

**Johanna Hästbacka**

Anestesiologian ja tehohoidon professori
Anestesiologia ja tehohoito, Tampereen yliopisto
Tays, Anestesiatoiminta ja tehohoito
johanna.hastbacka@tuni.fi

Sedaatiosta ja deliriumista

Lääkehoidosta deliriumin ehkäisyssä ei ole vahvaa tutkimusnäyttöä. Deliriumin hoidossa haloperidoli on yleisin teho-osastolla käytetty lääke. Toiseksi eniten käytetään bentsodiatsepiineja, vaikka niiden on todettu myös lisäävän deliriumin riskiä. Tämä tutkimusnäyttöä esittelevä katsaus tehohoitopotilaan sedaation ja deliriumin yhteyksistä julkaistaan myös Tehohoito-lehdessä.

Teho-osastolla käytetään sedaatiolääkkeitä useilla indikaatioilla, jotka ovat enemmän tai vähemmän yhteydessä toisiinsa. Sedaatiolla pyritään lievittämään potilaan ahdistusta sekä tekemään olo mahdollisimman mukavaksi. Elintoimintoja tukevien hoitojen, kuten invasiivisen mekaanisen ventilaation, toteutuminen pyritään turvaamaan sedaatiolääkkeiden avulla. Sedaatio helpottaa usein myös hengitystieimuja, kanylointeja ja muita hoitotoimenpiteitä. Vaikeassa kaasujenvaihtohäiriössä riittävä sedaatio vähentää elimistön hapenkulutusta ja on välttämätöntä silloin, kun tarvitaan lihasrelaksantteja.

Sedaation syvyys

Sedaatiota toteutettaessa määritellään tavoiteltava sedaation syvyys, joka riippuu indikaatiosta. Sedaation syvyyttä tulee monitoroida systemaattisesti siihen tarkoitukseen kehitetyllä validoidulla mittarilla. Nykyisin suomalaisilla teho-osastoilla käytetään Richmond Agitation and Sedation Scalea (RASS-asteikkoa), jossa asteikolla -5 – +4 arvo 0 annetaan rauhalliselle mutta valppaalle potilaalle. Sedaation syventyessä poti-

las saa suurempia negatiivisia arvoja, kun taas positiiviset arvot edustavat lisääntyvää agitoitumista. Tavallinen RASS-tavoite sedatoiduilla potilailla on 0 – -3, jolloin potilas on levollinen, mutta heräteltävissä puheella. Säännölliset sedaatiotautot vähentävät sedaatiolääkkeiden kumuloitumisen riskiä, mahdollistavat potilaan neurologisen tilanteen arvioinnin ja mm. lyhentävät mekaanisen ventilaation ja tehohoidon kestoa (1). Vuosien varrella sedaatiokäytännöt ovat muuttuneet merkittävästi, ja nykyisin pyritään yleensä kevyimpään sedaatioon, joka riittää mahdollistamaan hoitotoimenpiteet ja vähentämään potilaan kokemaa epämukavuutta ja ahdistuneisuutta.

Tanskalaisessa monikeskustutkimuksessa verrattiin satunnaistetussa asetelmassa mekaanisesti ventiloitujen potilaiden hoitoa joko kevyessä sedaatiossa (RASS -3 – -2) tai ilman sedaatiota. Kuolleisuudessa ei todettu eroa, mutta sedaatiota saaneiden ryhmässä ilmeni enemmän tromboembolisia komplikaatioita (2). Tuore systemaattinen katsaus ja meta-analyysi pyrki yhdistämään tulokset tutkimuksista, joissa on verrattu sedaation syvyyden vaikutusta kuolleisuuteen, eli kevyttä ja syvää sedaatiota toisiinsa. Kuolleisuudessa ei meta-analyysissä todettu eroa, mutta tulokseen saattoi vaikuttaa se, että tutkimuksissa oli hyvin

heterogeeninen tapa määrittellä sedaation syvyys (3). Amerikkalaisessa PADIS-hoito-ohjeessa ohjataan käyttämään mieluummin kevyttä kuin syvää sedaatiota (4). On kuitenkin huomioitava, että joskus syvä sedaatio on kuitenkin järkevä valinta, kun indikaatio on riittävän painava.

Sedaation syvyyden lisäksi sen toteuttamiseen on valittava tilanteeseen sopiva lääke. Valintaan vaikuttavat indikaatio, tavoite, lääkkeen farmakologiset ominaisuudet ja kenties hintakin. Käytössä olevista lääkkeistä propofolia ja deksmedetomidiinia suositellaan käytettäväksi mieluummin kuin bentsodiatsepiineja, joiden käyttöön liittyy lisääntynyt deliriumin riski (4). Deksmetomidiniin verrattiin tavanomaiseen hoitoon (propofoli tai midatsolaami) SPICE III -tutkimuksessa, johon rekrytoitiin 4 000 mekaanisesti ventiloitua potilasta alle 12 tuntia mekaanisen ventilaation alkamisesta. Eroa 90 vrk kuolleisuudessa ei havaittu (29,1 % molemmissa ryhmissä), mutta alaryhmäanalyysissä nähtiin huolestuttava signaali: nuoremmilla potilailla kuolleisuus oli suurempi deksmedetomidiniiryhmässä. Syyksi voidaan hemodynaamisten häirtävien vaikutusten lisäksi spekuloida esimerkiksi sitä, että deksmedetomidiniinilla ei aina saavuteta riittävää sedaatiota. Tähän viittasi myös se, että deksmedetomidiniiryhmässä jopa 64 % tarvitsi myös propofolia, ja heidän joukossaan kuolleisuus näytti lisääntyvän enemmän silloin, kun sedaatiotarpeeseen vastattiin deksmedetomidiniannosta nostamalla, mutta ei silloin, kun nostettiin propofolia (5, 6). Parhaillaan käynnissä on SPICE IV -tutkimus, johon rekrytoidaan 65 vuotta täyttäneitä mekaanisesti ventiloituja potilaita.

Sedaatio ja deliriumin ehkäiseminen

Lääkehoito deliriumin ehkäisemiseksi ei toistaiseksi nojaa vahvaan tutkimusnäyttöön. Näyttö bentsodiatsepiinien itsenäisestä roolista deliriumin aiheuttajana tulee pääosin havainnoivista tutkimuksista. RCT-näyttöä on siitä, että bentsodiatsepiineja käytettäessä ylisedaation ja deliriumin riski on suurempi kuin deksmedetomidiniä käytettäessä. (4, 7, 8) Deliriumin ehkäisystä muillakaan lääkkeillä ei ole vakuuttavaa näyttöä. Ei-farmakologisia keinoja sisältävä hoitomuotojen ”nippu” (engl. bundle) ABCDE (alkuperäiseen yhdistelmään on myöhemmin liitetty F= family engagement) sisältää seuraavat ohjeet (Taulukko 1).

ABCDEF bundle

- Kivun monitorointi, ennaltaehkäisy ja hoito ennen sedaation aloittamista
- Spontaanit sedaatiotauot ja spontaanihengityskokeet
- Analgesian ja sedaation valinta
- Deliriumin monitorointi, ehkäisy ja hoito
- Varhainen mobilisaatio ja kuntoutus
- Perheenjäsenten mukanaolo

Taulukko 1. ABCDEF bundle
(www.iculiberation.org/SiteCollectionDocuments/Bundles-ICU-Liberation-ABCDEF.pdf).

Sitoutumista tämän nipun käyttöön tutkittiin laajassa yli 15 000 tehohoitopotilaan hoitotiedot koonneessa etenevässä rekisteritutkimuksessa. Siinä todettiin, että kun nipun osista sitouduttiin kaikkiin ja niitä toteutettiin, vähenivät 7 vrk kuoleman riski, todennäköisyys olla mekaanisessa ventilaatiossa seuraavana päivänä, delirium, kiinnisittomisen tarve, readmissiot sekä todennäköisyys päätyä sairaalahoidon jälkeen muualle kuin omaan kotiin. Tuloksissa näkyi myös annosvaste, eli mitä useampaa nipun osaa toteutettiin, sitä parempi oli tulos edellä mainituissa potilaalle merkityksellisissä loppumuuttujissa (9).

Lääkkeellistä deliriumin estoa tutkittiin MENDS2-tutkimuksessa, jossa 432 mekaanisesti ventiloitua sepsispotilasta satunnaistettiin saamaan propofolia tai deksmedetomidiniä. Ensimmäisessä lopputulosmuuttujassa (päiviä elossa ilman deliriumia 14 vuorokauden kohdalla satunnaistamisesta) ei todettu eroa ryhmien välillä, eikä myöskään mortaliteetissa tai kognitiivisessa suoriutumisessa (10). Voidaanko deliriumia ennaltaehkäistä sitten muilla lääkkeillä, kuten antipsykooteilla? PADIS-suosituksessa ei suositella haloperidolia tai atyyppisiä antipsykootteja, eikä liioin deksmedetomidiniä tähän tarkoitukseen (4). Tämän jälkeen on kuitenkin kertynyt tutkimustietoa haloperidolista, joten tarkastellaan hiukan siitä saatua näyttöä seuraavaksi.

Haloperidolin käyttö

Haloperidoli oli yleisin teho-osastoilla käytetty lääke deliriumin hoidossa havainnoivassa vuonna 2018 julkaistussa pohjoismaisessa tutkimuksessa. Seuraavaksi eniten käytettiin bentsodiatsepiineja (36 %), deksmedetomidiniä (21 %), ketiapiinia (19 %) ja olantsapiinia (8 %). Haloperidolin päivittäisannoksen mediaani oli vain 5 mg (11). Haloperidolia tutkittiin deliriumin ehkäisyssä

>>

HOPE-ICU-tutkimuksessa, jossa potilaita satunnaistettiin saamaan joko 2,5 mg haloperidolia (n = 71) tai vastaava määrä 0,9 % NaCl (n = 70) i.v. kolmesti vuorokaudessa 72 tunnin kuluessa mekaanisen ventilaation aloittamisesta riippumatta siitä, oliko potilaalla delirium. Päiviä ilman deliriumia tai koomaa kertyi 14 vuorokauden aikana ryhmille yhtä paljon, mutta halope-

ridoliryhmässä agitoitumista ilmeni vähemmän (12). REDUCE-tutkimus 21:llä alankomaisella teho-osastolla ei myöskään pystynyt osoittamaan eroa haloperidolin (2 mg x 3, n = 734) ja plasebon (n = 709) välillä deliriumin ilmaantuvuudessa eikä kuolleisuudessa (13).

Haloperidolista deliriumin hoidossa on viime vuosina julkaistu kolme merkittävämpää

	MIND-USA [14]	AID-ICU [15]	EuRICIDE [16]
Ajankohta	2011–2014	2018–2022	2018–2020
Potilasmäärä	566	1 000	
Potilasvalinta (≥18 v)	Hengitysvajaus tai verenkiertovajaus ja delirium (CAM-ICU)	Delirium	Delirium
Interventio	Haloperidoli (H) tai Ziprasidoni (Z)	Haloperidoli	Haloperidoli
Annos	2,5 mg x 2 (H) max 20 mg / 5 mg x 2 (Z) max 40 mg	2,5 mg x 3 i.v.+ lisäannokset ad 20 mg/vrk	2,5 mg x3
Annosmuutos	12 tunnin välein 50 % nosto tai lasku deliriumstatuksen mukaan, > 70 v puolikas annos	Ei Rescuelääkitys 5 tutkimuslääke-annosta ja sitten tarvittaessa sedaatio	Titraten ylös ad 5 mg deliriumstatuksen mukaan, > 80 v puolikas annos
Kesto	14 vrk tai uloskirjaukseen Tauko, jos CAM-ICU negatiivinen x 4	Kunnes delirium loppuu (2 negatiivista scorea), uloskirjaus, kuolema, 90 vrk	14 vrk tai uloskirjaukseen
Ensisijainen lopputulosmuuttuja	Päiviä elossa ilman deliriumia tai koomaa 14 vrk aikana (kuolemasta 0)	Päiviä elossa poissa sairaalasta 90 vrk satunnaistamisesta	Päiviä elossa ilman deliriumia tai koomaa 14 vrk aikana (kuolemasta 0)
Sekundaariset päätemuuttajat	30- ja 90-vrk elossaolo, mekaanisen ventilaation, teho- ja sairaalahoidon kesto	Päiviä elossa ilman deliriumia tai koomaa teholla 90 vrk kohdalla, samoin ilman MV, haittavaikutukset	Sedatiivien käyttö, vahinkoekstubaatiot ym., MV, ICU LOS, 28 vrk kuolleisuus, 1 v outcome
Tulokset			
Potilasmäärät/ryhmä	192 H, 190 Z, 184 P	510 H, 490 P	65 H 67 P Keskeytettiin hyödyttömänä
Ikä, mediaani	61 (H ja Z), 59 (P)	70 (H), 71 (P)	64
Deliriumin tyyppi	89 % hypoaktiivinen, 11 % hyperaktiivinen	54 % hypoaktiivinen, 45 % hyperaktiivinen	n = 17 hypoaktiivinen molemmissa ryhmissä Sekamuotoinen, n = 45 (H), 48 (P)
Keskimääräinen annos	H: 11 mg Z: 20 mg	8,3 mg	NA
Keskimääräinen kesto	4 vrk	3,6 vrk	4 vrk (H) 6 vrk (P)
Open label antipsykootti	21 % (5 mg, 2 vrk)	13,2 % (H), 13 % (P)	H 35 % P 48 %
Delirium-vapaat päivät	H 8 (0–11) Z 8 (2–11) P 7 (0–11)	H 35,8 (32,9–38,6) P 32,9 (29,9–35,8), p = 0,22	H 9 (3–12) P 9 (2–11)
90 vrk kuolleisuus	H 38 % Z 34 % P 34 %	H 36,3 % P 43,3 % AAR -6,9 (-13 – -0,6)	28 päivän: 16 % (H) 21 % (P)
Muuta		Ensisijaisen päätemuuttujan tulos ei muuttunut adjustoidessa riskitekijöiden suhteen eikä per protocol -analyysissä	Vähemmän bentsodiatsepiinia H-ryhmässä (57 vs. 73 %); Trendi vähäisempiin agitaatiokomplikaatioihin H-ryhmässä

Taulukko 2.

tutkimusta, MIND-USA, AID-ICU, sekä Eu-RICIDE, joka jäi kesken (14-16). MIND-USA-tutkimuksessa yhtenä interventiona oli myös ziprasidoni, joka on atyyppinen antipsykootti. Tutkimusten tulokset olivat jossain määrin ristiriitaisia keskenään, joskin asetelmisakin oli eroja. Taulukossa 2 esitellään näiden tutkimusten tietoja. MIND-USA:n tuloksena haloperidoli oli hyödytön deliriumin hoidossa, ja myös AID-ICU:ssa ensisijaisessa lopputulosmuuttujassa ei ollut eroa ryhmien välillä. Yllättäen kuitenkin kuolleisuus oli AID-ICU:ssa pienempi haloperidolia saaneiden ryhmässä. Tulosta on kummasteltu, mutta kyseessä on kuitenkin suurin aiheesta huolellisesti tehty tutkimus. Adjustoitu absoluuttinen ero kuolleisuudessa oli -6,9 (-13 – -0,6). Selitys voisi piillä esimerkiksi haloperidolin agitaatiota vähentävässä vaikutuksessa, ja siten komplikaatioiden vähenemisessä, koska hyperaktiivisen deliriumin osuus oli suuri. Asiaa selvitetään muun muassa alaryhmäanalyysin parhailaan (14, 15). Haloperidoli vaikuttaa kuitenkin turvalliselta hoidolta, sillä vertailtaessa haittavaikutuksia, ei HOPE-ICU, REDUCE, AID-ICU eikä MIND-USA-tutkimuksissa ollut eroa intervention ja plasebon välillä (Taulukko 3). Tulokinnassa on kuitenkin huomioitava tutkimusten poissulkukriteerit.

Lopuksi

Miten siis toimia, kun potilaalle kehittyä delirium? Ensisijaisesti on poissuljettava kipu sekä muut hoidettavat seikat, ja hoitaa ne. Monilla käyttämistämme lääkaineista on antikolinergisia vaikutuksia, joiden tiedetään lisäävän deliriumin riskiä. Lääkitys olisi siis hyvä tarkistaa tämä seikka huomioiden. Lisäksi lääkkeettömät hoitomuodot tulisi huomioida mahdollisuuksien mukaan. Potilaan kipua ja deliriumia on monitoroitava säännöllisesti. Agitoituneet potilaat voivat hyötyä haloperidolista, joka on oikein käytettynä turvallinen lääke. Haloperidolin osoittautuessa riittämättömäksi aloitaisiin ainakin iäkkäälle potilaalle deksmedetomidiniin tai propofolin ja välttäisiin bentsodiatsepiineja. Nuoremmilla propofoli voi olla hyvä valinta. Sedaatio tulisi pitää mahdollisimman kevyenä, sedaatiotaudet ja tilanteen uudelleen arviointi sekä ei-lääkkeelliset keinot lienevät hyödyksi. Näyttö atyyppisten antipsykoottien hyödyistä on toistaiseksi vähäinen. ■

	Haloperidoli	Plasebo
Hope ICU		
Ylisedaatio	15 %	9 %
QTc > 500 ms	10 %	9 %
AF	10 %	4 %
REDUCE		
QTc >500 ms	4,5 %	5,1 %
Ekstrapyramidaalioireet	≤ 1 % kutakin	≤ 1 % kutakin
MIND-USA		
Ylisedaatio	11 % (ziprasidoni 12 %)	11 %
Pitkä QTc-aika	1 % (ziprasidoni 2 %)	1 %
AID-ICU		
SAE	2,2 %	1,9 %
QTc	2,4 %	1,4 %

Taulukko 3. Haloperidolin ja plasebon haittavaikutuksia eri tutkimuksissa.

Viitteet

- Kress JP, Pohlman AS, O'Connor MF, Hall JB. Daily interruption of sedative infusions in critically ill patients undergoing mechanical ventilation. *N Engl J Med.* 2000;342(20):1471-7.
- Olsen HT, Nedergaard HK, Strøm T, ym. Nonsedation or Light Sedation in Critically Ill, Mechanically Ventilated Patients. *N Engl J Med.* 2020;382(12):1103-1111.
- Ceric A, Holgersson J, May TL, ym. Effect of level of sedation on outcomes in critically ill adult patients: a systematic review of clinical trials with meta-analysis and trial sequential analysis. *EClinicalMedicine.* 2024; 28(7): 102569.
- Devlin JW, Skrobik Y, Gélinas C, ym. Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Pain, Agitation/Sedation, Delirium, Immobility, and Sleep Disruption in Adult Patients in the ICU. *Crit Care Med.* 2018; 46(9): e825-e873.
- Shehabi Y, Howe BD, Bellomo R, ym. Early Sedation with Dexmedetomidine in Critically Ill Patients. *N Engl J Med.* 2019;380(26):2506-2517.
- Shehabi Y, Serpa Neto A, Bellomo R, ym. Dexmedetomidine and Propofol Sedation in Critically Ill Patients and Dose-associated 90-Day Mortality: A Secondary Cohort Analysis of a Randomized Controlled Trial (SPICE III). *Am J Respir Crit Care Med.* 2023;207(7):876-886.
- Pandharipande PP, Pun BT, Herr DL, ym. Effect of sedation with dexmedetomidine vs lorazepam on acute brain dysfunction in mechanically ventilated patients: The mends randomized controlled trial. *JAMA.* 2007;298:2644-2653.
- Fraser GL, Devlin JW, Worby CP, ym. Benzodiazepine versus nonbenzodiazepine-based sedation for mechanically ventilated, critically ill adults: A systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Crit Care Med* 2013;41:S30-38.
- Pun BT, Balas MC, Barnes-Daly MA, ym. Caring for Critically Ill Patients with the ABCDEF Bundle: Results of the ICU Liberation Collaborative in Over 15,000 Adults. *Crit Care Med.* 2019;47(1):3-14.
- Hughes CG, Mailloux PT, Devlin JW, ym. Dexmedetomidine or Propofol for Sedation in Mechanically Ventilated Adults with Sepsis. *N Engl J Med.* 2021;384(15):1424-1436.
- Collet MO, Caballero J, Sonnevile R, ym. Prevalence and risk factors related to haloperidol use for delirium in adult intensive care patients: the multinational AID-ICU inception cohort study. *Intensive Care Med.* 2018;44(7):1081-1089.
- Page VJ, Ely EW, Gates S, ym. Effect of intravenous haloperidol on the duration of delirium and coma in critically ill patients (Hope-ICU): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2013;1(7):515-23.
- van den Boogaard M, Slooter AJC, Brüggemann RJM, ym. Effect of Haloperidol on Survival Among Critically Ill Adults With a High Risk of Delirium: The REDUCE Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2018;319(7):680-690.
- Girard TD, Exline MC, Carson SS, ym. Haloperidol and Ziprasidone for Treatment of Delirium in Critical Illness. *N Engl J Med.* 2018;379(26):2506-2516.
- Andersen-Ranberg NC, Poulsen LM, Perner A, ym. Haloperidol for the Treatment of Delirium in ICU Patients. *N Engl J Med.* 2022;387(26):2425-2435.
- Smit L, Slooter AJC, Devlin JW, ym. Efficacy of haloperidol to decrease the burden of delirium in adult critically ill patients: the EuRIDICE randomized clinical trial. *Crit Care.* 2023; 27(1): 413.