

Skuteczność i bezpieczeństwo aripiprazolu w leczeniu majaczenia

Efficacy and safety of aripiprazole in the treatment of delirium

Marcin Jarosz, Karina Badura-Brzoza

Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, Wydział Nauk Medycznych w Zabrze,
Katedra Psychiatrii

Summary

Delirium is a disorder of consciousness and it is caused by acute brain disfunction in the course of, e.g., severe somatic condition, intoxication or withdrawal syndrome. Delirium management is based on the treatment of the state that caused disturbance in central nervous system. Severe delirium syndromes such as agitation, disorganized behavior or hallucinations require additional pharmacological treatment with antipsychotics. Aripiprazole is used in treatment of schizophrenia, bipolar disorder and Tourette syndrome, but also off-label in delirium. A systematic review of databases was carried out and results were limited to case reports, clinical trials and randomized controlled trials. There is evidence that there is no difference in effectiveness of aripiprazole compared to haloperidol and other atypical neuroleptics. Aripiprazole could be a better option in particular groups of patients due to its safer cardiological and metabolic profile as well as better tolerance of treatment. However, data from clinical findings are still insufficient to recommend a routine use of aripiprazole in the treatment of delirium. Therefore, further investigations are necessary to work out new strategy of managing delirium syndrome.

Słowa kluczowe: aripiprazol, majaczenie, leczenie

Key words: aripiprazole, delirium, treatment

Majaczenie (zespół majaczeniowy) należy do zespołów jakościowych zaburzeń świadomości. W obecnej nomenklaturze (zgodnej z ICD-10) odstąpiono od podziału na poszczególne zespoły, a terminu *majaczenie* używa się w odniesieniu do wszystkich rodzajów zaburzeń świadomości o charakterze jakościowym [1].

Głównymi objawami majaczenia są: nagłe wystąpienie zaburzeń funkcji poznawczych (tj. zaburzeń koncentracji, pamięci, orientacji, myślenia oraz spostrzegania),

zmian w zakresie aktywności psychoruchowej oraz zaburzeń emocjonalnych. Nasilenie powyższych objawów podlega dobowym wahaniom [1]. Wskaźnik śmiertelności z powodu epizodów majaczenia plasuje się między 4% a 65%, a wystąpienie u pacjenta majaczenia podczas hospitalizacji znacznie ją wydłuża [2].

Biorąc pod uwagę wpływ majaczenia na aktywność psychoruchową wyróżniamy trzy główne typy majaczenia: hiperaktywne, hipoaktywne oraz mieszane [3].

Patomechanizm majaczenia jest złożony [2]. W wyniku uogólnionego stanu zapalnego dochodzi do zaburzeń w obrębie bariery krew-mózg, spadku perfuzji w naczyniach mózgowych oraz zwiększonego przenikania cytokin do ośrodkowego układu nerwowego. Prowadzi to do powstawania niedotlenienia i indukuje apoptozę komórkową. Dysregulacja osi podwzgórze-przysadka-nadnercza przyczynia się do przewlekłej aktywacji receptorów glikokortykosteroidowych w obrębie OUN. Dodatkowo stres oksydacyjny, zaburzenia rytmu snu i czuwania oraz proces starzenia się mózgu mogą prowadzić do dysregulacji w obrębie szlaków neuroprzekaźnikowych. Opisano wzrost aktywności w obrębie układów neuroprzekaźników dopaminergicznych, noradrenergicznych oraz glutaminergicznych i spadek aktywności w obrębie szlaków cholinergicznych. Ponadto zaburzenia neurotransmisji dotyczą również układów serotonergicznego, histaminowego oraz GABA-ergicznego [4].

Czynnikami ryzyka wystąpienia majaczenia są: ciężkie choroby somatyczne, wiek, upośledzenie w zakresie funkcji narządów zmysłów oraz płeć męska. Poza w/w czynnikami zaburzenie to może pojawiać się w przebiegu zespołów odstawiennych, w zatruciu substancjami psychoaktywnymi oraz innymi środkami, np. lekami, związkami organicznymi, fosforanami lub metalami ciężkimi [5].

Rozpowszechnienie majaczenia jest zależne od grupy pacjentów. Wśród osób hospitalizowanych w wieku podeszłym sięga 23% [6]. W przypadku pacjentów poddawanych zabiegom chirurgicznym może wynosić około 18,7% [7], natomiast wśród chorych w ostrej fazie udaru mózgu oceniane jest na 25% [8]. Szczególną grupę stanowią osoby objęte opieką paliatywną, u których majaczenie występuje z częstością 4–12%. Częstość pojawiania się majaczenia, wśród pacjentów hospitalizowanych wynosi 9–57% oraz 6–74% w przypadku pacjentów hospicyjnych [9]. Jednak najczęściej do zaburzeń świadomości dochodzi w przypadku pacjentów oddziałów intensywnej terapii. W tej grupie chorych rozpowszechnienie majaczenia wynosi 31,8% a w przypadku osób wymagających mechanicznej wentylacji wzrasta do około 50–70% [10, 11].

Na temat rozpowszechnienia zaburzeń świadomości związanych z przyjmowaniem substancji psychoaktywnych jest stosunkowo mało danych. W grupie osób z alkoholowym zespołem abstynencyjnym powikłanym majaczeniem (tzw. majaczeniem drżennym) badania wskazują na rozpowszechnienie na poziomie 0,7% w Niemczech [12] oraz 0,2% w Finlandii populacji ogólnej [13].

Podstawą leczenia majaczenia jest usunięcie przyczyny, która doprowadziła do dysfunkcji ośrodkowego układu nerwowego.

W majaczeniu, które rozwinęło się w przebiegu zespołu abstynencyjnego postępowanie polega na podaniu agonisty receptora, na który działała substancja przyjmowana przez pacjenta. W sytuacji leczenia majaczenia drżennego stosuje się leki

z grupy benzodiazepin, takie jak diazepam lub lorazepam [14]. W przypadku nasilonego pobudzenia, zdezorganizowanego zachowania oraz intensywnych halucynacji czasami wymagane jest zastosowanie dodatkowej farmakoterapii z użyciem leków przeciwpsychotycznych [5]. W celu kontroli objawów majaczenia za „złoty standard” uważany jest haloperidol, który jest lekiem przeciwpsychotycznym pierwszej generacji. W świetle obecnych doniesień leki przeciwpsychotyczne drugiej generacji, w szczególności aripiprazol, mogą stanowić dobrą alternatywę dla klasycznych leków przeciwpsychotycznych.

Celem pracy była analiza dostępnych danych dotyczących zastosowania aripiprazolu w kontroli objawów majaczenia.

Dokonano systematycznego przeglądu baz danych: PubMed, GoogleScholar oraz Cochrane Central Register of Controlled Trials za okres od stycznia 2005 do września 2021 roku. Do niniejszego przeglądu włączono głównie opisy przypadków (*case report*), badania kliniczne (*clinical trials*) oraz badania z randomizującą (*randomized controlled trials*). W wyszukiwaniu użyto następujących słów kluczowych: „delirium”, „aripiprazole”, „treatment” i „antipsychotics”. Dodatkowo posłużono się artykułami przeglądowymi dotyczącymi stosowania aripiprazolu w majaczeniu oraz aktualnymi pracami poruszającymi tematykę etiologii i patogenezy majaczenia.

Aripiprazol – właściwości oraz zastosowanie

Aripiprazol należy do grupy leków przeciwpsychotycznych drugiej generacji o unikatowym mechanizmie działania. Wykazuje silne powinowactwo do receptorów dopaminowych D2, działając jako częściowy agonista. Wykazuje również częściowy agonizm wobec receptorów serotoninowych 5HT1A oraz jest antagonistą receptora 5HT2A. Lek jest dobrze tolerowany, rzadko powoduje uciążliwe i niebezpieczne dla pacjentów objawy niepożądane takie jak: zaburzenia przewodnictwa w mięśniu sercowym, ortostatyczne spadki ciśnienia, objawy pozapiramidowe oraz sedację polekową [15].

Poza wskazaniami rejestracyjnymi takimi jak schizofrenia, choroba afektywna dwubiegowa oraz zespół Tourette’a aripiprazol stosowany jest również w potencjalizacji leczenia przeciwdepresyjnego u chorych z depresją lekooporną, w zaburzeniach psychotycznych w przebiegu zespołów otępiennych, zespole majaczeniowym oraz w zaburzeniach schizoafektywnych [16].

Aloa i wsp. jako pierwsi opisali dwa przypadki majaczenia, w których włączono do leczenia aripiprazol, uzyskując poprawę stanu klinicznego pacjenta. Pierwszy opis dotyczył 65-letniego mężczyzny obciążonego przewlekłą chorobą nerek, nadciśnieniem tętniczym oraz cukrzycą. W wyniku braku współpracy w leczeniu nerkozastępczym u pacjenta rozwinęły się zaburzenia elektrolitowe, w przebiegu których wystąpiło majaczenie. Zastosowano wówczas aripiprazol w dawce 30 mg/d. W ciągu 7 dni uzyskano poprawę w zakresie orientacji auto – i allopsychicznej oraz koncentracji uwagi.

Drugi przypadek to 37-letnia kobieta hospitalizowana z powodu alkoholowego zespołu abstynencyjnego powikłanego majaczeniem. Do leczenia włączono lorazepam oraz dodano aripiprazol w dawce 15 mg/d w celu kontroli pobudzenia.

W siódmej dobie hospitalizacji doszło do znacznej redukcji objawów majaczenia [17, 18].

W 2006 roku Starker i wsp. opublikowali opis przypadków zastosowania arypiprazolu w leczeniu majaczenia. Dokonano oceny skuteczności oraz występowania działań niepożądanych. W grupie 14 pacjentów u połowy z nich uzyskano w 5 dobie leczenia poprawę ocenianą jako spadek o ponad 50% liczby punktów w skali DRS-R-98. Stosowano dawki arypiprazolu od 5 do 15 mg/d (średnia dawka 8,9 mg) [19].

W roku 2011 Boettger i Breitbar dokonali oceny skuteczności arypiprazolu w grupie 21 pacjentów onkologicznych z objawami majaczenia. Ciężkość objawów była oceniana za pomocą skali Memorial Delirium Assessment Scale (MDAS). Obserwacja trwała 7 dni. Ustąpienie majaczenia określono jako < 10 pkt w skali MDAS. Zaobserwowano, że arypiprazol w dawkach 10–30 mg/d redukował objawy majaczenia oceniane na < 10 pkt w skali MDAS u 100% pacjentów z majaczeniem hipoaktywnym. Nieco gorszą odpowiedź uzyskano u pacjentów z majaczeniem hiperaktywnym, które cechuje pobudzenie psychoruchowe [20].

W 2020 roku Giovanni Martinotti i wsp. opisali kilka przypadków zastosowania arypiprazolu wśród pacjentów z majaczeniem w przebiegu COVID-19. Grupa 16 pacjentów włoskich szpitali była leczona lekami przeciwwirusowymi, hydroksychlorochiną oraz tocilizumabem. W celu opanowania pobudzenia, zdeorganizowanego zachowania oraz objawów wytwórczych pacjenci otrzymywali arypiprazol w formie iniekcji domięśniowych. Lek ten szybko i znacząco redukował objawy majaczenia, mierzone za pomocą skali Intensive Care Delirium Screening Checklist (ICDS) oraz pobudzenie psychoruchowe, mierzone za pomocą skali Modified Overt Aggression Scale (MOAS). Nie zaobserwowano interakcji z lekami podawanymi w leczeniu COVID-19. Lek był dobrze tolerowany, nie odnotowano istotnych działań niepożądanych, nawet wśród pacjentów leczonych w warunkach oddziału intensywnej terapii [21].

Do tej pory ukazało się jedynie jedno randomizowane badanie z podwójnie ślepą próbą oceniające skuteczność arypiprazolu w majaczeniu. Majid Mokhtari i wsp. dokonali prospektywnie oceny jego skuteczności w prewencji majaczenia wśród pacjentów po zabiegach neurochirurgicznych hospitalizowanych w warunkach intensywnej terapii. W grupie badanej jedynie 20% pacjentów rozwinęło majaczenie w porównaniu z 55% osobami w grupie kontrolnej otrzymującej placebo. Nie zaobserwowano istotnej statystycznie różnicy w czasie rozwijania się objawów majaczenia oraz w czasie hospitalizacji w warunkach oddziału intensywnej terapii. Wśród pacjentów otrzymujących arypiprazol nie zaobserwowano również istotnych działań niepożądanych związanych z leczeniem przeciwpsychotycznym [22].

Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa arypiprazolu z innymi lekami przeciwpsychotycznymi

Najwięcej badań porównujących arypiprazol z innymi neuroleptykami w leczeniu majaczenia przeprowadzono w odniesieniu do haloperidolu. Uzyskane dane sugerują, że nie ma istotnych różnic między powyższymi lekami w skuteczności leczenia ma-

jaczenia, natomiast zastosowanie arypiprazolu wiąże się z rzadszym występowaniem objawów pozapiramidowych oraz hiperprolaktynemii [23, 24].

W roku 2009 Jung i Kim opublikowali wyniki badania porównującego skuteczność arypiprazolu oraz risperidonu w leczeniu majaczenia. Wykazano, że arypiprazol wydaje się być mniej skuteczny w opanowaniu jego objawów. Sami autorzy podkreślają jednak, że ich badanie miało wiele ograniczeń, m. in. niewielką grupę pacjentów badanych [25]. Szerszego porównania dokonali Boettger i wsp. oceniając skuteczność, bezpieczeństwo oraz działania niepożądane arypiprazolu, haloperidolu, risperidonu i olanzapiny. Grupę badaną stanowili pacjenci z chorobą nowotworową, a bezpośrednią przyczyną majaczenia były różne czynniki, między innymi stosowana farmakoterapia (opioidy i glikokortykosterydy), hipoksja, odwodnienie oraz choroby ośrodkowego układu nerwowego. Od pierwszej konsultacji psychiatrycznej i włączonego leczenia pacjenci byli oceniani w 2–3 dobie (T2) oraz 4–7 dobie (T3). Średnia dawka arypiprazolu osiągnięta w okresie T3 wynosiła 18,3 mg. Z obecnych objawów niepożądanych w grupie pacjentów leczonych arypiprazolem u 9,5% doszło do pogorszenia majaczenia, co wymagało zmiany leczenia. Inne działania niepożądane nie były raportowane. Badanie nie wykazało różnic pomiędzy porównywanymi lekami w skuteczności kontroli objawów majaczenia [26].

Kato i wsp. dokonali retrospektywnej oceny pacjentów hospitalizowanych w warunkach oddziału ratunkowego, którzy rozwinęli majaczenie i byli leczeni arypiprazolem i innymi neuroleptykami. W obu grupach uzyskano poprawę ocenioną na podstawie skali MDAS. Pomiędzy obiema grupami nie stwierdzono istotnej różnicy w samej poprawie w skali MDAS, jednak w grupie pacjentów leczonych arypiprazolem raportowano mniej działań niepożądanych, w szczególności sedacji [27].

Hatta i wsp. przeprowadzili obserwację przypadków zastosowania neuroleptyków u pacjentów z majaczeniem hospitalizowanych w szpitalach ogólnych. Poważne działania niepożądane wystąpiły u 0,9% leczonych pacjentów. Najczęstsze raportowane działania niepożądane to zachłystowe zapalenie płuc, zaburzenia ze strony układu sercowo-naczyniowego oraz żylna choroba zakrzepowo-zatorowa. Żadne z powyższych powikłań nie wystąpiło w grupie pacjentów leczonych arypiprazolem. Jedynym raportowanym działaniem niepożądanim w tej grupie chorych był zespół pozapiramidowy [28].

Na podstawie dotychczasowych badań dotyczących bezpieczeństwa stosowania arypiprazolu można przypuszczać, że nie wywiera on również negatywnego wpływu na układ sercowo-naczyniowy [29]. Tylko w jednym z badań stwierdzono poszerzenie QTc powyżej 450ms w trakcie terapii tym lekiem [19]. W pozostałych doniesieniach zaburzenia przewodnictwa w mięśniu sercowym czy hipotonia polekowa nie były raportowane. Wydaje się, że arypiprazol w porównaniu z innymi neuroleptykami może stanowić bezpieczną alternatywę dla pacjentów z chorobami serca.

W 2020 roku pojawiły się rekomendacje dotyczące leczenia pacjentów z zaburzeniami świadomości w przebiegu neurocovid. Autorzy podkreślają fakt, że pacjenci w przebiegu COVID-19 przejawiają większe ryzyko wydłużenia odcinka QT oraz *torsades de pointes*. Wskazują oni na stosowanie arypiprazolu jako jednej z możli-

wości leczenia, biorąc pod uwagę jego najmniejszy wśród wszystkich neuroleptyków potencjał do wydłużania odcinka QT [30].

Omówienie

Coraz częściej jako leczenie alternatywne dla haloperidolu stosowane są w majaczeniu atypowe neuroleptyki. Farmakoterapia aripiprazolem wiąże się z mniejszym ryzykiem występowania sedacji polekowej. W związku z tym w jednym z badań autorzy sugerują, że aripiprazol może być szczególnie skuteczny w przypadku majaczenia hipoaktywnego [20], które częściej występuje wśród pacjentów objętych leczeniem paliatywnym [9]. W tej grupie, pacjenci często wymagają długotrwałej farmakoterapii z użyciem chemioterapeutyków, opioidów oraz glikokortykosteroidów (GKS). Małe ryzyko interakcji farmakokinetycznych aripiprazolu [29] zmniejsza szansę wystąpienia groźnych działań niepożądanych. Z uwagi na fakt, że problem majaczenia dotyczy szczególnie pacjentów w wieku podeszłym, często przyjmujących leki obniżające ciśnienie, w tej grupie chorych aripiprazol może okazać się bezpieczniejszy niż pozostałe neuroleptyki. Stosując lek o stosunkowo małym działaniu sedatywnym, zmniejszamy ryzyko addytywnego działania z lekami kardiologicznymi. Dodatkowo silny efekt uspakajający wśród pacjentów w wieku podeszłym z objawami majaczenia może znacząco zwiększać ryzyko zawrotów głowy i stanowić potencjalną przyczynę upadków [31]. Brak nadmiernej sedacji może okazać się również korzystny w grupie pacjentów neurologicznych (np. po udarze mózgu), którzy wymagają wczesnej rehabilitacji w warunkach szpitalnych. W tej grupie chorych pożądane jest również mniejsze ryzyko występowania zespołu pozapiramidowego [29].

Zasadne wydaje się także zastosowanie aripiprazolu wśród pacjentów hospitalizowanych, obciążonych zaburzeniami gospodarki lipidowej albo cukrzycą. Jest to związane z niewielkim ryzykiem wywołania hiperglikemii czy hiperlipidemii w porównaniu z innymi atypowymi neuroleptykami [29]. Kolejną, ważną kwestią przemawiającą za bezpieczeństwem aripiprazolu w majaczeniu jest jego brak wpływu na układ cholinergiczny [15]. Wiąże się to z mniejszym ryzykiem działań niepożądanych, takich jak zaparcia czy zatrzymanie moczu lub nieostre widzenie, ale przede wszystkim z mniejszym ewentualnym ryzykiem pogłębiania się zaburzeń poznawczych [31]. Stosowanie leków o niewielkim działaniu cholinolitycznym pozwala uniknąć nasilenia zaburzeń w obrębie tego układu neuroprzebieżnikowego, który w majaczeniu ma zmniejszoną aktywność [4].

Powyższe badania, porównujące aripiprazol z innymi neuroleptykami, mogą sugerować, że ich skuteczność była podobna. Natomiast występowanie działań niepożądanych rzadziej dotyczyło grupy chorych, u których stosowano aripiprazol. W cytowanych badaniach niestety nie wyszczególniono, które objawy majaczenia ulegały redukcji w wyniku leczenia przeciwpsychotycznego. Jedynie na podstawie obserwacji Giovanni Martinotti i wsp. można przypuszczać, że aripiprazol skutecznie redukował pobudzenie psychoruchowe i zachowania agresywne [21]. Jest to interesujące spostrzeżenie, ponieważ lek ten ma niewielki potencjał sedujący [29].

Odnosząc się do mechanizmu działania arypiprazolu, możemy hipotetycznie rozważać, w jaki sposób wpływa on na objawy majaczenia. Wzmoczona aktywność układu dopaminergicznego w majaczeniu [4] może być odpowiedzialna m.in. za powstawanie halucynacji oraz urojeń, których częstość występowania sięga odpowiednio 71% i 68% [2]. Ich obecność może powodować występowanie pobudzenia psychoruchowego. Zwiększona aktywność układu dopaminergicznego w korze przedczołowej może powodować także zaburzenia pamięci roboczej, mającej kluczowe znaczenie w majaczeniu [2]. Nadmiar dopaminy w obrębie jąder połączonej prowadzi do zaburzeń bramkowania informacji, co może przekładać się na zaburzenia uwagi [2]. Wzrost poziomu dopaminy może skutkować także nasileniem ekscytotoksyczności oraz stresu oksydacyjnego i apoptozy w obrębie OUN, co jest związane z patofizjologią majaczenia [4]. Poprzez działanie na receptory D2 arypiprazol może redukować objawy psychotyczne i związane z nimi pobudzenie psychoruchowe, a poprzez regulację układu dopaminergicznego przyczynić do wycofywania zaburzeń funkcji poznawczych, a także pośrednio hamować procesy prowadzące do uszkodzeń w obrębie OUN.

Pre- i postsynaptyczny receptor 5-HT_{1A} jest związany z funkcjami poznawczymi (w tym z pamięcią przestrzenną), reguluje aktywność układu cholinergicznego, proliferację i neurogenezę w obrębie hipokampa oraz wpływa na zmiany w zachowaniu. Zależna od dawki agonisty aktywacja receptora 5-HT_{1A} powodowała u szczurów zarówno wzrost, jak i spadek aktywności ruchowej [32]. Na modelach zwierzęcych udowodniono, że stereotaktyczne podawanie do OUN antagonisty receptora 5-HT_{1A} poprawiało zachowania przypominające majaczenie [4]. Wykorzystanie właściwości arypiprazolu jako częściowego agonisty receptora 5-HT_{1A} może przyczynić się do poprawy w zakresie aktywności ruchowej oraz orientacji w środowisku, które ulegają zaburzeniu w majaczeniu.

Kolejna kwestia dotyczy wpływu arypiprazolu na receptor 5-HT_{2A}, który odgrywa rolę w procesach poznawczych oraz powstawaniu objawów psychotycznych [33]. Blokowanie powyższego receptora przez arypiprazol może redukować halucynacje, które pojawiają się w czasie majaczenia i w ten sposób wpływać na pobudzenie ruchowe. Badania na modelach zwierzęcych z użyciem antagonistów receptora 5-HT_{2A} (m. in. ritanserin, risperidon, ketanserin, MDL 11,939) dają niejednoznaczne wyniki w zakresie poprawy lub pogorszenia funkcji poznawczych [33], dlatego trudno przypuszczać, które z objawów, poza objawami psychotycznymi, arypiprazol może redukować poprzez blokowanie receptora 5-HT_{2A}.

Podsumowanie

Na podstawie powyższego przeglądu można wnioskować, że arypiprazol mógłby okazać się skutecznym neuroleptykiem w leczeniu majaczenia. Warto również zwrócić uwagę na potencjał leku w prewencji jakościowych zaburzeń świadomości. Niestety brak badań z odpowiednio dużą grupą pacjentów oraz badań randomizowanych z kontrolą placebo powoduje, że nie mamy mocnych dowodów naukowych, aby stworzyć odpowiednie zalecenia. Trudno jest też na

podstawie przeanalizowanych badań wnioskować o szczegółowym mechanizmie działania leku w majaczeniu oraz o rodzaju objawów, które są istotnie wrażliwe na działanie arypiprazolu i ulegają redukcji w wyniku stosowania leku. Pacjenci, u których arypiprazol wydaje się być preferowanym neuroleptykiem to m. in. osoby obciążone kardiologicznie, z towarzyszącymi zaburzeniami gospodarki lipidowej i węglowodanowej, oraz osoby, u których nadmierna sedacja polekowa może utrudniać prowadzenie rehabilitacji. Powyższe dane uzasadniają prowadzenie dalszych badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo arypiprazolu w objawowym leczeniu majaczenia. Zebranie jak największej ilości danych pozwoli stworzyć nowe algorytmy postępowania.

Piśmiennictwo

1. Pużyński S, Wciórka J. *Klasyfikacja zaburzeń psychicznych i zaburzeń zachowania w ICD-10*. Kraków: Fundacja Zdrowia Publicznego; 2008.
2. Yudofsky S, Hales R. *Neuropsychiatria*. London: Elsevier Health Sciences Poland; 2012.
3. Meagher D. *Motor subtypes of delirium: Past, present and future*. Int. Review Psychiatry 2009; 21(1): 59–73.
4. Maldonado J. *Delirium pathophysiology: An updated hypothesis of the etiology of acute brain failure*. Int. J. Geriatr. Psychiatry 2017; 33(11): 1428–1457.
5. Thom R, Levy-Carrick N, Bui M, Silbersweig D. *Delirium*. Am. J. Psychiatry 2019; 176(10): 785–793.
6. Gibb K, Seeley A, Quinn T, Siddiqi N, Shenkin S, Rockwood K, Davis D. *The consistent burden in published estimates of delirium occurrence in medical inpatients over four decades: a systematic review and meta-analysis study*. Age Ageing 2020; 49(3): 352–360.
7. Watt J, Tricco A, Talbot-Hamon C, Pham B, Rios P, Grudniewicz A, Wong C, Sinclair D, Straus SE. *Identifying older adults at risk of delirium following elective surgery: a systematic review and meta-analysis*. J. Gen. Intern. Med. 2018; 33(4): 500–509.
8. Shaw R, Walker G, Elliott E, Quinn T. *Occurrence rate of delirium in acute stroke settings*. Stroke 2019; 50(11): 3028–3036.
9. Hosie A, Davidson P, Agar M, Sanderson C, Phillips J. *Delirium prevalence, incidence, and implications for screening in specialist palliative care inpatient settings: A systematic review*. Palliat. Med. 2012; 27(6): 486–498.
10. Krewulak K, Stelfox H, Leigh J, Ely E, Fiest K. *Incidence and prevalence of delirium subtypes in an adult ICU*. Crit. Care Med. 2018; 46(12): 2029–2035.
11. Almeida IC, Soares M, Bozza FA, Shinotsuka CR, Bujokas R, Souza-Dantas VC, Ely EW, Salluh JI. *The impact of acute brain dysfunction in the outcomes of mechanically ventilated cancer patients*. PLoS One. DOI: 10.1371/journal.pone.0085332.
12. Soyka M. *Prevalence of delirium tremens*. Am. J. Addict. 2008;17(5): 452–452.
13. Perälä J, Kuoppasalmi K, Pirkola S, Härkänen T, Saarni S, Tuulio-Henriksson A, Viertiö S, Latvala A, Koskinen S, Lönnqvist J, Suvisaari J. *Alcohol-induced psychotic disorder and delirium in the general population*. Br. J. Psychiatry 2010; 197(3): 200–206. DOI: 10.1192/bjp.bp.109.070797.

14. Schuckit MA. *Management of Withdrawal Delirium (Delirium Tremens)*. N. Engl. J. Med. 2015; 372(6): 579–581.
15. Rzewuska M. *Aripiprazol (Abilify), an antipsychotic with anovel mechanism of action, the first dopamine-serotonin system stabilizer*. Farmakoterapia w Psychiatrii i Neurologii 2004; 3: 335–349.
16. Holka-Pokorska J. *Aipiprazole in the management of patients with nonschizophrenic mental disorders*. Farmakoterapia w Psychiatrii i Neurologii 2008; 24(1): 43–52.
17. Alao A, Soderberg M, Pohl E, Koss M. *Aripiprazole in the treatment of delirium*. Int. J. Psychiat. Med. 2005; 35(4): 429–433.
18. Alao A, Moskowitz L. *Aripiprazole and delirium*. Ann. Clin. Psychiatry 2006; 18(4): 267–269.
19. Straker D, Shapiro P, Muskin P. *Aripiprazole in the treatment of delirium*. Psychosom. 2006; 47(5): 385–391.
20. Boettger S, Breitbart W. *An open trial of aripiprazole for the treatment of delirium in hospitalized cancer patients*. Palliat. Support. Care 2011; 9(4): 351–357.
21. Martinotti G, Barlati S, Prestia D, Palumbo C, Giordani M, Cuomo A, Miuli A, Paladini C, Amore M, Bondi E, Vita A, Fagiolini A, Di Giannantonio M. *Psychomotor agitation and hyperactive delirium in COVID-19 patients treated with aripiprazole 9.75 mg/1.3 ml immediate release*. Psychopharmacology (Berl.) 2020; 237(11): 3497–3501.
22. Mokhtari M, Farasatinasab M, Jafarpour Machian M, Yaseri M, Ghorbani M, Ramak Hashemi S. *Aripiprazole for prevention of delirium in the neurosurgical intensive care unit: a double-blind, randomized, placebo-controlled study*. Europ. J. Clin. Pharmacol. 2020; 76(4): 491–499.
23. Lee CS, Rim GM, Hahn KH, Kim BJ. *Comparison of efficacy between Aripiprazole and Haloperidol in the treatment of patients with delirium*. Korean J. Psychopharmacol. 2007; 18(4): 240–245.
24. Lee SH, Park SJ. *Comparison of efficacy and side effects between Aripiprazole and Haloperidol in the treatment of delirium*. J. Korean. Geriatr. Psychiatry 2011; 15(1): 31–37.
25. Jung S, Kim K. *A randomized controlled, pilot study of aripiprazole in the treatment of delirium*. Europ. Neuropsychopharmac. 2009; 19: 553–554.
26. Boettger S, Jenewein J, Breitbart W. *Haloperidol, risperidone, olanzapine and aripiprazole in the management of delirium: A comparison of efficacy, safety, and side effects*. Palliat. Support. Care. 2014; 13(4): 1079–1085.
27. Kato K, Yamada K, Maehara M, Akama F, Saito M, Kimoto K i wsp. *Efficacy and safety of aripiprazole for delirium in emergency medical care center—a retrospective study of 41 patients treated by antipsychotics*. Japanese Journal of Clinical Psychopharmacol 2011; 14: 1363–1370
28. Hatta K, Kishi Y, Wada K, Odawara T, Takeuchi T, Shiganami T, Tsuchida K, Oshima Y, Uchimura N, Akaho R, Watanabe A, Taira T, Nishimura K, Hashimoto N, Usui C, Nakamura H. *Antipsychotics for delirium in the general hospital setting in consecutive 2453 inpatients: a prospective observational study*. Int. J. Geriatr. Psychiatry 2014; 29(3): 253–262.
29. Preda A, Shapiro B. *A safety evaluation of aripiprazole in the treatment of schizophrenia*. Expert Opin. Drug Saf. 2020; 19(12): 1529–1538.
30. Baller E, Hogan C, Fusunyan M, Ivkovic A, Luccarelli J, Madva E. *Neurocovid: Pharmacological Recommendations for Delirium Associated With COVID-19*. Psychosom. 2020; 61(6): 585–596.
31. Kirino E. *Use of Aripiprazole for delirium in the elderly: a short review*. Psychogeriatrics 2014; 15(1): 75–84.

32. Ogren SO, Eriksson TM, Elvander-Tottie E, D'Addario C, Ekström JC, Svenningsson P, Meister B, Kehr J, Stiedl O. *The role of 5-HT1A receptors in learning and memory*. Behav. Brain Res. 2008; 195(1): 54–77.
33. Zhang G, Stackman R. *The role of serotonin 5-HT2A receptors in memory and cognition*. Frontiers in Pharmacology 2015; 6.

Adres: Marcin Jarosz
Katedra Psychiatrii
Wydział Nauk Medycznych w Zabrze
Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach
e-mail: marcin.jarosz.jr@gmail.com

Otrzymano: 10.11.2021
Zrecenzowano: 31.05.2022
Otrzymano po poprawie: 5.09.2022
Przyjęto do druku: 3.11.2022