne z tych narzędzi predykcyjnych nie było oceniane na oddziale pomocy doraźnej i wszystkie, z wyjątkiem BVC, wymagają przynajmniej niektórych informacji z wywiadu.

Stan pobudzenia i gwałtowne zachowania w poważnym stopniu wpływają na pobudzonego chorego, innych pacjentów w otoczeniu i personel.¹⁸ Wyniki jednego badania sondażowego dotyczącego amerykańskich placówek psychiatrycznych oferujących pomoc doraźną wykazały, że pobudzenie prowadziło każdego roku średnio do 8 napaści chorych na personel w przeliczeniu na jeden ośrodek.¹⁹ Większość tych epizodów powodowała u personelu urazy, które były wystarczająco poważne, aby spowodować absencję w pracy.¹⁹ Wyniki jednego z badań²⁰ dotyczącego gwałtownych zachowań na oddziale pomocy doraźnej wskazywały, że 80% respondentów opisywało, że co najmniej jeden pracownik został zraniony przez chorego w ciągu ostatnich 5 lat, a 43% relacjonowało napaści fizyczne na personel co najmniej raz w miesiącu. W innym badaniu sondażowym²¹ przeprowadzonym z udziałem 106 pracowników oddziału pomocy doraźnej wykazano, że 57% badanych doznało napaści fizycznej, 48% relacjonowało gorsze funkcjonowanie w pracy do końca zmiany lub przez resztę tygodnia po tym zdarzeniu, 73% osób po napaści odczuwało lęk przed pacjentami, a 25% brało z tego powodu wolne dni.

Objawy pobudzenia mogą być bardzo podobne u chorych z wieloma różnymi rozpoznaniemiami - u pacjentów z zaburzeniami somatycznymi, poddanych działaniu czynników toksycznych i osób z zaburzeniami psychicznymi (tab. 1).²²⁻²⁷ Pobudzenie przeważnie określa się za pomocą następujących terminów: zwiększona aktywność psychomotoryczna, agresja, odhamowanie/impulsywność oraz drażliwość, niepokój i labilność emocjonalna.²⁸ W piśmiennictwie proponowano wiele różnych definicji pobudzenia, które w dużym stopniu opierały się na schorzeniu podstawowym (np. otępienie, pourazowe uszkodzenie mózgu, schizofrenia, zaburzenia dwubiegunowe), uważanym za stanowiące podłoże obserwowanych u chorego objawów.²⁸ Sugerowano, że brak uniwersalnej, precyzyjnej definicji pobudzenia może przyczynić się do błędów diagnostycznych (zarówno zbyt częstego, jak i zbyt rzadkiego rozpoznawania stanów pobudzenia) i nieidentyfikowania przyczyn pobudzenia na oddziale pomocy doraźnej.²⁸

Etiologia pobudzenia nie jest całkiem poznana, ale uważa się, że w patogenezie tego stanu mają znaczenie nieprawidłowości dotyczące amin biogennych - serotoniny, dopaminy i noradrenaliny, a także hamującego neuroprzekaźnika, kwasu γ -aminomasłowego (GABA).²⁹⁻³¹ Sugerowano, że stany pobudzenia występujące w przebiegu psychozy, ma-

TABELA 1
Zaburzenia, którym może towarzyszyć pobudzenie²²⁻²⁷

Przyczyny medyczne:

- Nadczynność tarczycy
- Zapalenie mózgu
- Zapalenie opon mózgowych
- Posocznica
- Uraz mózgu
- Otępienie
- Majaczenie
- Napady padaczkowe

Czynniki toksyczne:

- Zatrucia (alkoholem, kokainą, metamfetaminą)
- Alkoholowy zespół odstawienny

Zaburzenia psychiczne:

- Schizofrenia
- Zaburzenie schizoafektywne
- Zaburzenia schizotypowe
- Ostre przemijające zaburzenia psychotyczne
- Zaburzenia afektywne dwubiegunowe
- Zaburzenie osobowości z pogranicza
- Zaburzenie obsesyjno-kompulsyjne
- Zaburzenie lękowe z napadami paniki
- Zaburzenie stresowe pourazowe

nii i zaburzeń spowodowanych używaniem substancji psychoaktywnych mogą być skorelowane ze wzmożonym neuroprzekątnictwem dopaminergicznym, zaś zmniejszone neruprzekątnictwo zależne od GABA jest charakterystyczne dla stanów pobudzenia związanych z otępieniem, depresją i lękiem.³²

Stany pobudzenia wymagają szybkiego leczenia, co często utrudnia dokładną ocenę etiologii. Dlatego, niezależnie od genezy pobudzenia, lekarze potrzebują szybko działających leków, które są jednocześnie skuteczne i bezpieczne. Trzeba podkreślić, że wymagania dotyczące leczenia i niezaspokojone potrzeby dotyczące leczenia pacjentów z pobudzeniem różnią się w zależności od ośrodka oraz są zupełnie odmienne na oddziale pomocy doraźnej i u pacjenta zgłaszającego się do poradni psychiatrycznej.³³⁻³⁶ Etiologia pobudzenia u pacjenta na oddziale pomocy doraźnej może być nieznaną, natomiast personel poradni psychiatrycznej przeważnie dysponuje jakimiś danymi z wywiadu. Wybór metody leczenia na oddziale pomocy doraźnej może być trudniejszy niż w poradni psychiatrycznej, ponieważ personel poradni może dysponować większą wiedzą na temat skuteczności wcześniej stosowanych metod leczenia u konkretnego pacjenta.

Doraźne leczenie pobudzonego pacjenta

Rozpoznanie i opracowanie planu natychmiastowego leczenia pacjenta w stanie pobudzenia jest trudne ze względu na konieczność niezwłocznej interwencji, co może zwiększać trudności diagnostyczne.

Kluczowym etapem w leczeniu pobudzonego chorego jest ustalenie tymczasowego rozpoznania. Jeżeli to możliwe, przed założeniem, że etiologia jest związana z zaburzeniem psychicznym, należy wykluczyć somatyczne i spowodowane używaniem substancji psychoaktywnych przyczyny pobudzenia. Do cech charakterystycznych chorego, które zwiększają prawdopodobieństwo innych niż psychiatryczne przyczyn pobudzenia, należą: nieobciążony wywiad psychiatryczny, podeszły wiek i nowe lub wcześniej występujące dolegliwości somatyczne.^{37,38} Sugerowano, że u chorych z nieobciążonym wywiadem psychiatrycznym, u których występują objawy niepasujące do rozpoznania psychiatrycznego (np. ospałość, splątanie), z nieprawidłowymi objawami życiowymi, z pobudzeniem o nagłym początku oraz u chorych, którzy w ostatnim czasie zaczęli stosować nowe leki (np. cholinolityczne, steroidy), wskazane jest wykonanie panelu przesiewowych badań laboratoryjnych („krótkie opracowanie somatyczne”).³⁹

Najlepiej, aby wstępna interwencja u pobudzonego pacjenta była jak najmniej re-

strykcyjna. Takie techniki, jak deeskalacja werbalna (słowne uspokojenie pacjenta) lub destymulacja (umieszczenie pacjenta w cichym pokoju), u niektórych pobudzonych chorych są skuteczne i należy próbować je wykorzystać przed podjęciem bardziej siłowych rozwiązań.^{14,40}

Chociaż pierwszym etapem postępowania w ostrej fazie leczenia chorych z pobudzeniem, jeżeli tylko jest taka możliwość, powinna być próba podjęcia interwencji niefarmakologicznej, u części pacjentów zgłaszających się na oddział pomocy doraźnej okazuje się ona nieskuteczna.¹⁸ Często konieczne jest szybkie i bezpieczne uspokojenie agresywnych/przejawiających gwałtowne zachowania pacjentów; leki można podać za zgodą lub pod przymusem w celu bezpiecznego i szybkiego zmniejszenia stanu pobudzenia i wrogości. Trzeba zauważyć, że oferowanie pobudzonemu pacjentowi leków może iść w parze ze stosowaniem niestrykcyjnych interwencji, takich jak deeskalacja werbalna i zapewnienie pacjentowi możliwości spędzenia pewnego czasu w spokojnych warunkach.⁴¹ Podawanie leków wbrew woli powinno być uważane za środek przymusowy, podobnie jak wymuszone odosobnienie i unieruchomienie.

Celem doraźnego leczenia farmakologicznego w stanach pobudzenia jest uspokojenie chorego przy jednoczesnym uniknięciu nadmiernej sedacji, która może zaburzać możliwość kontynuowania badania psychiatrycznego i interwencji.^{42,43} Nadmierna sedacja, która skutkuje potrzebą ciągłej obserwacji lub pomocy przy załatwianiu potrzeb fizjologicznych, zwiększa również obciążenie personelu oddziału pomocy doraźnej.³⁶ Szybkie podanie pobudzonemu pacjentowi skutecznie działających leków może zmniejszyć prawdopodobieństwo wyrządzenia przez niego krzywdy sobie lub innym, umożliwi wykonanie niezbędnych testów diagnostycznych, łagodzi objawy psychozy i ogranicza potrzebę unieruchomienia.³⁶

Wybór leku dla chorego z pobudzeniem powinien zależeć od etiologii obecnego epizodu, jeżeli jest znana. Na przykład pobudzenie wynikające z przyczyn organicznych (np. hipoglikemii, niedotlenienia, przełomu tarczycowego) nie powinno być leczone lekami przeciwpsychotycznymi, natomiast w przypadku pobudzenia związanego z zaburzeniami psychicznymi właściwe jest podanie leku przeciwpsychotycznego lub benzodiazepin.³⁹ W dalszej części tego artykułu skoncentrowano się na terapii pobudzonych chorych za pomocą leków przeciwpsychotycznych i benzodiazepin.

Leki stosowane obecnie w doraźnym leczeniu pobudzenia można podawać doustnie, dożylnie (i.v.) lub we wstrzyknięciach domięśniowych (i.m.).⁴⁴ Każda z tych dróg

podania może wiązać się z ważnymi następstwami. Podanie leku drogą doustną może nie być możliwe u chorego w stanie bardzo silnego pobudzenia. Ta droga podania często wiąże się również z bardzo wolnym początkiem działania.⁴⁴ Dożylnie podanie może skutkować bardzo szybkim początkiem działania, ale założenie wkłucia dożylnego może być bardzo trudne i potencjalnie niebezpieczne u pobudzonego pacjenta. Dodatkowo, dożylnie podawanie niektórych leków stosowanych w terapii pobudzenia może skutkować powikłaniami ze strony układu krążenia lub oddechowego.⁴⁴ W jednym z badań⁴⁵ wykazano, że domięśniowe podawanie haloperidolu nie wiązało się z szybszym ustępowaniem pobudzenia niż w przypadku preparatów doustnych. Podobnie porównanie doustnego risperidonu i lorazepamu z haloperidolem i lorazepamem podawanymi drogą domięśniową u pacjentów z pobudzeniem nie wskazywało na istotne różnice dotyczące początku działania.⁴⁶ Natomiast domięśniowe podanie leków przeważnie prowadzi do szybszego osiągnięcia stężeń terapeutycznych niż podanie doustne.⁴⁷ W przeprowadzonym ostatnio systematycznym przeglądzie⁴⁸ badań klinicznych dotyczących ostrego leczenia pobudzenia stwierdzono przeważnie szybszy początek działania preparatów i.m. w porównaniu z preparatami doustnymi tych samych leków.

Wstrzyknięcia domięśniowe są łatwiejsze do wykonania niż zastrzyki dożylnie. Niektórzy chorzy zgodzą się na tę drogę podania leków w celu szybszego opanowania stanu pobudzenia. Początek działania leku podanego domięśniowo może być jednak wolniejszy, a efekty farmakologiczne bardziej zmienne w porównaniu z tym samym lekiem podanym drogą dożylną.^{49,50} Na przykład midazolam stosowany w celu uspokojenia pobudzonych chorych zaczyna działać po 1-5 minutach po podaniu dożylnym i po 18 minutach od podania domięśniowego.^{51,52} Niektórzy chorzy mogą źle tolerować ból towarzyszący zastrzykom domięśniowym.⁴⁴ Każda interwencja, która budzi niechęć u chorego, szczególnie jeżeli jest stosowana wbrew woli, może być postrzegana jako kara i zaburzać relację między lekarzem i pacjentem oraz skuteczność długotrwałego leczenia po ustąpieniu epizodu pobudzenia.⁴² Poza tym podchodzenie do chorego z igłą może zwiększać stres zarówno jego, jak i jego rodziny oraz prowadzić do eskalacji pobudzenia.⁵³ Podawanie pobudzonemu choremu leków drogą dożylną i domięśniową wiąże się również z ryzykiem wkłucia się igłą przez personel oddziałów pomocy doraźnej.⁵⁴ Mimo tych ograniczeń stosunkowo szybki początek działania po domięśniowym lub dożylnym podaniu leków przeciwpsychotycznych lub benzodiazepin jest ważną zaletą w sytuacjach,

w których zachowanie pobudzonego chorego stwarza bezpośrednie zagrożenie dla niego samego i innych, a parenteralne podanie leku jest jedyną odpowiednią alternatywą terapeutyczną.

Kilku badaczy opracowało cechy charakterystyczne idealnego leku stosowanego w doraźnym leczeniu pobudzonych pacjentów (tab. 2).^{55,56} Powinien być łatwy do przygotowania przez personel i podawany w sposób niezwiązany z dodatkowym urazem (bez udziału igieł), bez bólu i bez konieczności stosowania unieruchomienia, charakteryzować się szybkim początkiem działania i niewielkimi różnicami w zakresie farmakokinetyki i farmakodynamiki między różnymi pacjentami, wystarczającym czasem działania, aby możliwe było przewiezienie chorego do odpowiedniego ośrodków, uspokojeniem bez powodowania nadmiernej sedacji, która mogłaby zaburzać interakcję z pacjentem, rozpoznanie i wybór dodatkowego leczenia, a także niewielkim ryzykiem działań niepożądanych i interakcji lekowych.^{55,56}

Wytyczne dotyczące ostrego opanowywania pobudzenia w ośrodkach pomocy doraźnej

Opublikowano kilka wytycznych dotyczących doraźnego leczenia pobudzonych pacjentów. Wytyczne Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations, a także Centers for Medicare and Medical Services wskazują, że właściwą strategią postępowania jest stosowanie w pierwszej kolejności niefizycznych metod kontroli zachowania (takich jak interwencje werbalne lub demonstracja siły). Jeżeli konieczne jest podanie leku, zaleca się zastosowanie raczej preparatów doustnych niż domięśniowych.⁵⁷ Z tymi wytycznymi nie w pełni zgodne jest stanowisko Expert Consensus Panel for Behavioral Emergencies, dotyczące postępowania z pobudzonymi pacjentami na oddziałach pomocy doraźnej. Zgodnie z tym stanowiskiem, opracowanym na podstawie badania sonda-

żowego, w którym wzięło udział 48 ekspertów zajmujących się doraźnym leczeniem pobudzonych chorych, proponowano, aby pierwszym wyborem w doraźnym leczeniu pobudzenia w schizofrenii była monoterapia olanzapiną podawaną doustnie, monoterapia risperidonem – lub jego skojarzenie z benzodiazepinami – oraz haloperidol w połączeniu z benzodiazepinami. Eksperti popierali również stosowanie leków w formie parenteralnej: olanzapiny i.m. i ziprasidonu i.m. W sytuacji, w której nic nie wiadomo na temat choroby pacjenta, nie ma dla niej swoistej terapii lub u chorego w stanie intoksykacji, eksperci zalecali rozpoczęcie leczenia od benzodiazepin. Haloperidol był postrzegany jako tak samo skuteczny jak wszystkie dostępne leki przeciwpsychotyczne i zalecany do stosowania w monoterapii lub w połączeniu z benzodiazepinami, pod warunkiem że chory nie jest w złym stanie zdrowia.⁴² Choć te zalecenia ekspertów stworzyły ramy optymalnego wykorzystywania dostępnych leków w doraźnej terapii pacjentów z pobudzeniem, to żadna z obecnie zalecanych strategii nie spełnia wszystkich kryteriów omówionego powyżej idealnego leczenia (tab. 2).^{33-35,55,56}

Ograniczenia dostępnych obecnie możliwości leczenia farmakologicznego

Doustne podawanie leków

Leki doustne, szczególnie leki przeciwpsychotyczne atypowe lub drugiej generacji, były często stosowane w doraźnym leczeniu pobudzenia,³⁶ jednak ich możliwym ograniczeniem jest powolny początek działania.⁵⁸ W badaniach kontrolowanych stwierdzono, że początek działania doustnej olanzapiny lub haloperidolu u chorych z epizodem pobudzenia w najlepszym razie następuje po godzinie.⁵⁹ Opisywano, że początek działania leku po doustnym podaniu połączenia risperidonu z lorazepamem lub haloperido-

lu z lorazepamem u pacjentów z pobudzeniem wynosił 30 minut.⁶⁰ Innym potencjalnym ograniczeniem leków doustnych są zachowania pacjentów, np. trzymanie tabletek w ustach bez ich połykania.⁵⁵

W przypadku niektórych leków przeciwpsychotycznych opracowano preparaty ulegające rozpadowi w jamie ustnej (np. risperidonu, olanzapiny, aripiprazolu), chociaż nie zarejestrowano ich konkretnie do leczenia stanów pobudzenia.^{59,61,62} Takie preparaty mogą ułatwiać podanie leku przeciwpsychotycznego pobudzonemu pacjentowi, szczególnie choremu niewspółpracującym, jednak ich profil farmakokinetyczny, włącznie z czasem do osiągnięcia maksymalnego stężenia w osoczu, jest taki sam jak w przypadku zwykłych tabletek.^{61,63,64}

Wstrzyknięcia domięśniowe

Domięśniowe podanie klasycznych lub atypowych leków przeciwpsychotycznych zapewni szybszy początek działania niż podanie doustne, ale może wiązać się z większym ryzykiem działań niepożądanych i oporem ze strony pacjenta. W jednym badaniu wykazano, że początek działania podanego domięśniowo ziprasidonu u pobudzonych pacjentów wynosi w przybliżeniu 30 minut.⁶⁵ Olanzapina podana domięśniowo również szybko się wchłania i powoduje istotne zmniejszenie pobudzenia w ciągu 30 minut, ale była związana z istotnym obniżeniem ciśnienia skurczowego i rozkurczowego oraz częstości akcji serca.^{66,67}

Opór wobec zastrzyków domięśniowych może być przeszkodą w zastosowaniu tej formy leczenia w doraźnym opanowywaniu pobudzenia u wielu chorych. W jednym badaniu sondażowym stwierdzono, że pacjenci najpierw wybierali tabletki i kapsułki, w drugiej kolejności leki w formie płynnej, a następnie „zgadzali się również na iniekcję”.⁵⁶ Również lekarze niepokoiłi się tym, że wstrzyknięcie leku niekorzystnie wpłynie na ich relację z chorym.⁵⁵

Nadmierna sedacja

Chociaż uspokojenie i opanowanie pobudzonego pacjenta jest podstawowym celem farmakoterapii, obecnie za istotny aspekt interwencji uważa się również unikanie nadmiernej sedacji, która mogłaby zaburzać dalszy proces diagnostyczny. Nasiloną sedacją u pacjentów może pomóc w zapewnieniu bezpieczeństwa pacjentom i personelowi, ale również utrudnia lub uniemożliwia zdobycie potrzebnych informacji.³ Przegląd danych z randomizowanych badań klinicznych wykazał, że podawane doustnie ziprasidon i kwetiapina (niezarejestrowana do leczenia pobudzenia) oraz olanzapina podawana domięśniowo charakteryzowały się większym, zależnym od dawki, potencjałem sedującym,

TABELA 2

Cechy charakterystyczne idealnego leku do doraźnej terapii pobudzonego pacjenta^{55,56}

- Łatwy do przygotowania przez personel i podawany bez powodowania dodatkowego urazu (bez udziału igieł), bez bólu czy konieczności unieruchomienia; możliwość samodzielnego podawania.
- Szybki początek działania oraz niewielkie różnice dotyczące farmakokinetyki i farmakodynamiki.
- Wystarczająco powolny rozkład, aby możliwy był transport pacjenta do odpowiedniego ośrodka.
- Zapewnienie uspokojenia bez nadmiernej sedacji, która mogłaby zaburzać interakcję z pacjentem, diagnozę i wybór dodatkowych metod leczenia.
- Niewielkie ryzyko istotnych działań niepożądanych (np. ostrych zaburzeń ruchowych, szczególnie dystonii, spadków ciśnienia, powikłań sercowo-naczyniowych, dysforii, powikłań neurologicznych, w tym napadów padaczkowych) i interakcji lekowych.

Ng AT Zeller SL, Rhoades RW. *Primary Psychiatry*. Vol 17, No 8. 2010.

natomiast podawany doustnie risperidon (niezarejestrowany w leczeniu pobudzenia) i podawany domięśniowo aripiprazol charakteryzowały się mniejszym potencjałem sedującym.⁶⁸ Inne badania sugerowały jednak, że na oddziale pomocy doraźnej podawana domięśniowo olanzapina może charakteryzować się niewielkim ryzykiem sedacji.^{69,70}

Chociaż ryzyko nadmiernej sedacji, która mogłaby zaburzać dalszy proces diagnostyczny i interwencji, po podaniu leku przeciwpsychotycznego drogą domięśniową wydaje się mniejsze niż po doustnym podaniu leku,^{36,55} wyniki kilku badań wskazują, że preparaty i.m. niektórych atypowych leków przeciwpsychotycznych charakteryzują się co najmniej takim samym ryzykiem nadmiernej sedacji. W przeciwieństwie do wniosków z Cañas,⁶⁸ wyniki badania porównującego aripiprazol podawany i.m. i lorazepam podawany i.m. wskazywały na nadmierną sedację (wynik 8 lub 9 w Agitation-Calmness Evaluation Scale) w ciągu 2 godzin od pierwszej iniekcji u, odpowiednio, 17,3 i 19,1% pacjentów leczonych aripiprazolem lub lorazepamem. Również podanie benzodiazepin drogą parenteralną wiązało się z nadmierną sedacją.⁷¹ Połączenie leków z tej grupy z klasycznymi lub atypowymi lekami przeciwpsychotycznymi może jeszcze bardziej zwiększać ryzyko nadmiernej sedacji w porównaniu z monoterapią.

Inne działania niepożądane dostępnych obecnie metod doraźnego leczenia pobudzenia

Wszystkie leki stosowane obecnie w doraźnym leczeniu pobudzenia mogą powodować istotne klinicznie działania niepożądane. Typowe leki przeciwpsychotyczne (np. haloperidol) mogą powodować dysforyę, dystonię i akatyzię (u do 33% pacjentów), a także ortostatyczne spadki ciśnienia prowadzące do omdleń i możliwych powikłań ze strony układu krążenia. Objawy akatyzi, oprócz tego, że są nieprzyjemne dla chorych, mogą być mylone z wyjściowym pobudzeniem.³⁶ Może to prowadzić do niewłaściwych decyzji dotyczących zwiększenia dawek leków. Typowe leki przeciwpsychotyczne (np. haloperidol) często wymagają jednoczesnego stosowania środków o działaniu cholinolitycznym do zapobiegania objawom pozapiramidowym lub ich leczenia, a podanie tych leków może prowadzić do zaburzeń funkcji poznawczych. Leczenie typowymi lekami przeciwpsychotycznymi może również prowadzić do rozwoju złośliwego zespołu neuroleptycznego, szczególnie jeżeli są stosowane w dużych dawkach u pacjentów z pobudzeniem.⁷² U 9% pobudzonych chorych leczonych haloperidolem opisywano ostre reakcje dystoniczne, które mogą zagrażać życiu.⁷³ W dużej części z powodu tych ograniczeń stosowanie

typowych leków przeciwpsychotycznych nie jest już uważane za „najlepszą praktykę” w żadnym z najważniejszych zaburzeń przyczyniających się do pobudzenia.^{55,74}

Stosowanie atypowych leków przeciwpsychotycznych na oddziale pomocy doraźnej również może prowadzić do istotnych działań niepożądanych. Olanzapina może powodować bradykardię, ortostatyczny spadek ciśnienia i zwiększoną senność, jeżeli jest podawana z lorazepamem.⁵⁵ Podczas stosowania risperidonu mogą wystąpić objawy pozapiramidowe.⁷⁵ Ziprasidon może powodować nudności, bóle i zawroty głowy oraz wiąże się z ryzykiem wydłużenia odstępu QTc.⁵⁵ Kwetiapina może wywoływać ortostatyczny spadek ciśnienia.⁷⁶ Podczas stosowania aripiprazolu mogą wystąpić nudności i wymioty.⁷⁷

Leki stosowane w doraźnym leczeniu pobudzenia stwarzają również ryzyko istotnych klinicznie interakcji lekowych, co ma szczególne znaczenie u chorych ze współistniejącymi zaburzeniami somatycznymi. Lorazepam charakteryzuje znaczne ryzyko interakcji z lekami przepisywanymi na receptę, lekami nadużywanymi i alkoholem.⁷⁸ Haloperidol, ziprasidon, aripiprazol i kwetiapina są metabolizowane, przynajmniej częściowo, z udziałem cytochromu P450 (CYP) 3A4 i mogą wchodzić w interakcje z lekami, które stymulują lub hamują działanie tego enzymu, w tym z karbamazepiną, kwasem walproinowym, fenytoiną, fenobarbitem, rifampiciną, chinidyną, glikokortykoidami i antybiotykami makrolidowymi.⁷⁹⁻⁸¹ Olanzapina jest metabolizowana przez CYP 2D6 i 1A2 i może wchodzić w interakcje z fluwoksaminą, fluoksetyną, sertralina i sokiem grejfrutowym.^{79,80} Risperidon jest częściowo metabolizowany przez CYP 2D6, ale charakteryzuje się niewielkim ryzykiem istotnych klinicznie interakcji lekowych.^{79,80}

Nowe możliwości w doraźnej terapii pacjentów z pobudzeniem

Chociaż wykazano skuteczność klasycznych lub atypowych leków przeciwpsychotycznych, stosowanych w monoterapii lub w połączeniu z benzodiazepinami, w doraźnej terapii pobudzenia, wyniki zebrane w tym artykule wskazują na oczywistą potrzebę szukania nowych możliwości wstępnego farmakologicznego opanowywania stanów ostrego pobudzenia u chorych zgłaszających się na oddziały pomocy doraźnej. Potrzebę wprowadzenia nowych leków dobrze obrazują wyniki badań sondażowych, zgodnie z którymi 8,5% pacjentów zgłaszających się w stanach pobudzenia wymaga unieruchomienia podczas wizyty na psychiatrycznym oddziale pomocy doraźnej,⁵⁶ co świadczy o tym, że

stosowane obecnie metody leczenia są dalekie od optymalnych, które mogłyby być wykorzystane do szybkiego uspokojenia tej grupy pacjentów.

Nowy wybór w leczeniu ostrych epizodów schizofrenii oraz ostrych epizodów maniакаlnych i mieszanych w przebiegu zaburzeń afektywnych dwubiegunowych typu 1 stanowi stosowanie podjęzykowych tabletek zawierających asenapinę. Przy podaniu podjęzykowym biodostępność leku wynosi 35%, natomiast w przypadku połknięcia <2%.⁸¹ Można spodziewać się, że preparat będzie charakteryzował się szybkim początkiem działania i nadawał się do leczenia pobudzonych pacjentów. Przeznaczony do inhalacji preparat loksapiny (AZ-004; loksapina w inhalacjach), z którego substancja czynna penetruje głęboko do płuc, również okazał się skuteczny w zmniejszaniu pobudzenia, co ustalono na podstawie oceny wyników w komponencie do oceny pobudzenia skali PANS (Positive and Negative Syndrome Scale 0 Excited Component) u pacjentów ze schizofrenią i zaburzeniem dwubiegunowym, przy początku działania krótszym niż 10 minut.⁸²

Podsumowanie

Pacjenci z pobudzeniem często zgłaszają się na oddział pomocy doraźnej, a ich szybkie i skuteczne leczenie jest priorytetowe. W doraźnym leczeniu pobudzenia wykorzystuje się szereg możliwości, jednak wiele leków charakteryzuje się istotnymi ograniczeniami, w tym wolnym początkiem działania, nadmierną sedacją, koniecznością podawania drogą parenteralną lub ryzykiem potencjalnie poważnych działań niepożądanych i interakcji lekowych. Żaden z dostępnych obecnie pojedynczych leków ani żadne z połączeń lekowych nie spełnia kryterium idealnej doraźnej interwencji w stanach pobudzenia. Przyjęto, że idealna interwencja powinna obejmować lek łatwy do podania w sposób niepowodujący dodatkowego urazu, szybki początek i wystarczający czas działania, aby było możliwe przewiezienie chorego do odpowiednich ośrodków, zapewnianie uspokojenia bez nadmiernej sedacji, która mogłaby zaburzać interakcję z pacjentem, rozpoznanie i wybór dodatkowego leczenia, a także niewielkie ryzyko istotnych działań niepożądanych i interakcji lekowych. Potrzebne są dalsze badania dotyczące alternatywnych metod leczenia stanów ostrego pobudzenia, które przewyższyłyby część lub wszystkie z tych ograniczeń.

Piśmiennictwo

- Zimbhoff DL. Pharmacological control of acute agitation: focus on intramuscular preparations. *CNS Drugs*. 2008;22(3):199-212.

2. Citrome L. Atypical antipsychotics for acute agitation. New intramuscular options offer advantages. *Postgrad Med.* 2002;112(6):85-88, 94-96.
3. Zimbroff DL, Allen MH, Battaglia J, et al. Best clinical practice with ziprasidone IM: update after 2 years of experience. *CNS Spectr.* 2005;10(9):1-15.
4. Allen MH, Currier GW. Use of restraints and pharmacotherapy in academic psychiatric emergency services. *Gen Hosp Psychiatry.* 2004;26(1):42-49.
5. Marco CA, Vaughan J. Emergency management of agitation in schizophrenia. *Am J Emerg Med.* 2005;23(6):767-776.
6. Huf G, Alexander J, Allen MH. Haloperidol plus promethazine for psychosis induced aggression. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;(1):CD005146.
7. D'Amore J, Hung O, Chiang W, Goldfrank L. The epidemiology of the homeless population and its impact on an urban emergency department. *Acad Emerg Med.* 2001;8(11):1051-1055.
8. Zun LS, Downey LV. Level of agitation of psychiatric patients presenting to an emergency department. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry.* 2008;10(2):108-113.
9. Chou KR, Lu RB, Mao WC. Factors relevant to patient assaultive behavior and assault in acute inpatient psychiatric units in Taiwan. *Arch Psychiatr Nurs.* 2002;16(4):187-195.
10. Sachs GS. A review of agitation in mental illness: burden of illness and underlying pathology. *J Clin Psychiatry.* 2006;67(suppl 10):5-12.
11. Perkins DO. Predictors of noncompliance in patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry.* 2002;63(12):1121-1128.
12. Amore M, Menchetti M, Tonti C, et al. Predictors of violent behavior among acute psychiatric patients: clinical study. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2008;62(3):247-255.
13. Palmstierna T, Huitfeldt B, Wistedt B. The relationship of crowding and aggressive behavior on a psychiatric intensive care unit. *Hosp Community Psychiatry.* 1991;42(12):1237-1240.
14. Zeller S, Bruch SM. Agitation I: overview of agitation and violence. In: Glick RL, Berlin AB, Fishkind AB, Zeller SL, eds. *Emergency Psychiatry: Principles and Practice.* Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2008:117-124.
15. Almvik R, Woods P, Rasmussen K. The Brøset Violence Checklist. Sensitivity, specificity, and interrater reliability. *J Interpersonal Violence.* 2000;15(12):1284-1296.
16. Douglas KS, Guy LS, Weir J. HCR-20 violence risk assessment scheme: overview and annotated bibliography. 2006. Available at: www.sfu.ca/psyc/faculty/hart/HCR-20%20Annotated%20Bibliograph,%20202006.pdf. Accessed July 14, 2010.
17. McNiel DE, Binder RL. Screening for risk of inpatient violence. *Law Human Behav.* 1994;18:579-586.
18. Downey IV, Zun LS, Gonzales SJ. Frequency of alternative to restraints and seclusion and uses of agitation reduction techniques in the emergency department. *Gen Hosp Psychiatry.* 2007;29(6):470-474.
19. Allen MH, Currier GW, Hughes DH, Reyes-Harde M, Docherty JP; Expert Consensus Panel for Behavioral Emergencies. The expert consensus guideline series. Treatment of behavioral emergencies. *Postgrad Med.* 2001(Spec no):1-88.
20. American Psychiatric Association Task Force on the Psychiatric Uses of Seclusion and Restraint. *Seclusion and Restraint: The Psychiatric Uses.* Washington, DC: American Psychiatric Association; 1985.
21. Fernandes CM, Bouthilllette F, Raboud JM, et al. Violence in the emergency department: a survey of health care workers. *CMAJ.* 1999;161(11):1245-1248.
22. Battaglia J. Pharmacological management of acute agitation. *Drugs.* 2005;65(9):1207-1222.
23. Battaglia J, Robinson DG, Citrome L. The treatment of acute agitation in schizophrenia. *CNS Spectr.* 2007;12(8Suppl 11):1-16.
24. Jaber S, Chanques G, Altaïrac C, et al. A prospective study of agitation in a medical-surgical ICU: incidence, risk factors, and outcomes. *Chest.* 2005;128:2749-2757.
25. Martel M, Sterzinger A, Miner J, Clinton J, Biros M. Management of acute undifferentiated agitation in the emergency department: a randomized double-blind trial of droperidol, ziprasidone, and midazolam. *Acad Emerg Med.* 2005;12(12):1167-1172.
26. Daniel DG. Recent developments in pharmacotherapy for the acutely psychotic patient. *J Emerg Nurs.* 2002;28(6 Suppl):S12-S20.
27. Tueth MJ. Diagnosing psychiatric emergencies in the elderly. *Am J Emerg Med.* 1994;12:364-369.
28. Zimbroff DL, Marcus RN, Manos G, et al. Management of acute agitation in patients with bipolar disorder: efficacy and safety of intramuscular aripiprazole. *J Clin Psychopharmacol.* 2007;27(2):171-176.
29. Miczek KA, Fish EW, De Bold HF, et al. Social and neural determinants of aggressive behavior: pharmacotherapeutic targets at serotonin, dopamine and gamma-aminobutyric acid systems. *Psychopharmacology (Berl).* 2002;163(3-4):434-458.
30. Kavoussi R, Armstead P, Coccaro E. The neurobiology of impulsive aggression. *Psychiatr Clin North Am.* 1997;20(2):395-403.
31. Van Winkle E. The toxic mind: the biology of mental illness and violence. *Med Hypotheses.* 2000;55(4):356-368.
32. Lindenmayer JP. The pathophysiology of agitation. *J Clin Psychiatry.* 2000;61(suppl 14):5-10.
33. Knott JC, Isbister GK. Sedation of agitated patients in the emergency department. *Emerg Med Australas.* 2008;20(2):97-100.
34. Allen MH. Managing the agitated psychotic patient: a reappraisal of the evidence. *J Clin Psychiatry.* 2000;61(suppl 14):11-20.
35. Yildiz A, Sachs GS, Turgay A. Pharmacological management of agitation in emergency settings. *Emerg Med J.* 2003;20(4):339-346.
36. Citrome L. Agitation III: pharmacologic treatment of agitation. In: Glick RL, Berlin AB, Fishkind AB, Zeller SL, eds. *Emergency Psychiatry: Principles and Practice.* Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2008:137-147.
37. Lukens TW, Wolf SJ, Edlow JA, et al. Clinical policy: critical issues in the diagnosis and management of the adult psychiatric patient in the emergency department. *Ann Emerg Med.* 2006;47(1):79-99.
38. Nassisi D, Korc B, Hahn S, Bruns J Jr, Jagoda A. The evaluation and management of the acutely agitated elderly patient. *Mt Sinai J Med.* 2006;73(7):976-984.
39. Stapczynski JS. AllBusiness. Agitation: what every emergency physician should know. Available at: www.allbusiness.com/print/12877293-1-22eeq.html. Accessed June 21, 2010.
40. Fishkind A. Agitation II: De-escalation of the Aggressive Patient and Avoiding Coercion. In: Glick RL, Berlin AB, Fishkind AB, Zeller SL, eds. *Emergency Psychiatry: Principles and Practice.* Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2008:125-136.
41. Citrome L. Current treatments of agitation and aggression. 2002. Available at: http://cme.medscape.com/viewarticle/433701_print. Accessed June 21, 2010.
42. Allen MH, Currier GW, Carpenter D, Ross RW, Docherty JP; Expert Consensus Panel for Behavioral Emergencies 2005. The expert consensus guideline series. Treatment of behavioral emergencies 2005. *J Psychiatr Pract.* 2005;11(suppl 1):5-108.
43. National Institute for Health and Clinical Excellence. *Violence: The Short-term Management of Disturbed/violent Behaviour in In-patient Psychiatric Settings and Emergency Departments.* London: Royal College of Nursing; 2006.
44. Huf G, Coutinho ES, Adams CE. TREC-Rio trial: a randomised controlled trial for rapid tranquillisation for agitated patients in emergency psychiatric rooms. *BMC Psychiatry.* 2002;2:11.
45. Foster S, Kessel J, Berman ME, Simpson GM. Efficacy of lorazepam and haloperidol for rapid tranquilization in a psychiatric emergency room setting. *Int Clin Psychopharmacol.* 1997;12(3):175-179.
46. Currier GW, Simpson GM. Risperidone liquid concentrate and oral lorazepam versus intramuscular haloperidol and intramuscular lorazepam for treatment of psychotic agitation. *J Clin Psychiatry.* 2001;62(3):153-157.
47. Milton GV, Jann MW. Emergency treatment of psychotic symptoms. Pharmacokinetic considerations for antipsychotic drugs. *Clin Pharmacokinet.* 1995;28(6):494-504.
48. Zeller SL, Rhoades RW. Systematic reviews of assessment measures and pharmacologic treatments for agitation. *Clin Ther.* 2010;32(3):403-425.
49. Tveita T, Thoner J, Klestad P, Dale O, Jystad A, Borchgreving PC. A controlled comparison between single doses of intravenous and intramuscular morphine with respect to analgesic effects and patient safety. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2008;52(7):920-925.
50. Zhu M, Burman WJ, Jaresko GS, Berning SE, Jelliffe RW, Peloquin CA. Population pharmacokinetics of intravenous and intramuscular streptomycin in patients with tuberculosis. *Pharmacotherapy.* 2001;21(9):1037-1045.
51. Nobay F, Simon BC, Levitt MA, Dresden GM. A prospective, double-blind, randomized trial of midazolam versus haloperidol versus lorazepam in the chemical restraint of violent and severely agitated patients. *Acad Emerg Med.* 2004;11(7):744-749.
52. Levenson JL. *Textbook of Psychosomatic Medicine.* Arlington, VA: American Psychiatric Publishing. 2005.
53. Hilt RJ, Woodward TA. Agitation treatment for pediatric emergency patients. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2008;47(2):132-138.
54. Fisman DN, Harris AD, Sorock GS, Mittleman MA. Sharps-related injuries in health care workers: a case-crossover study. *Am J Med.* 2003;114(8):688-694.
55. Zimbroff DL. Clinical management of agitation. 2003. Available at: <http://cme.medscape.com/viewarticle/451806>. Accessed June 21, 2010.
56. Allen MH, Carpenter D, Sheets JL, Miccio S, Ross R. What do consumers say they want and need during a psychiatric emergency? *J Psychiatr Pract.* 2003;9(1):39-58.
57. Murphy MC. The agitated psychotic patient: guidelines to ensure staff and patient safety. *J Am Psychiatr Nur Assoc.* 2002;8(suppl 4):S2-S8.
58. Bartkó G. New formulations of olanzapine in the treatment of acute agitation. *Neuropsychopharmacol Hung.* 2006;8(4):171-178.
59. Kinon BJ, Ahl J, Rotelli MD, McMullen E. Efficacy of accelerated dose titration of olanzapine with adjunctive lorazepam to treat acute agitation in schizophrenia. *Am J Emerg Med.* 2004;22(3):181-186.
60. Currier GW, Chou JC, Feifel D, et al. Acute treatment of psychotic agitation: a randomized comparison of oral treatment with risperidone and lorazepam versus intramuscular treatment with haloperidol and lorazepam. *J Clin Psychiatry.* 2004;65(3):386-394.
61. van Schaeck EA, Lechat P, Remmerie BM, Ko G, Lasseret KC, Mannaert E. Pharmacokinetic comparison of fast-disintegrating and conventional tablet formulations of risperidone in healthy volunteers. *Clin Ther.* 2003;25(6):1687-1999.
62. United States Food and Drug Administration. Abilify (aripiprazole) Discmelt orally disintegrating tablets. 2008. Available at: www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/Safety-RelatedDrugLabelingChanges/ucm113232.htm. Accessed June 21, 2010.
63. Thyssen A, Remmerie B, D'Hoore P, Kushner S, Mannaert E. Rapidly disintegrating risperidone in subjects with schizophrenia or schizoaffective disorder: a summary of ten phase I clinical trials assessing taste, tablet disintegration time, bioequivalence, and tolerability. *Clin Ther.* 2007;29(2):290-304.
64. Markowitz JS, DeVane CL, Malcolm RJ, et al. Pharmacokinetics of olanzapine after single-dose oral administration of standard tablet versus normal and sublingual administration of an orally disintegrating tablet in normal volunteers. *J Clin Pharmacol.* 2006;46(2):164-171.
65. Daniel DG, Potkin SG, Reeves KR, Swift RH, Harrigan EP. Intramuscular (IM) ziprasidone 20 mg is effective in reducing acute agitation associated with psychosis: a double-blind, randomized trial. *Psychopharmacology (Berl).* 2001;155(2):128-134.
66. Breier A, Meehan K, Birkett M, et al. A double-blind, placebo-controlled dose-response comparison of intramuscular olanzapine and haloperidol in the treatment of acute agitation in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry.* 2002;59(5):441-448.
67. Damsa C, Adam E, Lazignac C, et al. Intramuscular olanzapine in patients with schizophrenia: an observational study in an emergency room. *Bull Soc Sci Med Grand Duche Luxemb.* 2008;(2):209-216.

ciąg dalszy piśmiennictwa na str. 37