



Delirium – a léky

Vladimír Šrámek
ARK, FNUSA

22 COLORS of SEPSIS, Ostrava, 27.-31.1.2020

struktura přednášky

- Co je (a co není) delirium, definice
(pain – agitation – delirium)
- Léky jen jedna z mnoha faset problému
- Léky přispívající ke vzniku deliria
- Léčba k prevenci a léčbě deliria
(hyperaktivní vs hypoaktivní)

Executive Summary: Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Pain, Agitation/Sedation, Delirium, Immobility, and Sleep Disruption in Adult Patients in the ICU

ZDROJE

John W. Devlin, PharmD, FCCM^{1,2}; Yoanna Skrobik, MD, FRCP(c), MSc, FCCM^{3,4};

(*Crit Care Med* 2018; 46:1532–1548)

Intensive Care Med (2017) 42:1329–1339
DOI 10.1007/s00134-017-4860-7

REVIEW

The intensive care delirium research agenda: a multinational, interprofessional perspective

Pratik P. Pandharipande^{1*}, E. Wesley Ely², Rakesh C. Arora³, Michele C. Balas⁴, Malaz A. Boustani⁵



THE NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Haloperidol and Ziprasidone for Treatment of Delirium in Critical Illness

T.D. Girard, M.C. Exline, S.S. Carson, C.L. Hough, P. Rock, M.N. Gong,



www.icudelirium.org

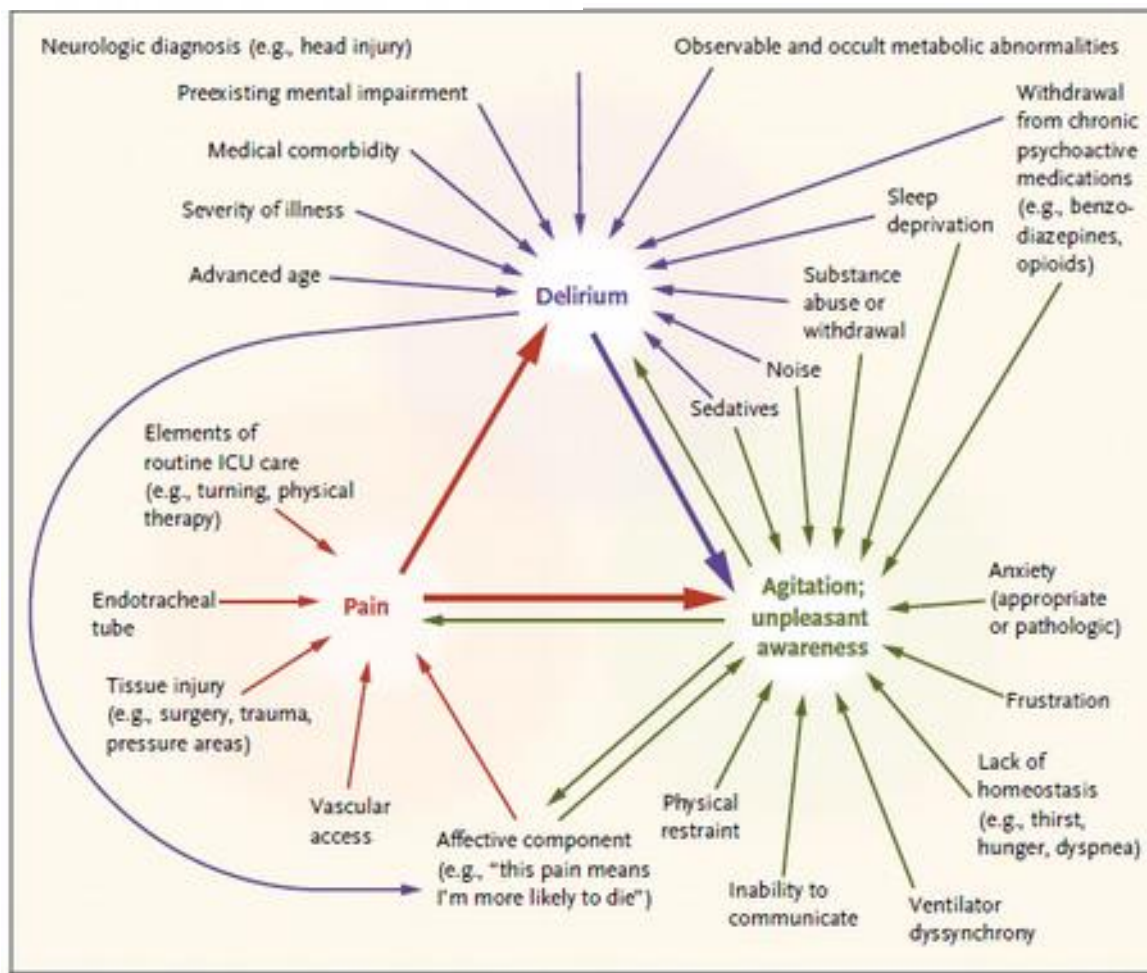
www.criticalcarereviews.com

REVIEW



Comfort and patient-centred care without excessive sedation: the eCASH concept

Jean-Louis Vincent^{1*}, Yahya Shehabi², Timothy S. Walsh³, Pratik P. Pandharipande⁴, Jonathan A. Ball⁵, Peter Spronk⁶, Dan Longrois⁷, Thomas Strøm⁸, Giorgio Conti⁹, Georg-Christian Funk¹⁰, Rafael Badenes¹¹, Jean Mantz¹², Claudia Spies¹³ and Jukka Takala¹⁴



Pracovní zápis testu CAM-ICU

1. znak: Rychlý nástup, nebo kolísavý průběh
 Pozitivní, pokud je odpověď „ano“ na 1A nebo 1B.
 1A: Je pacient/ka v jiném než základním stavu vědomí? **nebo**
 1B: Došlo během posledních 24 hodin ke kolísání stavu vědomí, projevujícím se kolísáním stupně sedace (např. hodnot RASS, GCC) nebo výsledku předchozího hodnocení deliria?

Ne
=> Delirium
Negativní

Ano ↓↓

2. znak: Porucha pozornosti
 Pozitivní, pokud je skóre 2A nebo 2B menší než 8. Jako první provedeme test s písmeny – 2A. Pokud je pacient/ka schopen/a podstoupit test a výsledek je jasný, přejdeme na 3. znak.
 Pokud pacient/ka není schopen/a podstoupit test, nebo výsledek není jasný, provedeme test s obrázky – 2B. Pokud provedete oba testy, použijte ke zhodnocení 2. znaku výsledek testu s obrázky – 2B.

Skóre 8-10
(0-2 chyby)
=> Delirium
Negativní

2A: Písmena: zapiš počet bodů (nebo „NT“ pokud netestováno).
 Návod: Řekněte pacientovi/pacientce: „Budu vám říkat po sobě písmena. Kdyžkoli uslyšíte písmeno „A“, stiskněte mi ruku.“ Čtete následujících 10 písmen normálním tónem, rychlostí zhruba 1/s.

SAVEAHART

Hodnocení: Za každé značknutí ruky na písmeno „A“ a neznačknutí na ostatní písmena přičítáme jeden bod
 Skóre: _____

2B: Obrázky: zapiš počet bodů (nebo „NT“ pokud netestováno).
 Návod k testu je přiložen k obrázkům. Skóre: _____

Skóre 0-7 (více než 2 chyby) ↓↓

3. znak: Porucha vigility
 Pozitivní, pokud je aktuální RASS skóre jiné než „0“.

RASS
jiný než 0
=> Delirium
Pozitivní

RASS = 0 ↓↓

4. znak: Porucha myšlení
 pozitivní, pokud je součet bodů z testů 4A a 4B menší než 4

Skóre 0-3
(>1 chyba)
=> Delirium
Pozitivní

4.A: Otázky ano/ne (Použijte buď skupinu otázek A nebo B, pokud je to nutné, střídavě v následujících dnech):

otázky A	otázky B
1. Plave kámen na vodě?	1. Plave list na vodě?
2. Jsou v moři ryby?	2. Žijí v moři sloni?
3. Váží 1kg víc než 2kg?	3. Váží 2kg víc než 1kg?
4. Lze kladivem zatluout hřebík?	4. Lze kladivem sekat dřevo?

Skóre 4-5
(0-1 chyba)
=> Delirium
Negativní

Skóre: _____ (1 bod za každou správnou odpověď)

4.B: Pokyn
 Řekněte pacientovi: „Zvedněte tolik prstů“ (Zkoušející drží dva prsty před pacientem) „Teď udělejte to samé s druhou rukou“ (Bez opakování počtu prstů)
 Pokud pacient nemůže hýbat oběma rukama, v druhé části testu požádejte pacienta „Teď zvedněte o jeden prst více“.
 Skóre: _____ (1 bod, pokud pacient úspěšně dokončí celý pokyn)

Pozitivní CAM-ICU : pozitivní znak 1. a zároveň 2., a buďto 3., nebo 4.

DG deliria

Klinická diagnóza

CAM ICU

Implementace

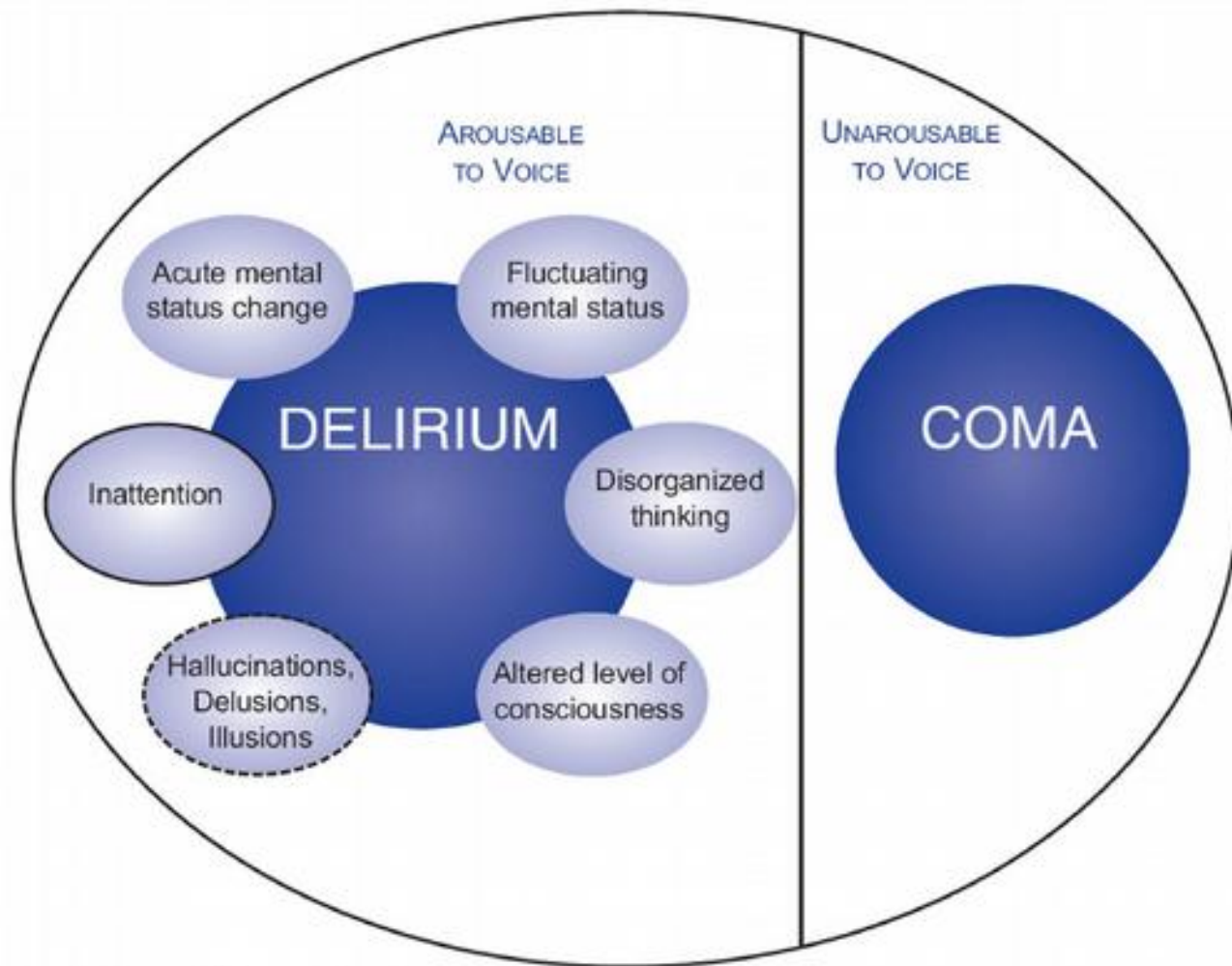


Fig. 1 Acute brain dysfunction (delirium and coma)

náhlá porucha funkce CNS na ICU

Přicházíme k lůžku k nemocnému se změnou funkce CNS:

- Efekt léčby (přetrvává sedace?)
- Spí? (vyčerpanost, patologická struktura spánku na ICU)
- Hyperkapnie? Posthypoxická encephalopatie? Epilepsie?
- Akutní psychiatrická reakce (deprese, katatonní stavy...), syndrom z odnětí/“absták“ (alkohol, nikotin, BZD, opiáty...)
- Nová strukturální porucha CNS (stroke, SDH...)
- Demence?
- Akcentace povahových rysů (agresivita, flegmatik, záměrná nekooperace)
- Intoxikace
- Jiné akutní onemocnění (sepsa?)--- přibližujeme se k DG deliria

FIND ME (functional [ie. psychiatric], infectious, neurologic, drugs, metabolic, endocrine)

ICU analgesia

Bolest je významným trigrem pro vznik deliria

OPIÁTY

Current evidence supports the use, when feasible, of **local anaesthesia and peripheral or neuraxial regional analgesia as important techniques within a multimodal approach.**

Systemic analgesics with proven or potential efficacy as components of multimodal analgesia used to treat postsurgical pain include:

- Paracetamol (acetaminophen)
- Non-selective and COX-2 selective NSAIDs
- Alpha-2-delta modulators (gabapentin, pregabalin)
- NMDA-receptor antagonists (ketamine)
- Alpha-2 adrenergic agonists (clonidine, dexmedetomidine)
- Systemic local anaesthetics
- Corticosteroids



Tabulka 2. Oxfordská liga analgetik (5) kráceno, dávky uvedeny v miligramech, volně prodejná léčiva označena zeleně

Účinná látka a dávka v mg u dospělých	Příklad přípravku (počet tablet odpovídající dávce)	Způsob výdeje	Počet pacientů ve studii	NNT	Interval spolehlivosti	Možnost použití u dětí v průměrných dávkách
Etorikoxib 100/120	Arcoxia 60 (2 tbl)	Rp.	500	1.6	1.5–1.8	od 16 let
Metamizol = Dipyron 1000	Novalgin 500 (2 tbl)	Rp.	113	1.6	1.3–2.2	od 15 let
Ibuprofen 600/800	Ibalgin 400 (2 tbl)	VP	165	1.7	1.4–2.3	od 3 měs.
Diklofenak 100	Diclofenac 25 (4 tbl 25, 1 supp 100)	VP	545	1.8	1.6–2.1	od 6 let
Piroxikam 40	Hotemin 20 mg (2 tbl)	Rp.	30	1.9	1.2–4.3	od 14 let
Celecoxib 400	Celebrex 200 (2 tbl)	Rp.	298	2.1	1.8–2.5	od 16 let
Paracetamol 1000 + Kodein 60	Ultracod 500/30 (2 tbl)	Rp.	197	2.2	1.7–2.9	od 12 let
Oxykodon IR 15	Oxycontin 20 (1 tbl)	Rp. §	60	2.3	1.5–4.9	od 12 let
Kyselina acetylsalicylová	Acylpyrin 500 (2 tbl)	VP	279	2.4	1.9–3.2	od 12 let
Metamizol = Dipyron 500	Novalgin 500 (1 tbl)	Rp.	288	2.4	1.9–3.2	od 15 let
Ibuprofen 400	Ibalgin 400 (1 tbl)	VP	5 456	2.5	2.4–2.7	od 3 měs.
Diclofenak 25	Diclofenac 25 (1 tbl)	VP	502	2.6	2.2–3.3	od 6 let
Paracetamol 650 + tramadol/75	Zaldiar	Rp.	679	2.6	2.3–3.0	od 12 let
Naproxen 400/440	Nalgesin 275 (2 tbl)	VP	197	2.7	2.1–4.0	od 12 let
Piroxikam 20	Hotemin 20 mg (2 tbl)	Rp.	280	2.7	2.1–3.8	od 14 let
Naproxen 500/550	Nalgesin 275 (2 tbl)	VP	784	2.7	2.3–3.3	od 12 let
Diklofenak 50	Diclofenac 25 (2 tbl)	VP	1 296	2.7	2.4–3.1	od 6 let
Ibuprofen 200	Ibalgin 200 (1 tbl)	VP	3 248	2.7	2.5–2.9	od 3 měs.
Tramadol 150	Tramal 150 (1 tbl)	Rp.	561	2.9	2.4–3.6	od 12 let
Morfin 10 (i. m.)		Rp. §	946	2.9	2.6–3.6	
Naproxen 200/220	Nalgesin 275 (1 tbl)	VP	202	3.4	2.4–5.8	od 12 let
Paracetamol 500	Paralen (1 tbl)	VP	561	3.5	2.2–13.3	od 3 měs.
Celecoxib 200	Celebrex 200 mg (1 tbl)	Rp.	805	3.5	2.9–4.4	od 16 let
Paracetamol 1500	Paralen (3 tbl)	VP	138	3.7	2.3–9.5	od 3 měs.
Paracetamol 1000	Paralen (1 tbl)	VP	2 759	3.8	3.4–4.4	od 3 měs.
Aspirin 600/650	Acylpyrin 500 (1 tbl)	VP	5 061	4.4	4.0–4.9	od 12 let
Tramadol 100	Tramal 100 (1 tbl)	Rp.	882	4.8	3.8–6.1	od 12 let
Paracetamol 300 + Kodein 30	Korylan 300/30	Rp.	379	5.7	4.0–9.8	od 12 let
Tramadol 50	Tramal 50 mg (1 tbl)	Rp.	770	8.3	6.0–13.0	od 12 let
Kodein 60	Codein 30 mg (2 tbl)	Rp.	1 305	16.7	11.0–48.0	od 12 let
Placebo			> 10,000	N/A	N/A	

ICU sedation

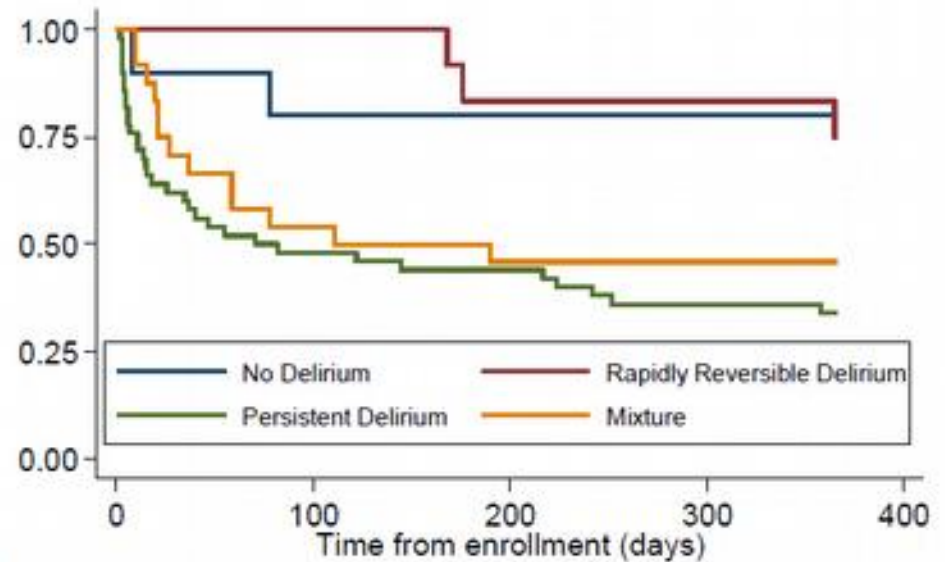
Rapidly Reversible, Sedation-related Delirium versus Persistent Delirium in the Intensive Care Unit

Shruti B. Patel, Jason T. Poston, Anne Pohlman, Jesse B. Hall, and John P. Kress

Department of Medicine, Section of Pulmonary and Critical Care, University of Chicago, Chicago, Illinois

Am J Respir Crit Care Med Vol 189, Iss 6, pp 658-665,

- Sedation related
- Persistent
- Mixed



	0	100	200	300	400
No Delirium	10	8	7	7	0
Rapidly Reversible Delirium	12	12	10	10	0
Persistent Delirium	51	24	22	18	0
Mixture	24	13	11	11	0

sedace na ICU

- Nitrolební hypertenze
- Refrakterní status epilepticus
- Těžká forma respiračního selhání
- Prevence vnímání při použití svalových relaxancií

JINAK (automaticky) NE

pokud musím: DEX = Propofol > BZD

MIDEX + PRODEX + SPICE III

nosedovat (Strom T, Lancet 2010) nebo sedovat málo



J Cardiovasc Thorac Res, 2015, 7(2), 43-48
doi: 10.15171/jcvtr.2015.10
<http://journals.tbzmed.ac.ir/jcvtr>



Review Article

The Impact of High Versus Low Sedation Dosing Strategy on Cognitive Dysfunction in Survivors of Intensive Care Units: A Systematic Review and Meta-Analysis

Jahan Porhomayon¹, Philippe Joude², Ghazaleh Adlparvar³, Ali A. El-Solh², Nader D. Nader^{4*}

¹VA Western New York Healthcare System, Division of Critical Care Medicine, Department of Anesthesiology, State University of New York at Buffalo School of Medicine and Biomedical Sciences, Buffalo, New York, USA

²VA Western New York Healthcare System, Division of Pulmonary, Critical Care, and Sleep Medicine, Department of Medicine, State University of New York at Buffalo School of Medicine and Biomedical Sciences, Buffalo, New York, USA

³Monroe College, State University of New York at Buffalo School of Medicine and Biomedical Sciences, Rochester, New York, USA

⁴VA Western New York Healthcare System, Division of Cardiothoracic Anesthesia and Pain Medicine, Department of Anesthesiology, State University of New York at Buffalo School of Medicine and Biomedical Sciences, Buffalo, New York, USA

Article info

Article History:

Received: 27 March 2015

Accepted: 11 May 2015

Keywords:

Posttraumatic Stress Disorder

Depression

Cognitive Function

Sedation

Delirium

Cognitive Function

Abstract

Background: The practice of low vs. high sedation dosing strategy may impact the cognitive and mental health function in the intensive care unit (ICU). We aim to demonstrate that high sedation strategy will result in change of mental health function in ICU patients.

Methods: We performed a systemic search and meta-analysis of medical databases in MEDLINE (from 1966 to March 2013) and EMBASE (from 1980 to March 2013), as well as the Cochrane Library using the MESH terms "Intensive Care Unit," and "Mental Health, for assessing the impact of sedation on posttraumatic stress disorder (PTSD) or anxiety/depression and delirium in the mix ICU setting including cardiac surgery patients. A total of 1216 patients were included in the final analysis.

Results: We included 11 studies in the final analysis and concluded that high dose sedation strategy resulted in higher incidence of cognitive dysfunction with P value of 0.009. The result for subgroup of delirium showed $P=0.11$ and PTSD/depression or anxiety of $P=0.001$, Heterogeneity I^2 was 64%. Overall analysis was statistically significant with a P value of 0.002.

Conclusion: High sedation dosing strategy will negatively affect cognitive function in critically ill patients. Large randomized trials are needed to address cognitive dysfunction in subgroup of patients with delirium.

nosedovat - NONSEDA

#LIVES2019: Findings from the NONSEDA Study

Skandinávie, 8 ICUs

I: > 24 hrs mechanical ventilation

Primary: D90 idem

Secondary: + non sedation (TEN, AKI, SOFA...)



Large RCT with 700 patients; NONSEDA study

Physical Function

	Nonsedation	Sedation	
• At extubation			
• Handgrip	19.5	13.4	p=0.04
• At ICU discharge			
• Handgrip	20.4	15.2	p=0.007
• Barthel Index	9	4	p=0.004
• At 3 months all superior but p=0.08-0.10			

• Helene K Nedergaard

ICU delirium (and agitation)



delirium-farmakologické intervence 2017 (kongres ČSIM)

prevence (elektivní chirurgie): haloperidol +, risperidon +, ketamin +, rivastigmin 0

léčba na ICU (pilotní studie): kvetiapin +, haloperidol 0, ziprasidone 0, olanzapine = haloperidol.

hyperaktivní delirium: DEX > haloperidol

farmakologická prevence deliria 2019

NE: na ICU, akutní chirurgie, kardiochirurgie

Malé studie (+/-) u elektivní chirurgie:

haloperidol (+), atypická antipsychotika +; DEX +;

gabapentin +; melatonin +; ketamin (+),

rivastigmin -.

farmakologické intervence v léčbě deliria 2019

2017 léčba na ICU (pilotní studie): kvetiapin +, haloperidol 0, ziprasidone 0, olanzapine = haloperidol.
hyperaktivní delirium: DEX > haloperidol

2019:

Vysadit léky s potenciálem delirium způsobit/potencovat (BZD, anticholinergika, (KS), statiny?)

no drug FDA approved

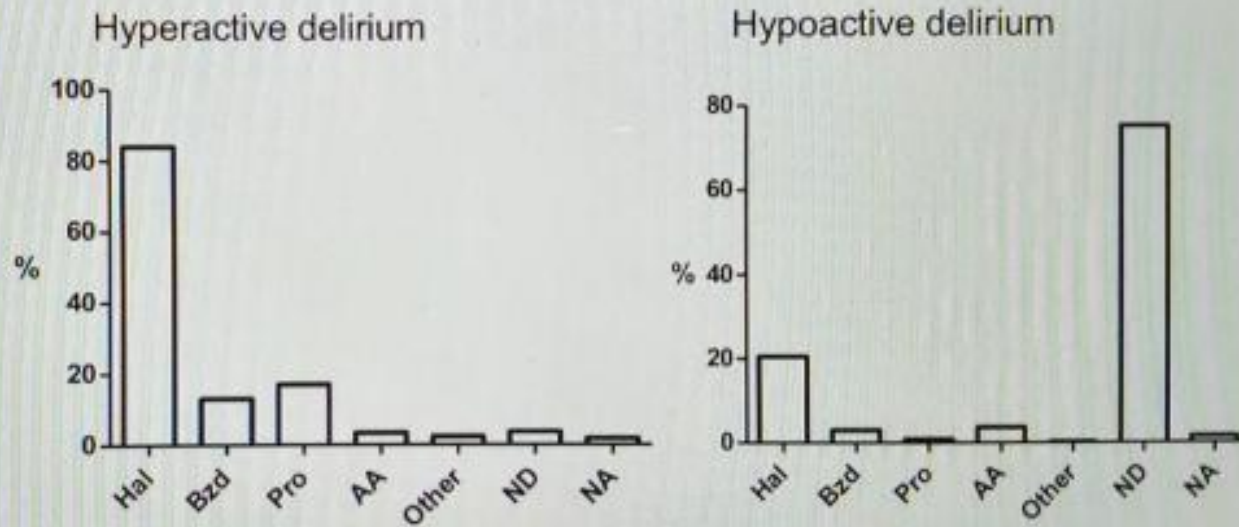
SCCM Guidelines 2018 – consider haloperidol or atypical

SCCM Guidelines 2018

Should a pharmacologic agent (vs no use of this agent) be used to "prevent" delirium in critically ill adults?	We suggest not using haloperidol, an atypical antipsychotic, dexmedetomidine, a HMG-CoA reductase inhibitor (i.e., statin), or ketamine to prevent delirium in all critically ill adults.	Conditional	VL to Low
Should a pharmacologic agent (vs no use of this agent) be used to "treat subsyndromal delirium" in all critically ill adults with subsyndromal delirium?	We suggest not using haloperidol or an atypical antipsychotic to treat subsyndromal delirium in critically ill adults.	Conditional	VL to Low
Should a pharmacologic agent (vs no use of this agent) be used to treat delirium in all critically ill adults with delirium?	We suggest not routinely using haloperidol, an atypical antipsychotic, or a HMG-CoA reductase inhibitor (i.e., a statin) to treat delirium. We suggest using dexmedetomidine for delirium in mechanically ventilated adults where agitation is precluding weaning/extubation.	Conditional Conditional	Low Low

praxe

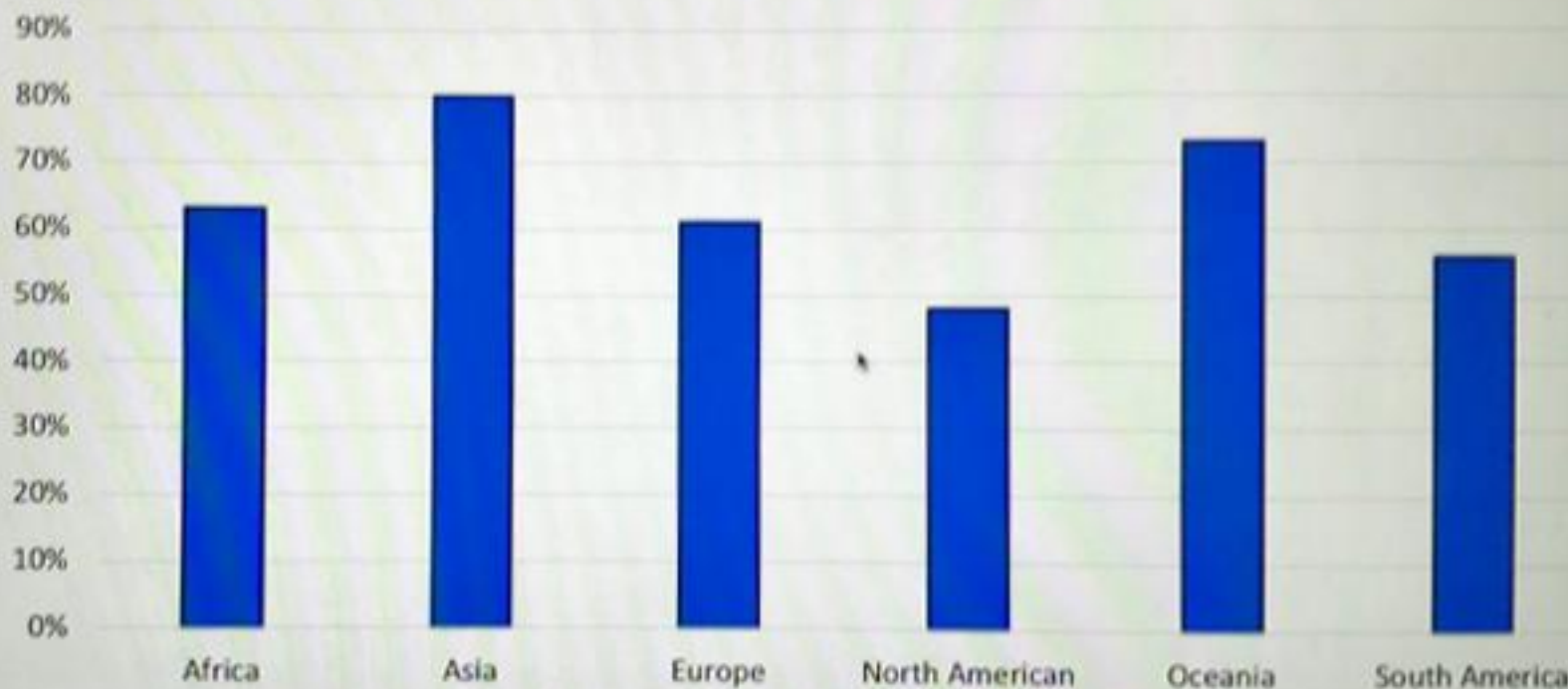
Treatment of delirium



Mac Sweeney R et al. Q J Med 2010;103:243-251

praxe

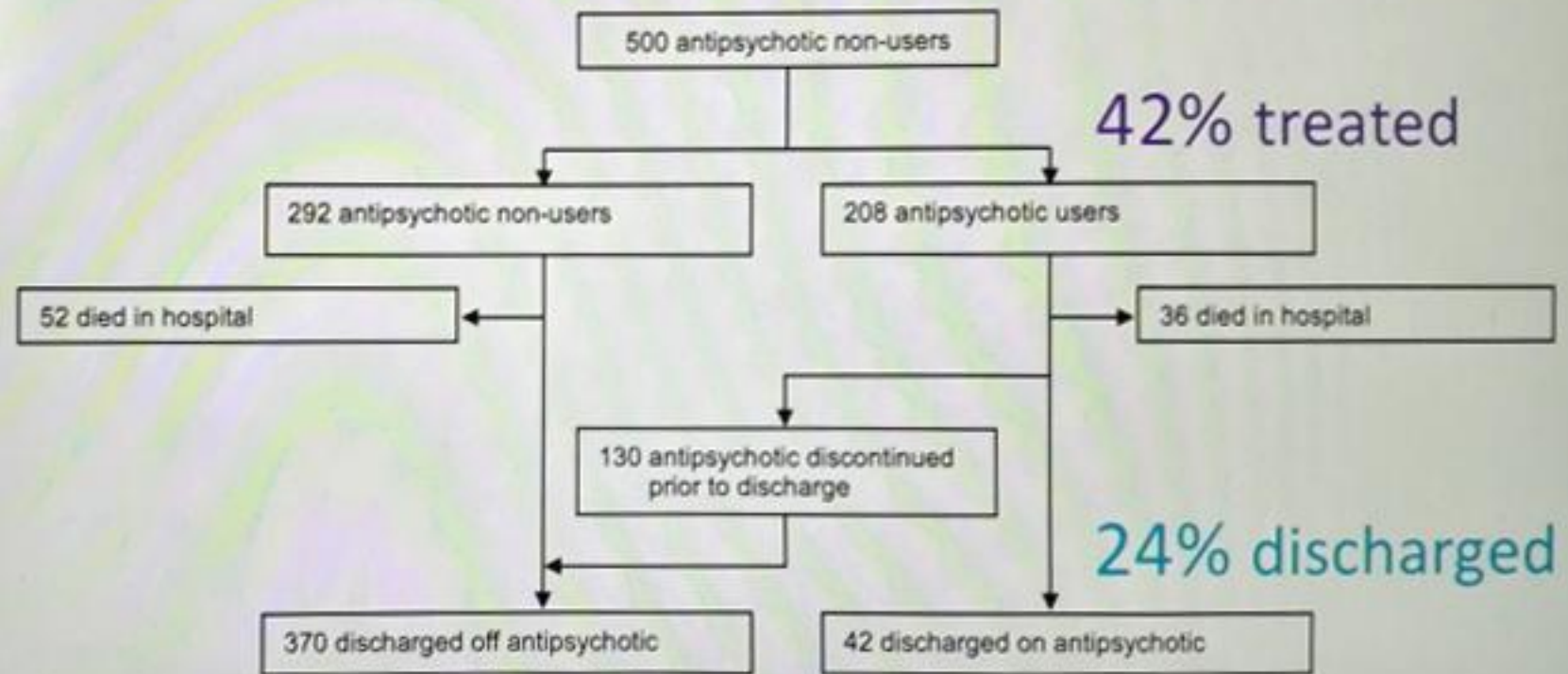
Haloperidol Use for Delirium in the ICU



Morandi A, et al. Crit Care Med 2017;45:e1111-22

praxe

Haloperidol Use in the BRAIN-ICU Cohort

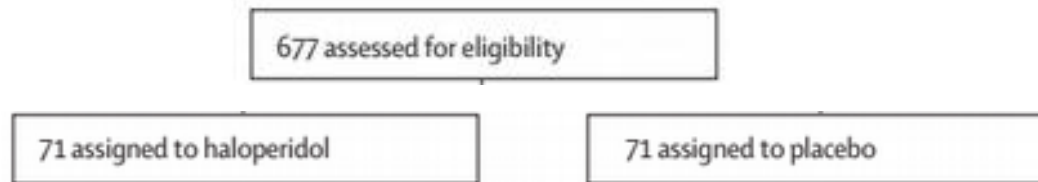


Effect of intravenous haloperidol on the duration of delirium and coma in critically ill patients (Hope-ICU): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial

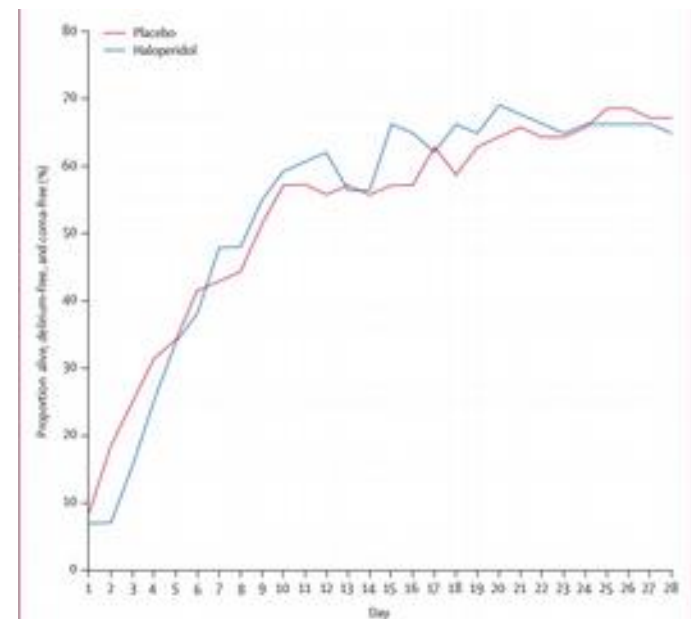
Lancet Respir Med 2013;
1: 515-23

Valerie J Page, E Wesley Ely, Simon Gates, Xiao Bei Zhao, Timothy Alce, Ayumi Shintani, Jim Jackson, Gavin D Perkins, Daniel F McAuley

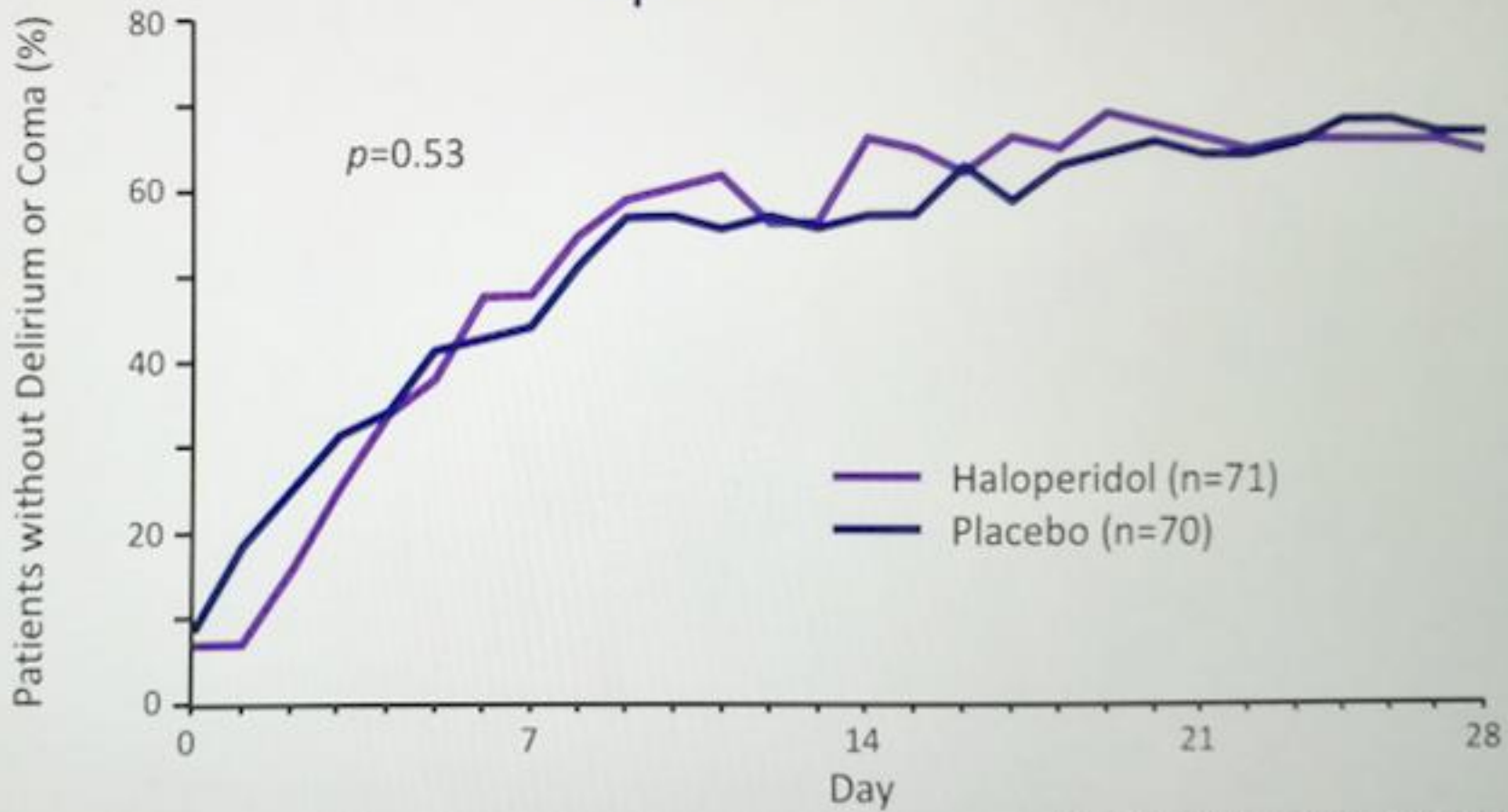
Critically ill patients (≥ 18 years) needing mechanical ventilation within 72 h of admission were enrolled.



haloperidol 2.5 mg or 0.9% saline placebo intravenously every 8 h,

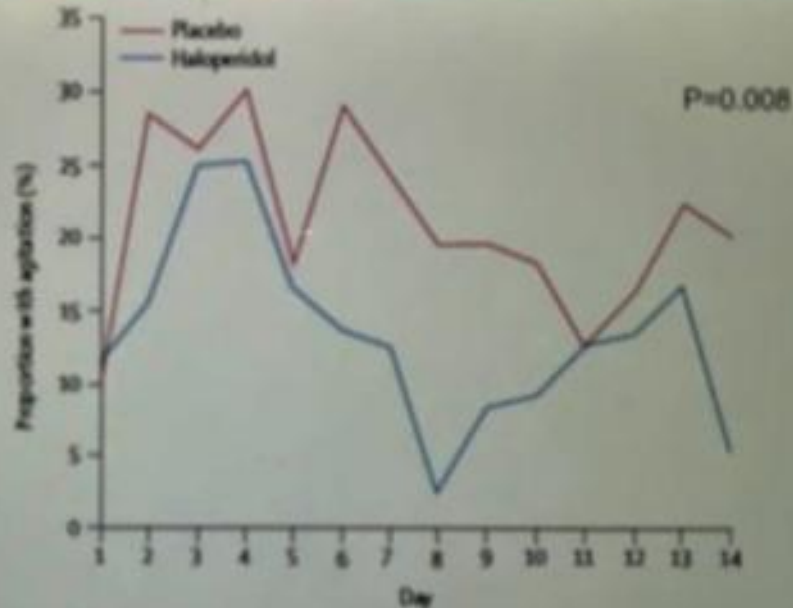


Hope-ICU Trial

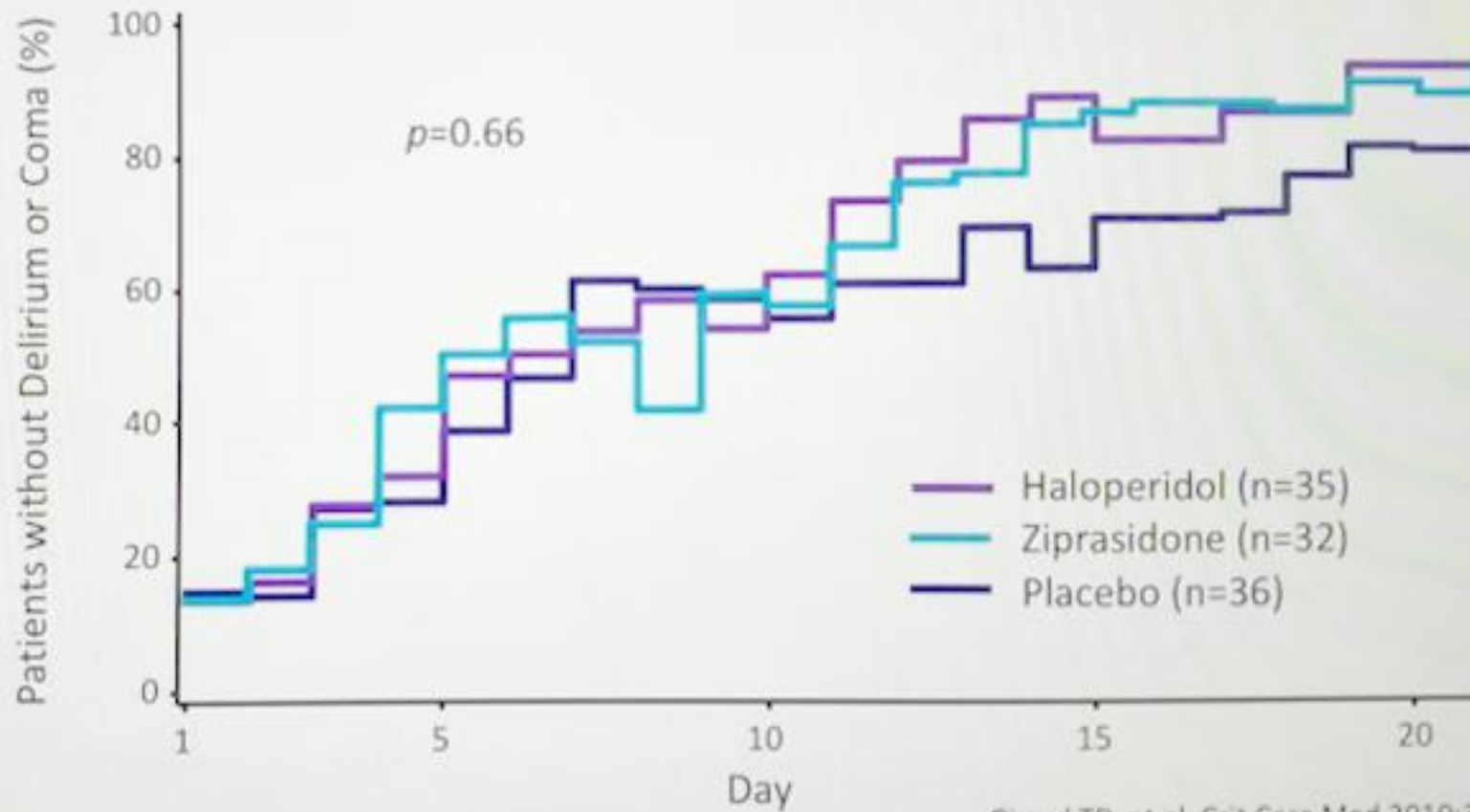


HOPE study

Less agitation in haloperidol group



MIND Pilot RCT

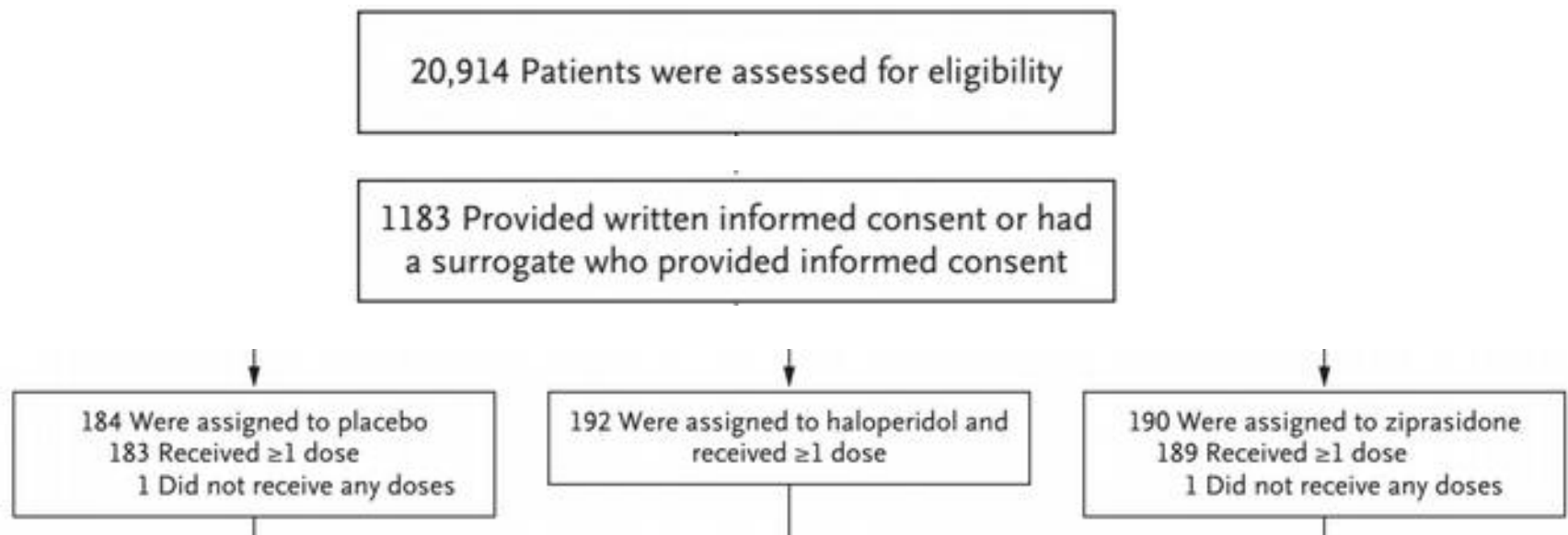


ORIGINAL ARTICLE

Haloperidol and Ziprasidone for Treatment of Delirium in Critical Illness

T.D. Girard, M.C. Exline, S.S. Carson, C.L. Hough, P. Rock, M.N. Gong, G.R. Bernard, R.S. Dittus, and E.W. Ely, for the MIND-USA Investigators*

N ENGL J MED 379;26 NEJM.ORG DECEMBER 27, 2018



mean (\pm SD) daily doses of haloperidol and ziprasidone administered were 11.0 ± 4.8 mg and 20.0 ± 9.4 mg, respectively.

MIND-USA Design

Multicenter

randomized

double-blind

placebo-controlled trial

To 1 year post-randomization

Treatment Period

Post-Study Drug Period

Discharge Period

Long-Term Follow-Up Period

Screening Phase

Pre-Randomization Phase

Interventional Trial Phase

<72 hrs

<5 days

≤14 days

Eligibility criteria met

Informed consent obtained

Randomization (Day 0)

ICU discharge

Hospital discharge

Day 90

přehled atypických antipsychotik v ČR

p.o.	i.v.	depotní
amisulprid	tiaprid (Tiapridal)	Risperidon (Rispedal Consta)
sulpirid	Olanzapin (Zyprexa)	Olanzapin (Zypadhera)
risperidon	Aripiprazol (Abilify)	Aripiprazol (Abilify Maintena)
klozapin		Paliperidon (Trevicta, Xeplion)
quetiapin		
ziprasidon		
aripiprazol		
paliperidon		
kariprazin		

Effect of Dexmedetomidine Added to Standard Care on Ventilator-Free Time in Patients With Agitated Delirium

A Randomized Clinical Trial

Michael C. Reade, DPhil, FCICM; Glenn M. Eastwood, RN, PhD; Rinaldo Bellomo, MD, FCICM; Michael Bailey, PhD; Andrew Bersten, MD, FCICM; Benjamin Cheung, MBBS, FCICM; Andrew Davies, MBBS, FCICM; Anthony Delaney, PhD, FCICM; Angaj Ghosh, MBBS, FCICM; Frank van Haren, PhD, FCICM; Nerina Harley, MD, FCICM; David Knight, MBBS, FCICM; Shay McGuinness, MBChB, FCICM; John Mulder, MBChB, FCICM; Steve O'Donoghue, MBChB, FCICM; Nicholas Simpson, MBBS, FCICM; Paul Young, MBChB, FCICM; for the DahlIA Investigators and the Australian and New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group

Figure 1. Patient Flow Diagram of the DahlIA Trial

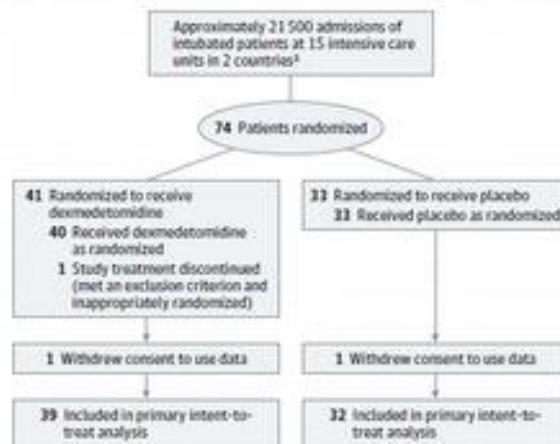
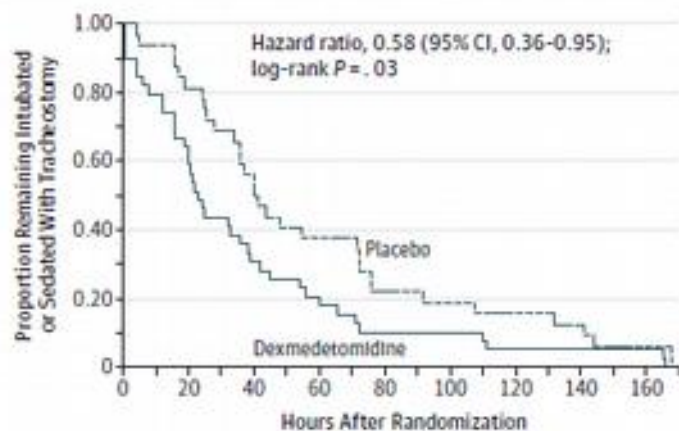


Figure 2. Kaplan-Meier Analysis of the Proportion of Patients Remaining Intubated During the First 7 Days of the Study



No. at risk	0	20	40	60	80	100	120	140	160
Dexmedetomidine	39	28	18	10	6	4	3	2	2
Placebo	32	25	18	13	10	6	5	4	2

závěr 2020

- **po deliriu aktivně pátrat (cave oversedation)**
- **léčit/odstranit vyvolávající příčinu**
- **nefarmakologická léčba**
- **hyperaktivní delirium - haloperidol v malé dávce, DEX**
- **hyperaktivní delirium z odnětí (alkohol, BZD) – benzodiazepin, DEX**
- **hypoaktivní delirium bez farmakologické léčby**