

Legemidler i praksis

Legemidler som kan gi delirium hos eldre

Delirium ses særlig hos eldre ved akutte sykdommer og skader eller som følge av toksisk eller farmakologisk påvirkning. Eldre personer har mange sykdommer og bruken av legemidler er høy. Mange legemidler, og særlig de med antikolinerg eller dopaminerg effekt, kan gi delirium. Kjennskap til legemidler og kombinasjoner av legemidler som kan gi delirium, er viktig for å kunne forebygge og behandle tilstanden.

Oppgitte interessekonflikter:
Se til slutt i artikkelen

Se også kunnskapssprøve
på www.tidsskriftet.no/quiz

Anette Hysten Ranhoff

ahranhoff@yahoo.no
Forskergruppen i geriatri

Odd Brørs

Klinisk kjemisk avdeling

Ullevål universitetssykehus
0407 Oslo

Eldre personer er mer utsatt enn yngre for å utvikle en akutt endring i mental funksjon som følge av legemidler. Dette reflekterer forandringer i hjernens nevrokjemi og legemiddelomsetning forårsaket av aldersforandringer og sykdommer som er vanlige i eldre år (1). Delirium kjennetegnes ved en akutt endring i mental status med redusert bevissthetsnivå med oppmerksomhetssvikt, redusert hukommelse og desorientering, psykomotoriske forstyrrelser og søvnforstyrrelser. Delirium er en vanlig og kompliserende tilstand hos eldre i sykehus og sykehjem (2). Legemidler er den sannsynlig utløsende årsak hos 11–30% (1), og tredje vanligste årsak etter infeksjoner og elektrolyttforstyrrelser (3). Kunnskapen om medikamentindusert delirium kommer hovedsakelig fra bivirkningsrapporter og få systematiske studier er blitt gjort på dette området.

Mekanismer ved legemiddelindusert delirium

Patofysiologien ved delirium er kompleks og dårlig kartlagt. Trolig har svekket kolinerg neurotransmisjon betydning, men andre transmittersystemer kan også være involvert. En hypotese er at ubalanse mellom kolinerge og dopaminerge signalsystemer kan utløse delirium (4). Sammenhengen mellom medikamenter og delirium er klarest når det gjelder midler som reduserer effekten av acetylkolin eller forstyrrer acetylkolin-dopaminbalansen (5). I tillegg kan legemidler som indirekte påvirker nivået av neurotransmitterer gjennom påvirkning av oksygenering, hjernegjennomblødning og metabolisme, gi delirium. Legemiddelbivirkninger som urinretensjon, hypoglykemi, hypotensjon og hyponatremi har også betydning (1).

Ved delirium er det en sammenheng mellom individets sårbarhet og effekten av den utløsende årsak. De aller eldste og pasienter med demens eller andre degenerative hjerne sykdommer er mest sårbare, og selv små doser av et medikament med liten risiko kan utløse delirium (6). I høy alder, og særlig hos pasienter med Alzheimers sykdom, er nivået av acetylkolin redusert (7). Hypoksi, redusert hjernegjennomblødning og endret metabolisme, som vi ofte ser ved akutt sykdom hos eldre, vil i tillegg bidra til å gjøre terskelen for å utvikle delirium lavere.

Noen studier viser at polyfarmasi er en risikofaktor for delirium (6, 8), andre ikke (5). Typen legemidler er derfor trolig viktigere enn det totale antallet. Sammensatte mekanismer ligger til grunn for at polyfarmasi er en risikofaktor for delirium, men den totale antikolinerge belastning er av sentral betydning (5, 9) og mange vanlige legemidler har noe antikolinerg effekt.

Legemidler som kan utløse delirium

Flere forfattere har klassifisert legemidler som kan gi delirium etter om de gir høy, moderat eller lav risiko (1). Slik klassifisering gjengis i tabell 1.

Antikolinerge midler

Rene antikolinerge midler (atropin, skopolamin) vil i tilstrekkelige doser forårsake delirium hos alle. De er lite i bruk blant eldre, men mange vanlig brukte legemidler har noe antikolinerg effekt og omtales under de enkelte medikamentgruppene.

Nyere midler mot urininkontinens (tolterodin, solifenacin, darifenacin) er antikoli-

nerge, men har begrenset overgang til sentralnervesystemet og gir derfor relativt liten risiko for delirium, og risikoen er trolig doseavhengig (10). Ved kombinasjon med andre medikamenter som hemmer CYP3A4 (f.eks. ketokonazol) (11) eller CYP2D6, bør redusert dose gis.

Antidepressive midler

Trisykliske antidepressive midler har betydelig, men varierende, antikolinerg effekt (amitriptylin sterkest og nortriptylin svakest). I de senere år er trisykliske antidepressiver blitt erstattet med selektive serotoninreopptakshemmere (SSRI). Disse gir langt mindre risiko for delirium, men tilstanden er rapportert i enkelte kasuistikker og bivirkningsrapporter. Delirium og hyponatremi rapporteres oftere hos eldre enn hos yngre (12). Mekanismen kan være via økt serotoninaktivitet (6) eller hyponatremi.

Antipsykotiske midler

Antipsykotiske midler, som levomepromazin, klorpromazin og tioridazin, har kraftig antikolinerg effekt og gir høy risiko for delirium. Slike lavpotente nevroleptika har også tendens til å gi ortostatisk hypotensjon og dermed redusert hjerneperfusjon. Disse legemidlene er nå i stor grad erstattet av en ny generasjon antipsykotika (klozapin, olanzapin, risperidon, kvetiapin). Klozapin har betydelig antikolinerg effekt og er i en studie rapportert å være assosiert med delirium hos 10% av pasientene (13). De øvrige annengenerasjons antipsykotika gir betydelig mindre risiko.

! Hovedbudskap

- Legemidler er utløsende årsak til ca. en tredel av tilfellene av delirium hos eldre
- De aller eldste, personer med degenerative hjerne sykdommer eller alvorlig akutt sykdom er mest utsatt
- Antikolinerge legemidler, midler som påvirker andre transmittersystemer, cerebral metabolisme eller midler som gir hyponatremi eller urinretensjon, kan utløse delirium
- Legemidler som er kjent for å kunne utløse delirium bør vurderes seponert eller gitt i redusert dose

Antiparkinsonmidler

Legemidler som øker dopaminerg aktivitet (L-dopa, dopaminagonister og selektive MAO-B-hemmere som selegilin) kan gi delirium (14). Pasienter med Parkinsons sykdom med demens og demens med Lewy-legemer er spesielt utsatt for legemiddelindusert delirium, og de er særlig følsomme for antiparkinsonmidler og antipsykotika. Medisinering av plagsomme symptomer ved Parkinsons sykdom kan være vanskelig hos disse pasientene, men dosereduksjon kan hjelpe, fordi delirium synes å være en dose-relatert bivirkning av legemidler som aktiverer dopamin.

Angstdempende og sederende legemidler

I en prospektiv studie av 418 pasienter som brukte benzodiazepiner, fikk 5% delirium (15). Benzodiazepiner har moderat risiko, og eldre pasienter er mest utsatt. Dette kan skyldes økt følsomhet for benzodiazepineffekter samt endret farmakokinetikk og derav akkumulering av medikamenter og metabolitter. Mekanismen er usikker, men benzodiazepiner virker sederende, kan gi amnesi og paradokse effekter (agitasjon i stedet for sedasjon). Benzodiazepiner påvirker via det GABAerge system også hjernens kolinerge system, og har i tillegg respirasjonshemmende effekt som kan gi hypoksi og hyperkapni. Det er særlig benzodiazepiner med lang halveringstid som akkumuleres og gir økt risiko for delirium og andre bivirkninger. Delirium er også rapportert i forbindelse med seponering av benzodiazepiner (16).

Førstegenerasjons antihistaminer (som alimemazin og prometazin) har sederende og antikolinerg effekt og kan gi delirium. De ikke-sederende, annengenerasjonsmidlene er ikke særlig antikolinerge og gir ikke delirium.

Analgetika

Alle ikke-steroid antiinflammatoriske midler er rapportert å kunne gi delirium. De har moderat risiko, men indometacin synes å ha en sterkere tendens enn de andre. Opiater, og særlig petidin, gir ofte delirium hos eldre, demente og svekkede pasienter (1). Mekanismen er sammensatt, der både antikolinerg effekt og respirasjonshemming har betydning. Paracetamol har veldig liten tendens til å gi delirium og anbefales som smertestillende til eldre og pasienter med demens.

Hjerte- og karmidler

Hovedsakelig er effekten via hypotensjon og arytmier, som gir redusert hjernepperfusjon, samt dehydrering og hyponatremi. Beta-blokkere, brukt lokalt mot glaukom, kan ha systemiske effekter og gi delirium (17). Furosemid og andre diuretika kan bidra til delirium via dehydrering, hypotensjon og endret elektrolytt-transport, men furosemid er i et arbeid også hevdet å ha noe antikolinerg effekt (9). ACE-hemmere kan gi hypotensjon og hyponatremi. Høy serumkonsentra-

Tabell 1 Legemidler og grupper av legemidler som gir risiko for delirium

Høy risiko	Moderat risiko	Lav risiko
Atropin	Nortriptylin	Selektive serotoninreopptakshemmere
Skopolamin	L-dopa	Haloperidol
Amitriptylin	Dopaminagonister	Olanzapin
Klozapin	Selegilin	Risperidon
Petidin	Levomepromazin	Fenytoin
	Klorpromazin	Tolterodin
	Fenobarbital	Oksazepam
	Diazepam	Klometiazol
	Indometacin	Zopiklon/zolpidem
	Morfin	Ibuprofen
	ACE-hemmere	Dekstropopoksyfen
	Digitoksin	Kodein
	Cimetidin	Betablokkere
	Ranitidin	Diuretika
	Prednisolon	Kalsiumantagonister
	Litium	
	Cytostatika	

sjon av digitalis vil regelmessig kunne gi delirium, men digitaliskonsentrasjoner i referanseområdet kan ha kraftigere effekt ved samtidig lavt albuminnivå (18) samt ved hypokalemi og hypomagnesemi, som særlig finnes ved samtidig diuretikabehandling.

Andre legemidler

Insulin og perorale antidiabetika kan gi delirium som følge av hypoglykemi. Særlig er dette aktuelt hos pasienter som bruker perorale antidiabetika og som følge av en interkurrent sykdom får redusert matinntak. Det er ikke vanlig å gjøre daglige blodsuktermålinger ved bruk av perorale midler og tilstanden kan dermed utvikle seg uten at medikamentdosen blir justert etter matinntaket.

Alle antiepileptika kan gi delirium, men med store forskjeller mellom de forskjellige medikamentene. Mekanismen er usikker (1).

Flere antibiotika er rapportert å kunne gi delirium, men det er vanskelig å differensiere om årsaken er antibiotika eller den pågående infeksjonen som pasienten blir behandlet for.

Håndtering

Effekten av å unngå visse legemidler eller å redusere det totale antallet medikamenter er ikke undersøkt i randomiserte studier. Allikevel vil dette være naturlige tiltak for å behandle og forebygge delirium. Indikasjonen for medikamentell behandling må alltid vurderes ekstra nøye hos eldre personer med høy risiko for delirium. Tilstander der effekten av medikamentell behandling er usikker, bør ikke behandles, og medikamenter med antikolinerg effekt må i størst mulig grad unngås.

Hos eldre, akutt syke pasienter med delirium eller høy risiko for delirium (demens, høy alder, alvorlig sykdom), må den medikamentelle behandlingen kontinuerlig revurderes for å redusere belastningen av medikamenter som kan gi delirium (tab 1). Dette er ofte vanskelig, og det kan være umulig å vite

om det er legemidler eller akutt sykdom som er den viktigste årsak. Minst en av fire slike pasienter har mer enn én utløsende årsak til delirium (8). Det kan også være vanskelig å bedømme hvilke legemidler som er ansvarlige. Det er viktig å gjøre en vurdering av pasientens mentale funksjon før og etter seponering, slik at effekten kan vurderes. Dette kan gjøres med Mini Mental Status (MMS) eller Memorial Delirium Assessment Scale (MDAS), som måler alvorlighetsgrad av delirium.

Manuskriptet ble godkjent 1.6. 2005.

Oppgitte interessekonflikter: Førsteforfatteren har mottatt kongresstøtte og honorar for foredrag og skriftlig materiale fra Pfizer, Janssen-Cilag, MSD, Novartis og Sanofi. Odd Brørs har ingen interessekonflikter.

Litteratur

Komplett litteraturliste finnes i artikkelen på www.tidsskriftet.no

- Moore AR, O'Keefe ST. Drug-induced cognitive impairment in the elderly. *Drugs Aging* 1999; 15: 15–28.
- Gustafson Y, Lundstrøm M, Bucht G. Delirium hos gamle menniskor kan forebygges och behandlas. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2002; 122: 810–4.
- Francis J, Martin D, Kapoor WN. A prospective study of delirium in hospitalized elderly. *JAMA* 1990; 263: 1097–101.
- van der Mast R. Pathophysiology of delirium. *J Geriatr Psychiatry* 1998; 11: 138–45.
- Flacker JM, Cummings V, Mach JR et al. The association of serum anticholinergic activity with delirium in elderly medical patients. *Am J Geriatr Psychiatry* 1998; 6: 131–41.
- Inouye SK, Charpentier PA. Precipitating factors for delirium in hospitalized elderly persons: predictive model and interrelationship with baseline vulnerability. *JAMA* 1996; 275: 852–7.
- Bartus RT, Dean RL, Beer B et al. The cholinergic hypothesis of geriatric memory dysfunction. *Science* 1982; 217: 408–17.
- George J, Bleasdale S, Singleton SJ. Causes and prognosis of delirium in elderly patients admitted to a district general hospital. *Age Ageing* 1997; 26: 423–7.