

Sedationsstrategi

-Målettet behandling af gener forbundet med kritisk sygdom.
2.udgave 2014.

Introduktion	2
Beskrivelse	2
Formål	2
Trin 1: Smerter.....	3
Trin 2: Angst	3
Trin 3: Delirium	4
Trin 4: Dyspnø	4
Trin 5: Abstinenser.....	5
Trin 6: Søvn-og døgnrytme-forstyrrelser	6
Trin 7: Gastrointestinale gener	6
Trin 8: Sedation	6
Neuromuskulær blokade	7
Smerter.....	8
Angst	18
Delirium	20
Dyspnø	27
Abstinensstilstande.....	30
Alkohol-abstinenser	31
Opioid-abstinenser	34
Benzodiazepin-abstinenser	36
Nikotin-abstinenser.....	38
Søvn	40
Gastrointestinale gener	43
Sedation til kritisk syge patienter.....	46
Neuromuskulær blokade til intensivpatienter.....	52

Introduktion

Med denne 2. udgave af ” Sedationsstrategi – Målrettet behandling af gener forbundet med kritisk sygdom”, Dansk Selskab for Anæstesi og Intensiv Medicin (DASAIM), er 1. udgavens kliniske anbefalinger videnskabeligt bestyrket. Vigtigste ændring er yderligere evidens for unødigt skadesvirkning ved uhensigtsmæssig brug af sedativa.

-Anvendelse af sedativa til kritisk syge patienter skal undgås, hvor det er muligt og i de øvrige tilfælde begrænses mest muligt mht. mængde og varighed af behandlingen.

Dette anbefales faciliteret gennem øget opmærksomhed på årsager til nedsat tolerance for behandling. *Målet er en vågen, kommunikerende, relevant interagerende samt tidligt mobiliseret patient uden unødige gener.*

Denne målsætning vil være indiceret for størstedelen af de patienter som indlægges på intensiv afdelinger i Danmark. Anvendelse af dybere sedation vil fortsat være indiceret til udvalgte patienter.

Beskrivelse

Der er evidens for, at sedation af kritisk syge patienter i respirator forlænger respiratortiden, indlæggelsestiden på intensiv afdeling, den samlede hospitalsindlæggelsestid samt øger mortaliteten. Effekten afhænger desuden af strategien. Angst, smerter og delirium er almindeligt forekommende, underrapporterede, indbyrdes forbundne og multifaktorielle tilstande der hver for sig eller i kombination kan føre til nedsat compliance til mekanisk ventilation eller anden livsvigtig terapi. Imidlertid er disse tilstande helt eller delvist reversible og kan i mange tilfælde undgås ved målrettet behandling eller tidlig opmærksomhed på og elimination af udløsende faktorer. Vi introducerer en 8 trins-strategi omfattende 7 områder for systematisk og struktureret screening, som bør gå forud for anvendelse af sedativa (8. trin).

Trin 1: Identifikation og behandling af smerter

Trin 2: Identifikation og behandling af angst

Trin 3: Identifikation og behandling af delirium

Trin 4: Identifikation og behandling af dyspnø

Trin 5: Identifikation og behandling af abstinens

Trin 6: Identifikation og behandling af søvn og døgnrytmeforstyrrelser

Trin 7: Identifikation og behandling af gastrointestinale gener

Trin 8: Sedation

Formål

- Sikre en ensartet dansk praksis af høj kvalitet vedrørende brug af sedativa hos kritisk syge patienter (i respirator) på danske intensiv afdelinger.
- Lindre smerte, angst og ubehag med færrest mulige bivirkninger.
- Minimere det samlede forbrug af sedativa i forbindelse med kritisk sygdom.
- Minimere antallet af respiratordage, indlæggelsesvarighed og mortalitet i forbindelse med kritisk sygdom.

I det følgende beskrives de 8 trin i en hurtig gennemgang med henblik på, at tilbyde læseren et hurtigt overblik. Emnerne uddybes og nuanceres i de efterfølgende hovedkapitler.

Trin 1: Smerter

Smerter er hyppigt forekommende og underrapporterede blandt kritisk syge patienter på intensiv afdeling.

Screening

Bør ske med validerede scoringsværktøjer. Patienternes selvrapportering ved brug af *Visual Analogue Scale (VAS)* eller *Numeric Rating Scale* er den mest valide metode. *Behavioral Pain Scale (BPS)* eller *Critical Care Pain Observational Tool* kan anvendes hos bevidsthedspåvirkede patienter.

Smertebehandlingen skal være differentieret og forholde sig til:

- Lokalisation
- Smertetype/-kvalitet
- Intensitet
- Forværrende eller lindrende faktorer
- Om smerterne er spontane, tilstede i hvile eller er procedurerelaterede
- Om smerterne er akutte eller kroniske

Målet bør oftest være smertefrihed i hvile med planlagt p.n. behandling af procedurerelaterede smerter.

Behandling

Omfatter primært opioider og perifert virkende non-opioide analgetika. Ved forekomst af neurogene smerter anbefales behandling med tricycliske antidepressiva eller antikonvulsiva. Clonidin, perifer nerveblokade og/eller lav-dosis ketamin kan anvendes som adjuvans. Valg af opioid bør ske under hensyntagen til ønsket administrationsmåde, $T_{1/2}$ og forekomst af aktive metabolitter.

Fast, regelmæssig i.v. eller p.o. administration af opioider med p.n. behandling af gennembrudssmerter anbefales fremfor kontinuerlig administration.

En mere detaljeret beskrivelse findes i hovedkapitlet "Principper for smertebehandling", kapitel 1).

Trin 2: Angst

Angst er hyppigt forekommende i forbindelse med kritisk sygdom. Tilstanden øger risikoen for dårlig compliance til livsvigtig behandling, herunder respiratorterapi og ubehandlet risikeres øget brug af sedativa.

Forebyggelse bør ske ved at skabe informative, imødekomende, professionelle og rolige omgivelser.

Behandlingen er primært non-farmakologisk i form af tryghedsskabende tiltag som verbalt og fysisk nærvær. Ved akut behandlingsbehov anbefales benzodiazepin med kort halveringstid i fast døgndækkende dosering. Antipsykotika har alle angstdæmpende effekt og kan anvendes. I de tilfælde hvor angst optræder som ledsagefænomen til smerter, delirium, abstinenser, dyspnø m.m., målrettes behandlingen disse tilstande.

Patienter i kronisk benzodiazepinbehandling bør fortsætte denne.

(En mere detaljeret beskrivelse findes i hovedkapitlet "Angst", kapitel 2).

Trin 3: Delirium

Intensivt delirium er en akut opstået, svingende ændring i bevidsthed og kognition under indlæggelse på intensiv afdeling. Der skelnes mellem hyperaktivt, hypoaktivt og blandet delirium. Tilstanden er hyppigt forekommende, ofte vanskelig at erkende, særdeles ubehagelig for patienten men også meget vanskelig og udfordrende for personalet. Tilstanden medfører ofte nedsat compliance til nødvendig behandling. Delirium er associeret med en øget 6-månedes mortalitet, forlænget respiratortid, ICU- og hospitals-indlæggelsestid. Tilstanden er reversibel og svinder i forbindelse med effektiv behandling af grundsygdommen. Screening bør ske med validerede screeningsværktøjer, f. eks. CAM-ICU.

En lang række disponerende faktorer er påvist, nogle er præ-eksisterende (alder, alkohol, demens samt hypertension) og andre relateret til den kritiske sygdom (høj Apache II, angst, koma, infektioner, metaboliske forstyrrelser, sedativa, opioider samt antal invasive adgange).

Udover den altafgørende behandling af den tilgrundliggende lidelse deles behandlingen af delirium hos kritisk syge i en non-farmakologisk samt farmakologisk behandling. Non-farmakologisk behandling omfatter: brug af audiovisuelle hjælpemidler, konkret og kortfattet kommunikation med kort tidshorisont, ro med fokus på døgnrytme og uforstyrret søvn og tidlig mobilisering. Evidens for behandlingseffekt på forekomst og varighed er stort set fraværende og baserer sig på empiri. Farmakologisk behandling er symptomatisk og bør iværksættes med det formål at dæmpe frustration, angst og ledsagende agitation for dermed, at bane vej for anden livsvigtig terapi. Den farmakologiske behandling kan omfatte: antipsykotika, anxiolytika og ultimativt kortvarig sedation som en sidste udvej.

(En mere detaljeret beskrivelse inklusive behandlingsforslag for medicinsk behandling af 1) hypoaktivt delirium, 2) hyperaktivt og blandet delirium, samt 3) behandlingsrefraktært hyperaktivt delirium kan findes i hovedkapitlet "Delirium" kapitel 3).

Trin 4: Dyspnø

Defineres som en subjektiv fornemmelse af anstrengt vejtrækning, lufthunger eller kvælning og er ofte associeret med en følelse af angst eller panik med nedsat accept af mekanisk ventilation til følge. Tilstanden er hyppigt forekommende og formentlig underrapporteret blandt kritisk syge patienter.

Dyspnø kan have organisk såvel som ikke-organisk grundlag. PaO_2 og PaCO_2 i blod kan være indenfor normalområdet.

Forebyggelse

Bør ske ved information, sikring af smertefrihed og tryghedsskabende foranstaltninger samt sikring af sufficient ilttilbud og kuldioxid udluftning, herunder løbende optimering af respiratorindstillinger og hæmodynamik. Hos patienter med kritisk hypoxæmi/hypercapni kan sedation overvejes.

Monitorering

Bør ske ved patientens selvrapportering og klinisk observation af respiration og cirkulation, herunder hyppig kontrol af syre-base status.

Behandling

Skal rettes mod udløsende årsager. Opioider kan foruden analgetisk effekt også have lindrende effekt mod lufthunger.

(En mere detaljeret beskrivelse findes i hovedkapitlet "Dyspnø", kapitel 4).

Trin 5: Abstinenser

Baggrund

Alkohol-, benzodiazepin- og opioid abstinenser er almindeligt forekommende blandt kritisk syge indlagt på intensiv afdeling og nedsætter compliance til behandling og mekanisk ventilation.

Symptomerne er generelt uspecifikke og nærmere beskrevet i de respektive afsnit i hovedkapitlet.

Alkohol-abstinenser

Udvikles oftest inden for de første 6-24 timer efter sidste alkoholindtagelse og varer i de fleste tilfælde 1-3 døgn. Der skelnes mellem simpel abstinens (grad 1), truende delirium med hallucinationer på syn og hørelse (grad 2) samt delirium tremens med bevidsthedspåvirkning i form af konfusion (grad 3).

Abstinens kramper kan optræde samtidigt med eller uafhængigt af øvrige abstinenssymptomer og optræder oftest indenfor 48 timers abstinens.

Monitorering og behandling

Screening og monitorering bør ske ved anvendelse af en *valideret abstinensscore* med regelmæssige intervaller. *Medicinsk behandling bør ske med fast, regelmæssig dosering afhængigt af abstinensscoren.* Benzodiazepiner og barbiturater kan anvendes. Benzodiazepin anbefales som 1. valg grundet eksistensen af specifik antidot. Propofol kan anvendes i refraktære tilfælde, men kræver oftest intubation. Clonidin kan anvendes som adjuverende terapi, men har ikke dokumenteret effekt på delirium eller abstinenskrampe.

Opioid-abstinenser

Opioid-abstinens symptomer er uspecifikke, ubehagelige, men almindeligvis ufarlige.

Forebyggelse bør ske ved gradvis aftrapning af pågående opioid behandling afhængigt af dosis og behandlingsvarighed. *Clonidin kan bruges som adjuverende abstinensprofylakse i tillæg til opioid.*

Behandlingsstrategi Der findes ingen klinisk kontrollerede undersøgelser til belysning af valget af behandlingsstrategi, ligesom der ikke er konsensus for den bedste strategi.

Benzodiazepin-abstinenser

Forekommer blandt intensiv patienter i kronisk behandling med benzodiazepin og/eller efterfølgende ophør med benzodiazepin baseret sedation. Risikoen er størst efter længerevarende indgift (> 7 dage).

Symptomerne er som ved øvrige abstinensstilstande uspecifikke. Alvorligste symptomer er generaliserede krampeanfald og delirium.

Forebyggelse og behandling

Patienter i langtidsbehandling med benzodiazepin kræver gradvis og langsom dosisreduktion, ofte over flere måneder. Under indlæggelse bør vanlig benzodiazepin behandling derfor fortsættes i ækvipotent dosering.

Forebyggelse af abstinenser efter langvarig sedation med midazolam til patienter i højrisiko gruppe: Langsom aftrapning ved hjælp af peroral benzodiazepin med lang halveringstid anbefales. Lorazepam (Temesta[®]) foretrækkes fremfor diazepam, idet sidstnævnte har aktive metabolitter med variabel halveringstid og virkningsvarighed.

Nicotin-abstinenser

Symptomerne er ufarlige og oftest milde. Rutinemæssig anvendelse af nicotin substitution kan ikke anbefales.

- En mere detaljeret beskrivelse findes i hovedkapitlet "Abstinensstilstande", kapitel 5.

Trin 6: Søvn- og døgnrytme-forstyrrelser

Evidens for behandling af søvn- og døgnrytme-forstyrrelser hos kritisk syge patienter er fraværende. På baggrund af konsensus anbefales strukturelle tiltag med henblik på nattero og hensigtsmæssige lysforhold til understøttelse af bevaret døgnrytme. Rutinemæssige natlige forstyrrelser som følge af observations- eller plejemæssige opgaver på stuen bør begrænses mest muligt. Der er ingen evidens for at anbefale natlig sedation og/eller anvendelse af søvnfremkaldende farmaka til sikring af søvn hos kritisk syge patienter.

(En mere detaljeret beskrivelse findes i hovedkapitlet. ” Søvn”, kapitel 6).

Trin 7: Gastrointestinale gener

Gastrointestinale gener er hyppigt forekommende blandt kritisk syge patienter. Tilstandene kan medføre betydeligt ubehag i form af kvalme, opkastning, smerter, abdominal distension og diarrhoea. Tørst og sult er ligeledes hyppigt rapporteret medførende varierende grader af stress. Tilstandene forebygges ved tidlig enteral ernæring, tidlig mobilisering, reduceret indgift af opioider, sedativa og motilitetshæmmende farmaka, samt ved rationel brug af forebyggende prokinetika og behandling af grundsygdommen. Sondeanlæggelse anbefales ved kvalme, opkastning eller mistanke om nedsat ventrikeltømning.

(En mere detaljeret beskrivelse findes i hovedkapitlet ”Gastrointestinale gener”, kapitel 7).

Trin 8: Sedation

Hvis patienten til trods for de ovennævnte syv trin, viser tegn på angst og ubehag kan sedation overvejes.

Sedation af kritisk syge mekanisk ventilerede patienter forlænger respiratortiden, indlæggelsestiden på intensivafdelingen og den samlede hospitalsindlæggelsestid. Desuden er kontinuerlig sedation vist at øge mortaliteten.

Vi anbefaler derfor ingen eller så lidt sedation som muligt til alle kritisk syge patienter, der bliver mekanisk ventileret. Målet er en veltilpas, vågen, kommunikerende, relevant og tidligt mobiliseret patient.

De sedativa, vi har til rådighed, varierer mht metabolisme og farmakokinetik. Ingen prospektive randomiserede studier har kunnet vise en signifikant forskel på effekten af de enkelte sedativa ved kontrolleret anvendelse, hvorfor vi ikke kan anbefale et sedativum fremfor et andet. I de tilfælde hvor sedativa anvendes er det vigtigste løbende at vurdere indikation, mål og strategi for anvendelse. Brugen af dyb sedation er fortsat indiceret på specifik indikation (øget intrakranielt tryk, terapeutisk hypotermi, kramper eller svær respirationsinsufficiens især med brug af neuromuskulær blokade og bugleje ventilation).

Hvis sedation anvendes lægges **dagligt** plan for følgende:

- Behovet for kontinuerlig sedation revurderes
- Stillingtagen til mulighed for seponering af sedativa

- Efter systematisk og struktureret screening ved hjælp af de 7 trin tages stilling til behov for fornyet sedation
- Hvis sedationen genstartes bør målet være så let eller lavt niveau af sedation som overhovedet muligt.
- Der bør ordineres et mål for sedationen ved brug af validerede skalaer med hyppig revurdering af sedations niveauet.

En mere detaljeret beskrivelse findes i hovedkapitlet ” Sedation til kritisk syge patienter,” kapitel 8).

Neuromuskulær blokade

Evidensen for anvendelse af neuromuskulære blokerende stoffer (NMBS) til intensivpatienter er svag. Nyere undersøgelser tyder dog på at NMBS har en plads i behandlingen af det tidlige stadie af ARDS.

Anvendelse af NMBS i mere end 24 til 48 timer til kritisk syge intensivpatienter er forbundet med mange potentielle komplikationer og bør kun anvendes, for at sikre optimal ventilation, når alle andre midler har været prøvet uden succes.

I givne tilfælde bør indikationerne defineres klart. Der anbefales dagligt stop af NMBS terapien med henblik på revurdering.

Den mindste dosis af NMBS, for at opnå det kliniske behandlingsmål, bør anvendes. Graden af neuromuskulær blokade bør løbende monitoreres med anvendelse af TOF-måling (”Train Of Four”). Dyb sedation og analgesi er indiceret ved anvendelse af neuromuskulær blokade.

En mere detaljeret beskrivelse findes i hovedkapitlet ” Neuromuskulær blokade til intensiv patienter” kapitel 9).

Smerter

Definition

International Association for the Study of Pain definerer smerter som "en ubehagelig sensorisk og emotionel oplevelse, der er forbundet med aktuel eller truende vævsbeskadigelse eller beskrives i vendinger svarende til en sådan beskadigelse"[1].

Introduktion

Smerter optræder hyppigt hos kritisk syge patienter indlagt på en intensiv afdeling. Blandt hjerte-kirurgiske patienter beskrev ca. 77 %, at de havde oplevet smerter under indlæggelsen på intensiv afdeling. Smerterne optrådte især i forbindelse med vendinger og blev beskrevet som svære hos 41 % af disse[2]. I en undersøgelse, der inkluderede langtidsindlagte medicinske og kirurgiske intensivpatienter, fandt man ligeledes en høj forekomst af fysiske og psykiske problemer, hvoraf svære smerter blev beskrevet hos 44 %[3]. En blandet population af medicinske og kirurgiske intensivpatienter blev under indlæggelse interviewet om forekomsten og graden af en række generende symptomer. Smerter forekom hos ca. 40 % af patienterne, der oplevede smerter som et af de mest stressende og pinefulde symptomer[4].

Ubehandlet smerte kan føre til dårlig søvn, agitation, delirium, stress med tachycardi, øget iltforbrug, hyperkoagulabilitet, immunosuppression og vedvarende katabolisme. Derudover kan der forekomme pulmonal dysfunktion ved smertetilstande i thorax og generaliseret muskelrigiditet, som begrænser bevægelsen af thorax væg og diafragma. Det er derfor vigtigt, at forekomsten af smerter vurderes hos alle patienter med jævne mellemrum og at en passende behandling iværksættes.

Der foreligger meget sparsom videnskabelig evidens vedrørende principper for smertebehandling og valg af lægemidler til kritisk syge patienter. Behandlingsstrategien baseres derfor på kendte fysiske/kemiske, farmakokinetiske og farmakodynamiske egenskaber for lægemidlerne kombineret med ekstrapolation af evidens fra andre patient populationer.

Inddeling af smerter

Akutte smerter

- Følge af invasive procedurer, traume og kirurgi
- Ubehag fra monitorerings- og behandlingsudstyr (katetre, dræn, NIV maske, endotrachealtube)
- Diverse plejeprocedurer (sugning, fysioterapi, sårskift, vending og mobilisation)
- Længerevarende immobilitet

Kroniske smerter

Tidligere eksisterende smertevoldende sygdomme.

Angst, frygt, søvndeprivation, træthed og følelsen af tab af kontrol kan yderligere påvirke smertetærsklen og øge smerteopfattelsen.

Smertevurdering

En systematisk og omhyggelig evaluering af smerter kan reducere forekomsten og sværhedsgraden af smerter signifikant og føre til et fald i varigheden af mekanisk ventilation[5].

Smertetype/-kvalitet

Somatisk nociceptive smerter er konstante grundsmarter, der også kan være relateret til belastning eller aktivitet. De er ofte vellokaliserede og karakteriseret ved at være trykkende, murrende, borende og undertiden stikkende.

Medikamentel behandling: Opioider og "perifert virkende" analgetika.

Viscerale smerter er mere diffuse og vanskeligere at lokalisere. Kan beskrives som trykkende, murrende og krampagtige. De kan være konstant tilstede, men er ofte periodiske og eventuelt kolikagtige. Er hyppigt ledsaget af autonome symptomer i form af kvalme, opkastninger, ventrikelaspirater, svedudbrud, blodtryks- og pulsfald. Kan ligeledes være ledsaget af reflektorisk muskelkontraktion i det smertende område. Viscerale smerter kan udløses af distension af hulorganer, kapselspænding (f.eks. leverkapsel), spasmer i glat muskulatur (kolikker, tenesmi), iskæmi og inflammation.

Medikamentel behandling: Som somatiske nociceptive smerter med opioider og "perifert virkende" analgetika.

Tenesmi og koliksmerter er vanskelige at behandle og responderer som oftest dårligt på disse behandlinger. Kan forsøges behandlet med ketogan eller gabapentin.

Neurogene smerter er spontane smerter med anfaldsvise smertejag. Beskrives som brændende, stikkende, sviende og jagende - som elektrisk stød - men kan også være dybe og murrende. Smerterne kan fremprovokeres ved berøring og der kan være øget sensibilitet i form af dysæstesi (ubehagelig, ikke smertefuld følelse ved berøring), hyperalgesi (øget smerteoplevelse ved smertefuldt stimulus) og allodyni (smerter fremkaldt af et normalt ikke smertefuldt stimulus). Neurogene smerter ses typisk efter amputationer (fantomsmerter), ved herpes zoster både i den akutte fase og som postherpetisk neuralgi, ved forskellige former for polyneuropathi (DM, alkoholisme, efter stråle- og kemoterapi, Guillan Barré og CIPN).

Medikamentel behandling: Er vanskeligere at behandle end de øvrige smertetyper og det er ofte ikke muligt at gøre patienten helt smertefri. Der kan anvendes tricykliske antidepressiva, antikonvulsiva og/eller opioider.

Smerteintensitet

Det kan være meget vanskeligt at vurdere smerteintensitet hos kritisk syge patienter og det er vist, at observatør-baseret vurdering ofte vil underestimere problemet. Der bør derfor anvendes et scoringssystem til vurdering af intensiteten og effekten af den iværksatte smertebehandling[6]. Der er forskellige metoder, som kan anvendes til "vågne" patienter, der kan medvirke til undersøgelsen:

- Patientens egne oplysninger er den mest troværdige og valide metode.
- Numeric rating scale (NRS), 0-10 punkts skala, hvor 10 repræsenterer værst tænkelige smerter.
- Visual analogue scale (VAS) - deskriptiv skala fra "ingen smerte" til "værst tænkelige smerter".

Hos bevidstheds pcale (VAS) - deskriptiv skala fra "ingen smerte" til "værst tænkelige

- Critical-Care Pain Observation Tool (CPOT)[7]
- Behavioral Pain Scale (BPS)[5]

Strategi for smertebehandling

Alle patienter skal vurderes mhp forekomst af smerter. Har patienten smerter, skal en beskrivelse af disse om muligt omfatte

- Lokalisation
- Smertetype/-kvalitet
- Intensitet
- Forværende og lindrende faktorer
- Om smerterne er spontane, tilstede i hvile eller udløst af diverse procedurer

For *alle patienter med smerter* skal der lægges en smerteplan, hvor følgende forhold bør overvejes:

- Mål for analgesien.
- I de fleste tilfælde er det hensigtsmæssigt, at tilstræbe smertefrihed i hvile for at undgå opioid overdosering og deraf følgende bivirkninger.
- Ordination af analgetika, der tager højde for smertetype/-kvalitet (differentieret smertebehandling).
- Ved somatiske nociceptive smerter og/eller viscerale smerter er en kombination af opioider og non-opioide analgetika ofte en fordel, da der opnås en større analgetisk effekt end højere doser opioid alene kan give.
- Faste doseringsintervaller eller kontinuerlig infusion af opioid er at foretrække, idet forebyggelse af smerter er mere effektivt end behandling af eksisterende smerter.
- Kontinuerlig opioid infusion bør minimeres både mht. dosis og infusionsperiode, da lang infusionsperiode og høj dosis kan medføre toleransudvikling, akkumulation og dermed risiko for overdosering og efterfølgende udvikling af abstinenser.
- Der skal foreligge pn ordinationer til behandling af gennembrudssmerter (15-20 % af opioid døgndosis).
- Effekt af iværksat behandling skal kontrolleres med jævne mellemrum ved anvendelse af smertescore (minimum dagligt) og justeres ved behov afhængig af terapeutisk response.
- Husk at ordinere laksantia ved brug af opioider.

Procedurerelaterede smerter:

- Der bør foreligge plan for analgetisk behandling til anvendelse ved smertevoldende procedurer.
- Effekten af denne behandling skal afventes, inden procedurer udføres.

Patienter med præeksisterende kroniske smerter:

- Som hovedregel bør igangværende behandling af kroniske smerter fortsættes.
- Hvis det ikke er muligt at fortsætte en igangværende behandling med opioid (f.eks. depotformulering), skal der gives anden opioidbehandling i ekvianalgetiske doser.
- Akutte smerter skal behandles under hensyntagen til, at patienter i langtidsbehandling med opioid pga. tilvænning har behov for større opioid doser end ikke tilvænnede patienter. Gælder både fast og pn dosering.

Patient-kontrolleret analgesi (PCA) resulterer i stabile koncentrationer, god kvalitet af smertebehandlingen, mindre sedation, mindre opioid forbrug og potentielt færre bivirkninger hos ikke-kritisk syge patienter. Denne administrationsform er sjældent indiceret til kritisk syge patienter, men kan anvendes i udvalgte tilfælde [8, 9].

Behandling

Ikke-farmakologiske interventioner

Passende lejring, frakturstabilisering mv.

Farmakologiske interventioner

Opioider

Generelt for opioider

- Valg af præparat afhænger af stoffets farmakologiske effekt og potentielle bivirkninger (se ækvipotenstabel).
- Udover til smertebehandling er opioider nyttige ved behandling af patienter med respirations insufficiens, da de effektivt reducerer den subjektive følelse af lufthunger. Er ikke angstdæmpende og medfører ikke amnesi.
- Ved dosering efter vægt anvendes ideelvægt frem for aktuel vægt.
- Det kan være nyttigt at pausere indgift af analgetika for at afdække eventuel overdosering.
- Skift af opioid er en mulighed hos patienter, der oplever opioid relaterede bivirkninger eller tolerans udvikling, der medfører dårlig smertekontrol.
- Der er ingen evidens for forskel i analgetisk effekt mellem de forskellige opioider, når der anvendes ekvianalgetiske doser.
- Lav-dosis ketamin kan overvejes som supplement ved stort opioid behov og dårlig smerte kontrol.

Bivirkninger

Allergier: Egentlig IgE-medieret allergi er sjælden og forekommer især ved behandling med morfin.

Arytmier: Ses især i forbindelse med metadon, der kan give QT forlængelse.

CNS påvirkning: Sedation, hallucinationer og konfusion. Ofte udtryk for overdosering. Problemet kan reduceres ved omhyggelig dosis justering.

Respirationsinsufficiens: Alle opioider giver dosisafhængig respirationsinsufficiens, om end der hurtigt udvikles tolerance for denne bivirkning. Vil ofte være forudgået af øvrige CNS bivirkninger.

Hypotension: Ses specielt hos volumen-depleterede. Ses hyppigere efter morfin end fentanyl.

Urinretention: Sjældent et problem hos intensiv patienter, da de oftest har KAD.

Kvalme og opkastninger/forsinket ventrikeltømning: Kan udløses af alle opioider og kan være såvel centralt som perifert udløst. Behandles med antiemetika om nødvendigt kombinationsbehandling med præparater med forskellige angrebepunkter. Dosis justering vigtig. Eventuelt skift til andet opioid.

Obstipation. Opstår hos næsten alle patienter og tolerans udvikling kan ikke forventes. Behandling med laksantia bør derfor altid iværksættes hos patienter med forventet længerevarende behandling. Der skal anvendes præparater med såvel blødgørende som peristaltikfremmende effekt.

Kløe: Specielt for morfin ses histaminfrigørelse med kløe og bronkospasmer. Antihistamin er som regel ineffektivt. Dosisjustering eller skift af opioid kan undertiden afhjælpe problemet.

Svedtendens: Svedudbrud kan optræde pludseligt, hyppigt om natten og kan være profust. Der udvikles sjældent tolerans. Kan forsøges behandlet med baklofen eller clonidin.

Abstinenser: Længerevarende behandling med opioider medfører fysisk afhængighed og dermed risiko for abstinenssymptomer ved brat seponering. Symptomdebut afhænger af de enkelte opioiders halveringstid. Forebygges ved gradvis aftrapning eller skift til stof med længerevarende effekt (eks. metadon) (se afsnittet om abstinensstilstande).

Toleransudvikling: Opioid tolerance er et fænomen, hvor en gradvis dosisøgning over tid er nødvendig for at opretholde en uændret farmakologisk effekt. Når en patient har behov for stigende doser opioid, kan det skyldes, at smertetilstanden er forværret, at der er udviklet tolerans eller at smerterne ikke er opioid-følsomme.

Hyperalgesi: Defineres som en øget smerteoplevelse ved stimulus, der normalt er smertefuldt. Er beskrevet hos patienter i længerevarende højdosis opioidbehandling, især hos cancer smerter, men ses også hos stofmisbrugere i vedligeholdelsesbehandling og hos patienter med kroniske non-maligne smertetilstande. Er endnu ikke velbeskrevet blandt patienter indlagt på intensiv afdeling, men kan formentlig ses hos langtidsindlagte[10].

Opioid rotation

Ved opioid rotation forstås skift fra et opioid til et andet. Kan anvendes, hvis der er utilstrækkelig effekt af det anvendte opioid, hvis der er uacceptable bivirkninger ved nødvendige doser af det pågældende opioid eller ved u hensigtsmæssig stor tolerans-udvikling overfor det anvendte præparat.

Omstilling fra intravenøs administration til peroral opioid-indgift

- Når peroral indgift er påbegyndt og sikker effekt opnået, seponeres eller aftrappes opioid-infusionen.
- I omstillingsfasen er det ofte nødvendigt at give supplerende doser intravenøst, da ekvipotent dosis kan være vanskelig at beregne.
- Indtil målet for smertebehandlingen er nået, justeres dosis dagligt under hensyntagen til de ekstra doser, der er givet for at opnå basis smertedækning.
- Målet er smertefrihed i hvile med mindst mulig dosis.
- Husk altid pn ordinationer til intravenøs indgift.
- Se evt. afsnittet vedr. opioid abstinensstilstande.

Præparater

Her omtales de hyppigst anvendte opioider på intensiv afdeling.

Fentanyl

- Semisyntetisk μ -receptorselektiv opioid agonist.
- Velegnet til behandling af akutte smerter i en kortere periode.
- Begyndende effekt efter 3-10 minutter
- Der er maksimal analgetisk effekt 10-15 minutter efter intravenøs administration.
- Effekten af enkeltdosis er kortvarig, omkring 30 minutter.
- Velegnet til procedurerelaterede smerter.
- Kan administreres parenteralt og transdermalt.
- Ved behov for hyppig dosering, kan det gives som kontinuerlig infusion.
- Ingen aktive metabolitter og kan derfor anvendes til nyreinsufficente patienter.
- Akkumuleres efter længerevarende kontinuerlig infusion, idet halveringstiden stiger med varigheden af administration.
- Fentanyl kan administreres transdermalt hos hæmodynamisk stabile patienter med længerevarende behov for opioid behandling, men det kan som hovedregel ikke anbefales til kritisk syge patienter.
- Fentanylplaster er ikke velegnet til opioidnaive patienter.
- Efter applicering af plasteret kan der først forventes maksimal effekt efter 12-24 timer.
- Ophør af effekten opstår ligeledes ikke i tilknytning til fjernelse af plasteret, men kan først forventes efter 12-24 timer.

Sufentanil, Sufenta^R

- Syntetisk μ -selektiv opioidagonist.
- Sufentanil er et kraftigt virkende og har 7-10 gange større affinitet for μ -receptorerne end fentanyl.
- Begyndende virkning 1-2 minutter efter intravenøs indgift.
- Maksimal virkning efter 12-15 minutter
- Virkningsvarighed < 30 minutter

- Metaboliseres i leveren til bl.a. en farmakologisk aktiv metabolit (ca. 10 % så aktiv som moderstoffet).
- Forsigtighed ved Myasthenia gravis, hvor det kan medføre ukontrolleret hypotension.
- Skal anvendes med forsigtighed ved nedsat lever- og nyrefunktion.

Alfentanil, Rapifen^R

- Syntetisk ren opioid agonist.
- 25 gange stærkere virkende end morfin.
- Maksimal effekt indenfor 2 minutter.
- Virkningsvarighed 6-15 minutter.
- Metaboliseres i leveren til inaktive metabolitter.
- Mindre end 1 % udskilles uændret gennem nyrerne.

Morfin

- Ren agonist med overvejende effekt på μ -receptorer.
- Der er maksimal analgetisk effekt på mindre end 10 minutter efter intravenøs administration.
- Effekten af enkeltdosis ca. 3 timer.
- Kan administreres parenteralt, peroralt og rectalt. Biotilgængelighed efter rectal administration svarer til peroral administration.
- Kan gives i refrakte doser eller som kontinuerlig infusion.
- Metaboliseres til det inaktive stof morfin-3-glukoronid (80 %) og en biologisk aktiv metabolit morfin-6-glukoronid (20 %), der er ca. 2-4 gange så aktivt som morfin og akkumuleres ved nyreinsufficiens.
- Tåles godt af leverinsufficente patienter.
- Eliminationen forsinket efter længerevarende brug.

Ketogan

- Ren μ -agonist tilsat spasmolytikum.
- Der er maksimal analgetisk effekt på mindre end 10 minutter efter intravenøs administration.
- Kan administreres parenteralt, peroralt og rectalt. Biotilgængelighed efter rectal administration er som efter peroral administration.
- Teoretisk effekt på tilstande med spasmer (eks. koliksmærter).
- Kan anvendes til nyreinsufficente patienter.

Oxycodon, Oxycontin^R (depotpræparat) og Oxynorm^R

- Semisyntetisk μ - og muligvis κ -receptor agonist
- Findes i en korttids-virkende form til peroral og parenteral anvendelse (Oxynorm^R) og som depotpræparat (Oxycontin^R).
- Der er maksimal analgetisk effekt indenfor 5-8 minutter efter intravenøs administration.
- Metaboliseres i tarm og lever til overvejende inaktive metabolitter.
- Kan anvendes hos nyreinsufficente patienter.

Remifentanil, Ultiva^R

- Syntetisk morfinlignende analgetikum
- Metaboliseres i blodet af esteraser uafhængigt af organfunktioner og akkumuleres derfor ikke.
- Er meget styrbart.
- Kan anvendes til korterevarende smertebehandling.

- Inden seponering skal det overvejes, om patienten har behov for fortsat smertebehandling.
- I givet fald skal denne iværksættes og effekt være opnået inden seponering pga remifentanils meget korte halveringstid.
- Når remifentanil seponeres er det ligeledes vigtigt, at der foreligger en plan for eventuel abstinensprofylakse afhængig af behandlingsvarighed og den givne dosis.
- Velegnet til korterevarende smertevoldende procedurer eksempelvis skiftninger.
- Kan bruges som led i sedation af patienter, hvor hyppig neurologisk vurdering er nødvendig.

Metadon

- Ren syntetisk μ -receptor agonist og NMDA-receptor antagonist.
- Komplex farmakokinetik, der medfører risiko for akkumulation.
- Doseringsintervallet er kortere ved anvendelse til smertebehandling sammenlignet med vedligeholdelsesbehandling af opioid misbrugere.
- Ingen aktive metabolitter.
- Kan anvendes til nyreinsufficente patienter.
- Kan administreres parenteralt og peroralt.
- Absorberes let efter peroral indgift.
- Biotilgængeligheden høj over 80 %.
- Velegnet i forbindelse med aftrapning af opioider med kort virkningsvarighed.

Petidin

Bør generelt undgås hos kritisk syge patienter, da aktive metabolitter kan nedsætte krampetærsklen specielt hos nyreinsufficente.

Non-opioide analgetika

Paracetamol

- Virkning: Har analgetisk og antipyretisk effekt.
- Farmakokinetik: Absorberes næsten 100 % efter peroral/sonde administration.
- Indikation: Somatiske nociceptive smertetilstande af let til moderat intensitet. Kan potentielt øge effekten af opioider.
- Dosering: Reduceret dosis ved leverinsufficiens.
- Bivirkninger: Er sjældne ved terapeutisk dosering.

NSAID

- Brugen begrænset hos kritisk syge patienter pga. bivirkninger i form af gastrointestinal blødning, blødningstendens pga. trombocyt inhibition og nyreinsufficiens.
- Kan overvejes til korterevarende behandling af drænsmerter.

Tricykliske antidepressiva

- Anvendes til behandling af neurogene smertetilstande.
- Har selvstændig analgetisk effekt, der opnås uden antidepressiv virkning.
- Analgetisk effekt opnås ved betydelig lavere dosering, end antidepressiv dosis.
- Smertelindrende effekt kan forventes indenfor 3-8 døgn.
- Der er ikke væsentlige forskelle i den analgetiske effekt mellem de forskellige præparater.
- Valg af præparat foregår under hensyntagen til de enkelte præparaters sidevirkning.

- Nortriptylin (Noritren^R) er velegnet, hvis der ønskes opkvikkende effekt. Gives derfor i løbet af dagtiden. Dosis 10 mg x 2, op til 25 mg x 3.
- Amitriptylin har sederende effekt og gives derfor bedst om aftenen. Dosis 25 mg x 1 op til max. dosis 100 mg.

Antikonvulsiva

- Anvendes til behandling af neurogene smertetilstande og eventuelt kolik-smerter og tenesmi.
- Dokumenteret effekt af gabapentin og pregabalin på perifere neurogene smerter.
- Begge præparater udskilles uomdannet i nyrerne, hvorfor dosis tilpasses creatinclearance og eventuel hæmodialyse (jvf. tabel nedenfor).
- Effekten indtræder i løbet af 1-3 uger.
- Kan medføre sedation.
- Ved ophør af behandling skal denne aftrappes over 1-2 uger.

Dosering af gabapentin under hensyntagen til nyrefunktion:

Creatinin-clearance (ml/min)	Total døgndosis (mg/dg)	Dosering (mg)
> 60	1.200	400 mg x 3
30-60	600	300 mg x 2
15-30	300	300 mg x 1
< 15	150	300 mg hver 2. dag

Der kan undertiden opnås bedre behandlingsresponse ved neurogene smerter, når tricykliske antidepressiva kombineres med antikonvulsiva.

Adjuverende behandling

Nerveblokader

Ved udvalgte smertetilstande kan anvendes perifere og centrale nerveblok.

Clonidin

- Centralt virkende alfa-adrenerg agonist.
- Potenserer effekten af opioider og kan derfor anvendes som adjuvans til opioid behandling.
- Velegnet til behandling af opioid abstinenser.
- Virker antihypertensivt, analgetisk og sederende.
- Bivirkninger i form af mundtørhed, depression og søvnforstyrrelser.
- Kontraindikationer: Alvorlig bradyarytmi som følge af syg sinus knude syndrom, 2. eller 3. grads AV-blok.
- Dosisjustering ved nyreinsufficiens er ikke nødvendig.
- Skal aftrappes gradvist over 2-4 dage for at undgå rebound hypertension.
- Dosis 150 µg x 3 daglig iv. Eventuelt 75 µg x 6 daglig iv ved for kraftig effekt af enkeltdosis.
- Peroral dosering 100 – 200 µg x 2-4 dagligt po.

Lavdosis S-ketamin

- Ketamin en selektiv NMDA receptor antagonist.
- Virker analgetisk i små doser, som ikke har sedativ eller hypnotisk virkning.
- Kun sparsomt undersøgt til kritisk syge patienter.
- Er vist at kunne modulere opioid tolerans og opioid-induceret hyperalgesi[11]

- Kan anvendes sikkert i subanæstetiske doser som adjuvans til opioid - især undersøgt til cancer-relaterede smerter og til postoperativ smertebehandling[12-14].
- Dosering: Bolus dosis 0,1 – 0,5 mg/kg iv efterfulgt af vedligeholdelsesdosis på 0,05 – 0,4 mg/kg/time som iv infusion.
- Virkningen af enkelt dosis indtræder i løbet af 30-40 sekunder og varer op til 10 minutter.
- Eliminationshalveringstiden er 2-3 timer.
- Kan medføre hallucinationer og andre psykologiske bivirkninger, men bivirkningerne er klart dosis afhængige.
- Af øvrige bivirkninger kan nævnes bevægeforstyrrelser, hududslæt, dobbeltsyn, forhøjet intraokulært tryk, nystagmus, arytmier, bradykardi, hypotension, anafylaktisk reaktion.
- Bivirkningerne kan dæmpes ved dosisreduktion og ved indgift af benzodiazepin eller neuroleptika.
- Kombination med sympatomimetika, thyreoideahormoner og vasopressin kan medføre stigning i blodtryk og puls.
- Metaboliseres i leveren. Aktiv metabolit Norketamine.
- Forsigtighed ved hjerteinsufficiens, ubehandlet hypertension, ustabil angina pectoris, sygdomme i centralnervesystemet, psykiske sygdomme, ubehandlet glaucom.

Konklusion

Smerter er hyppigt forekommende blandt kritisk syge patienter indlagt på en intensiv afdeling. En systematisk og omhyggelig evaluering af smerter bør derfor gennemføres minimum en gang dagligt hos alle patienter og derudfra lægges en plan for smertebehandling. Denne skal om muligt tilgodese forskellige smertekvaliteter og omfatte en differentieret behandlingsstrategi. Behandlingen bør omfatte såvel hvilesmerter som procedurerelaterede smerter. Effekten af den iværksatte terapi bør kontrolleres med jævne mellemrum ved anvendelse af et relevant scoringssystem og justeres ved behov afhængig af det terapeutiske respons.

Referencer

1. Pain terms: a list with definitions and notes on usage. Recommended by the IASP Subcommittee on Taxonomy. *Pain* 1979;6:249.
2. Gelinas C. Management of pain in cardiac surgery ICU patients: have we improved over time? *Intensive & critical care nursing : the official journal of the British Association of Critical Care Nurses* 2007;23:298-303.
3. Nelson JE, Meier DE, Litke A et al. The symptom burden of chronic critical illness. *Crit Care Med* 2004;32:1527-34.
4. Puntillo KA, Arai S, Cohen NH et al. Symptoms experienced by intensive care unit patients at high risk of dying. *Crit Care Med* 2010;38:2155-60.
5. Chanques G, Jaber S, Barbotte E et al. Impact of systematic evaluation of pain and agitation in an intensive care unit. *Crit Care Med* 2006;34:1691-9.
6. Ahlers SJ, van Gulik L, van der Veen AM et al. Comparison of different pain scoring systems in critically ill patients in a general ICU. *Crit Care* 2008;12:R15.
7. Gelinas C, Johnston C. Pain assessment in the critically ill ventilated adult: validation of the Critical-Care Pain Observation Tool and physiologic indicators. *The Clinical journal of pain* 2007;23:497-505.
8. Gust R, Pecher S, Gust A et al. Effect of patient-controlled analgesia on pulmonary complications after coronary artery bypass grafting. *Crit Care Med* 1999;27:2218-23.
9. Boldt J, Thaler E, Lehmann A et al. Pain management in cardiac surgery patients: comparison between standard therapy and patient-controlled analgesia regimen. *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia* 1998;12:654-8.

10. Busch C, Jensen N-H, Sjøgren P et al. Praktisk klinisk smertebehandling: Munksgaard Danmark; 2009.
11. Visser E, Schug SA. The role of ketamine in pain management. *Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie* 2006;60:341-8.
12. Subramaniam K, Subramaniam B, Steinbrook RA. Ketamine as adjuvant analgesic to opioids: a quantitative and qualitative systematic review. *Anesthesia and analgesia* 2004;99:482-95, table of contents.
13. Bell RF, Dahl JB, Moore RA et al. Perioperative ketamine for acute postoperative pain. *The Cochrane database of systematic reviews* 2006:CD004603.
14. Bell RF, Eccleston C, Kalso EA. Ketamine as an adjuvant to opioids for cancer pain. *The Cochrane database of systematic reviews* 2012;11:CD003351.

Angst

Definition

Er en tilstand med vedvarende ængstelse og med et autonomt beredskab som respons på reelle og/eller potentielle trusler [1].

Introduktion

Indlæggelse på en intensiv afdeling betyder ofte, at patienten er i en potentielt livstruende tilstand. Dette kan for den enkelte patient i sagens natur føre til bekymring og angst. Denne bekymring og angst kan forstærkes af insufficiet smertebehandling, kvælningssforfømmelse, kontroltab, kommunikationsvanskeligheder, respiratorterapi, forstyrrelser af søvnmønster, isolation, tilstedeværelse af invasive og enterale katetre, infusionsslanger, trachealtube samt monitoreringsalarmer[2, 3].

Beskrivelse

Angst er en subjektiv følelse, som ikke altid er forbundet med objektive fund.

Imidlertid kan angst give de samme symptomer som ses i forbindelse med smerter og delirium. Patienten kan således få vejtrækningsbesvær med nedsat respiratorbehandlings compliance, blodtrykstigning, pulsstigning og svær uro eller aggressiv adfærd/agitation[4]. Angst kan være selvstændigt optrædende; men ses også ofte som ledsage-symptom ved smerter, delirium eller abstinens. Det er vist, at dyspnø er stærkt associeret med angst hos mekanisk ventilerede patienter[5].

Angst er således et komplekst fænomen som kan have alvorlig påvirkning af patientens såvel psykiske som fysiske stabilitet[6].

Strategi

Forebyggelse

At skabe imødekommende, professionelle og rolige omgivelser. Information om sygdom og behandling skal gives under hensyntagen til patientens ønske og behov såvel ved indlæggelsen, som løbende under indlæggelsen.

Behandling

Identifikation og erkendelse af, at en patient er angst eller har udviklet angst uden objektive symptomer kan være vanskelig. Såvel den intuberede, som den ikke intuberede patient kan have svært ved at beskrive denne følelse. Derfor bør den professionelle være specielt opmærksom på tilstanden og vide at angst af patienten også ofte beskrives som frustration, frygt, panik[6].

Det er vigtigt at sikre, at angsten ikke er et ledsage symptom til eksisterende smerter, delirium, abstinens eller dyspnø. Såfremt dette er tilfældet målrettes behandlingen disse tilstande.

Nonfarmakologisk behandling

En nonfarmakologisk tilgang til behandling af angst er altid at fortrække, hvis det er praktisk muligt. Nonfarmakologiske tiltag kan være: Verbalt og fysisk nærvær af personale og familie, etablering af en nonverbal entydig kommunikation (blik, hovedrysten, håndtryk etc.), lejringsændring, musik, højtlesning, rolige omgivelser, bevægeøvelser, massage, mm.[3, 7, 8].

Klinisk psykologisk intervention under den intensive indlæggelse kan i svære tilfælde overvejes, idet dette udover at reducere frekvensen af angst hos den enkelte patient under indlæggelsen også ser ud til at reducere forekomsten af psykiske sekvelae 12 måneder efter udskrivelse fra intensiv afdeling [9].

Farmakologisk behandling

Farmakologisk behandling kan være påkrævet, men nonfarmakologiske tiltag skal altid supplere den farmakologiske behandling.

Patienter, der er i behandling for angst inden indlæggelsen, bør fortsætte denne behandling.

Benzodiazepiner

Har anxiolytisk effekt og er 1. valgspræparat til behandling af angst.

Har endvidere amnestisk, sedativ/hypnotisk, antikonvulsiv og muskelafslappende effekt.

Nogle patienter, især ældre, kan have en paradoks virkning med agitation, trods eskaleret behandling.

Præparater med kort halveringstid anbefales.

Ved behov for længerevarende behandling er peroral administration i fast døgndækkende dosering at foretrække.

I forbindelse med akut behandling kan intravenøs administration af enkelt doser anvendes.

Antipsykotika

I små doser har disse præparater nogen anxiolytisk effekt overfor ikke psykotisk angst.

Konklusion

Angst er en hyppigt forekommende følelse hos den intensivt behandlingskrævende patient.

Tilstanden kan være uden objektive fund, men kan forårsage puls- og blodtrykstigning, svær uro og aggressiv adfærd samt dårlig compliance til given respiratorterapi.

Angst forebygges ved at skabe informative, imødekommende, professionelle og rolige omgivelser.

Behandlingen er primært nonfarmakologisk med tryghedsskabende tiltag som verbalt og fysisk nærvær. Ved akut behandlingsbehov gives benzodiazepin.

I de tilfælde hvor angst optræder som ledsagefænomen til smerter, delirium, abstinenser eller dyspnø, målrettes behandlingen disse tilstande.

Referencer

1. Hansen-Flaschen J. Improving patient tolerance of mechanical ventilation. Challenges ahead. *Critical care clinics* 1994;10:659-71.
2. Kress JP, Hall JB. Sedation in the mechanically ventilated patient. *Crit Care Med* 2006;34:2541-6.
3. Brush DR, Kress JP. Sedation and analgesia for the mechanically ventilated patient. *Clinics in chest medicine* 2009;30:131-41, ix.
4. Pun BT, Dunn J. The sedation of critically ill adults: Part 1: Assessment. The first in a two-part series focuses on assessing sedated patients in the ICU. *The American journal of nursing* 2007;107:40-8; quiz 9.
5. Schmidt M, Demoule A, Polito A et al. Dyspnea in mechanically ventilated critically ill patients. *Crit Care Med* 2011;39:2059-65.
6. Tate JA, Devito Dabbs A, Hoffman LA et al. Anxiety and agitation in mechanically ventilated patients. *Qualitative health research* 2012;22:157-73.
7. Chlan LL, Weinert CR, Heiderscheit A et al. Effects of patient-directed music intervention on anxiety and sedative exposure in critically ill patients receiving mechanical ventilatory support: a randomized clinical trial. *JAMA* 2013;309:2335-44.
8. Pun BT, Dunn J. The sedation of critically ill adults: part 2: management. *The American journal of nursing* 2007;107:40-9; quiz 50.
9. Peris A, Bonizzoli M, Iozzelli D et al. Early intra-intensive care unit psychological intervention promotes recovery from post traumatic stress disorders, anxiety and depression symptoms in critically ill patients. *Critical Care* 2011;15:R41.

Delirium

Definition

Delirium er en tilstand med forstyrret bevidsthed og ændret kognition. Tilstanden udvikles over en kort periode (timer til dage) og varierer oftest over døgnet. Delirium er en fysiologisk konsekvens af en sygdomstilstand[1].

Intensivdelirium er delirium opstået under indlæggelse på intensiv afdeling.

Introduktion

Forekomsten af delirium blandt intensivpatienter er høj. I et dansk studie fandtes 40% af patienterne delirøse[2], incidenser på 50-80% opgives dog ofte[3, 4]. Tilstanden er svær at opdage, især den hypoaktive form, med mindre patienterne screenes systematisk[4].

Delirium hos respiratorbehandlede intensivpatienter er associeret med øget 6-måneders mortalitet, flere dage med respiratorbehandling og længere indlæggelse på intensiv og på sygehuset [3, 5, 6]. Antallet af dage med delirium under indlæggelsen på intensiv har formentlig også betydning: Et studie har vist, at for hver dag patienterne har delirium øges ét-års mortaliteten med 10%[7].

Beskrivelse

Delirium hos intensivpatienter er en bevidsthedsforstyrrelse opstået som følge af svær akut sygdom og ikke en psykiatrisk lidelse som sådan. Delirium bør således betragtes som endnu et organsvigt på linje med f.eks. nyresvigt.

Patienterne har et forstyrret og svingende bevidsthedsniveau med manglende evne til at fastholde og skifte opmærksomheden. Der kan være kognitive forstyrrelser som hukommelsestab, desorientering og taleforstyrrelser og udvikling af en ændret opfattelsesevne som ikke skyldes en allerede eksisterende demens. Søvnforstyrrelser ses hyppigt. Hallucinationer og vrangforestillinger kan være, men behøver ikke være til stede. Tilstanden udvikles over en kort periode (som regel timer til dage) og har en tendens til at variere i løbet af døgnet[1].

Delirium opdeles i en *hyperaktiv*, en *hypoaktiv* og en *blandet* form. Patienter med hyperaktivt delirium er typisk agiterede, rastløse, psykomotorisk hyperaktive og har tendens til selvseponering af tuber, drop mm. De kan være aggressive og emotionelt labile.

Patienter med den *hypoaktive* form er typisk tilbagetrukkede, apatiske, sløve og psykomotorisk hypoaktive. De kan udvise tegn på depression og har forlænget reaktionstid.

I det danske studie havde 12% af patienterne med delirium hyperaktivt delirium, 71% hypoaktivt og 17% blandet delirium[2].

Patogenese

Patogenesen bag delirium er multifaktoriel og kun delvis belyst. Forstyrrelser i forekomsten af flere neurotransmittere har formentlig en betydning.

Talrige studier har beskæftiget sig med disponerende faktorer til udvikling af delirium, men kun få studier omhandler patienter på intensiv[8]. Faktorerne kan deles op i de ikke korrigerbare og de potentielt korrigerbare faktorer. Nedenstående liste er ikke fuldstændig, og faktorerne er ikke i prioriteret rækkefølge[8, 9]:

Ikke korrigerbare faktorer

- Tidligere delirøse episoder
- Alder
- Tobaks- og alkoholforbrug
- Diverse former for misbrug
- Comorbiditet, især allerede tilstedeværende demens

Potentielt korrigerbare faktorer

Faktorer associeret til den akutte sygdom, der har ført til indlæggelse på intensiv afdeling

- Sygdommens sværhedsgrad (APACHE II / SAPS-score)
- Indlæggelsestiden på intensiv
- Medicin, især benzodiazepiner, opioider og steroid, men talrige stoffer er nævnt, se bilag
- Abstinenser
- Infektioner
- Smerter
- Hypoxi, acidose, elektrolytforstyrrelser
- Hæmodynamisk instabilitet
- Patient / respirator samarbejdsvanskeligheder
- Immobilisation
- Stress, frustrationer
- Manglende søvn
- Høre- og synsnedsettelse

Faktorer associeret til omgivelserne

- Uro, alarmer
- Manglende dagslys
- Manglende mulighed for søvn

Diagnose

En psykiatrisk vurdering og diagnostisering af delirium hos intensivpatienter er oftest ikke muligt eller praktisk, specielt ikke ved intuberede patienter, der ikke kan kommunikere verbalt.

CAM-ICU er en test udviklet til brug for ikke-psykiatrisk uddannet personale til screening for og diagnostisering af delirium hos intuberede patienter[10-12]. Både sensitivitet og specificitet er høj, henholdsvis omkring 90 og 100%. Testen kan udføres på et par minutter. CAM-ICU er ikke valideret hos patienter med akutte hjerneskader (traumer, SAH, apopleksi osv.).

Der er endnu ingen studier, der viser, at dødeligheden nedsættes ved screening for og behandling af delirium. Et enkelt studie har dog vist, at systematisk screening for delirium medførte, at flere patienter blev behandlet med haloperidol, men i mindre doser og i kortere tid[13], tydende på, at man ved screening og tidlig behandling måske kan mildne og afkorte de delirøse episoder.

Strategi

Forebyggelse

Hos ældre medicinske patienter og hos patienter med hoftefraktur har en målrettet indsats for at fjerne / mindske de disponerende faktorer til udvikling af delirium nedsat hyppigheden af delirium, men formentlig ikke sværhedsgraden og recidivfrekvensen[14, 15].

Der er kun sparsom viden om forebyggelse af delirium blandt intensivpatienter. Et studie har dog vist, at tidlig, aktiv fysio- og ergoterapi i forbindelse med daglig vækning af respiratorpatienter, reducerer antallet af dage med delirium[16].

Profylaktisk behandling med haloperidol eller ziprasidon (2. generations antipsykotikum) nedsætter formentlig ikke varigheden af delirium blandt respiratorpatienter[17]. Studiet var dog ikke designet til at afgøre, om antipsykotika er effektive eller ej.

Behandling

Evidensbaseret viden om behandling, såvel non-farmakologisk som farmakologisk, af delirium hos intensivpatienter er yderst sparsom[18]. Lidt forenklet, men heller ikke helt forkert, kan man sige, at behandlingen af delirium er at gøre patienterne raske, seponere al medicin og udskrive dem fra intensiv. Behandlingen skal således rettes mod den sygdom, der har ført til indlæggelse på intensiv afdeling, de komplikationer, der måtte tilståde f.eks. en ny septisk episode og de korrigerbare risikofaktorer patienten måtte have, f.eks. smerter eller abstinenser.

Man må gøre sig klart, at såvel non-farmakologisk som farmakologisk behandling af delirium er ren symptombehandling. Målet for behandlingen er som følge heraf ikke nødvendigvis at gøre patienterne deliriumfrie, hvilket meget ofte ikke er muligt, så længe de er på intensiv, men patienterne skal lindres og de skal bringes i en tilstand, hvor de kan modtage intensiv pleje og behandling.

Non-farmakologisk behandling

Den non-farmakologiske behandling af delirium sigter mod at mindske og om muligt eliminere de disponerende faktorer[9, 18].

Man bør forsøge at:

- Mobilisere tidligt
- Optimere syn og hørelse
- Kommunike med kort tidshorisont (få minutter) og med konkret indhold
- Hyppigt orientere om tid og sted
- Reducere stimuli fra alarmer, TV og personale
- En døgnrytmeplan er ofte en fordel, se dog næste punkt
- Forsøge at sikre patienten en god søvn. Man kan forsøge at *forebygge* delirium ved at fastholde en døgnrytme (vågen om dagen, sove om natten), men er patienten først blevet delirøs, bør man kun af uopsættelige årsager vække patienten, når han sover.
- Nærvær og beroligelse, evt fast vagt.

Farmakologisk behandling

Antipsykotika fremkalder en såkaldt specifik dæmpning, dvs, at patienten bliver indifferent over for ydre stresspåvirkninger og indre ubehagelige impulser uden nødvendigvis at blive sederet. Det antages, at denne symptomdæmpning er medvirkende til den antipsykotiske virkning. Samtidig vil der ofte også indtræde en dæmpning af emotionalitet og af spontan aktivitet og initiativ. Den maksimale antipsykotiske virkning indtræder hyppigt først efter ugers behandling.

Traditionelt har haloperidol været første valg, og er det stadig mange steder, ved farmakologisk behandling af delirium hos intensivpatienten. Der er kun ganske få randomiserede, placebokontrollerede, dobbeltblindede studier, der har undersøgt haloperidols effekt på forebyggelse og behandling af delirium hos indlagte patienter incl. intensivpatienter. Studierne er små og de fleste af lav kvalitet. Samlet set er der ikke evidens for brug af haloperidol hos delirøse patienter[19], og stoffet indgår da heller ikke i de nyeste amerikanske rekommandationer, der udkom i 2013[20]. De senere år har talrige studier undersøgt effekten af 2. generations antipsykotika på delirium (olanzapin, risperidon og quetiapin). Der er dog præcis de samme problemer som for haloperidol: Kun ganske få studier er placebokontrollerede, i langt de fleste studier sammenlignes effekten af stofferne med haloperidol, så igen må det konkluderes, at der ikke er evidens for behandlingen[21, 22].

På den anden side er der heller ikke evidens for, at stofferne *ikke* virker, det må derfor i den enkelte situation være et lægeligt skøn, om farmakologisk behandling skal forsøges.

De to stoffer, der er størst erfaring med til behandling af delirium hos intensivpatienter (hyperaktivt og blandet delirium) er haloperidol og olanzapin. Et studie har vist samme effekt af de to stoffer, men de patienter, der fik olanzapin, havde ingen bivirkninger, hvorimod lette ekstrapyramidale

bivirkninger sås i haloperidolgruppen[23]. To andre 2.-generations antipsykotika, risperidon og quantiapin, bliver også brugt, men beskrives ikke yderligere her.

Olanzapin

- 2. generations antipsykotikum med nogen sedativ effekt, ringe antikolinerg effekt og færre ekstrapyramidale bivirkninger end haloperidol.
- Kan administreres po / i sonde (smelttabletter, opløses let og kan gives i tynde sonder). Findes også som inj. væske til intramuskulær brug, men erfaring hermed hos intensivpatienter savnes.
- Forsigtighed bør udvises hos ældre og hos patienter med nedsat leverfunktion.

Haloperidol

- 1. generations lavdosis-antipsykotikum med ringe sedativ og antikolinerg effekt (dosisafhængigt).
- Kan administreres po eller iv. Størst erfaring haves med iv-administration hos intensivpatienter på baggrund af et studie fra 1987, der viste færre ekstrapyramidale bivirkninger, når stoffet blev givet iv frem for po[24]. Kun få patienter indgik i dette studie, men i de fleste senere studier er haloperidol givet iv.
- Elektrolytforstyrrelser bør korrigeres før behandling med haloperidol påbegyndes.
- QTc-forlængelse kan ses, torsades de pointes ses yderst sjældent[25]. Der bør især udvises forsigtighed ved samtidig behandling med andre stoffer, der kan give QTc-forlængelse, f.eks. erythromycin og metadon. Ekg bør foreligge før behandling påbegyndes.
- Forsigtighed bør også udvises hos ældre og hos patienter med leverinsufficiens.
- For hurtig intravenøs indgift kan give hypotension og bradycardi. Doser over 5-10 mg kan med fordel oplandes i 100 ml NaCl og gives over ½ time for at nedsætte risikoen for dette.

Den farmakologiske behandling af delirium afhænger af, om patienten har hypoaktivt, hyperaktivt eller blandet delirium.

Behandling af hypoaktivt delirium

- Behandling synes især at være indiceret, hvis patienten er forpint af den delirøse tilstand eller hvis tilstanden forhindrer behandling, f.eks. respiratoraftrapning.
- Evidensen for farmakologisk behandling af hypoaktivt delirium hos intensive patienter er, om muligt, mindre end for hyperaktivt og blandet delirium[9, 18, 26].
- Olanzapin kan forsøges, især hvis angst og søvnproblemer er fremherskende. Der gives tbl. olanzapin 5 mg til natten, dosis kan øges til 20 mg x 1.
- Lavdosis haloperidol kan forsøges: Inj. haloperidol 2-5 mg iv til natten, evt med øgning til 2-5 mg x 2-3.

Behandling af hyperaktivt- og blandet delirium

Mange patienter har god effekt af mindre doser antipsykotika, eksempelvis

- *Olanzapin*: Tbl olanzapin 5 mg til natten, der ved behov kan øges til 20 mg x 1.
- *Haloperidol* (27,28): 1,25 – 5 mg op til 3 gange dagligt iv.

Behandlingsresistent hyperaktivt delirium

Hos få patienter er ovennævnte behandling ikke tilstrækkelig effektiv. I disse ofte svære tilfælde med voldsom agitation kan det være nødvendigt i en kortere periode at anvende større doser haloperidol.

Sideløbende med medikamentel behandling bør en grundig udredning for udløsende faktorer (infektioner, elektrolytforstyrrelser, delirium udløsende lægemidler mv) iværksættes. Man skal være opmærksom på, at antipsykotika i sjældne tilfælde kan være medvirkende årsag.

- *Initialbehandling:* Haloperidol ½ - 5 mg iv (afhængig af patientens alder og graden af agitation). Ved manglende effekt fordobles dosis efter 20-30 minutter, indtil patienten er rolig/ikke delirøs.
- Der foreligger ikke evidens for maksimal tilladelig dosis, men meget høje doser op til 500 mg er beskrevet [27, 28]. Til sammenligning er maksimal dosis ved behandling af akutte psykoser kun op til 20 mg dagligt (Promedicin.DK).
- Hvis patienten fortsat er svært agiteret efter startdosis på omkring 50 mg, må det overvejes, om den ønskede effekt kan opnås ved denne behandling uden svære bivirkninger. I stedet kan suppleres med benzodiazepin i refrakte doser til patienten er rolig.
- *Vedligeholdelsesbehandling:* Den samlede startdosis haloperidol gives herefter dagligt fordelt på 4 doser.
- Vedligeholdelsesbehandling påbegyndes 4 timer efter afslutning af initialbehandling.
- Når patienten er rolig/uden delirium startes aftrapning over ca. 1 uge.
- Har behandlingen ingen effekt, bør den seponeres umiddelbart.
- Ved højdosis behandling (>20 mg i døgnet) tages dagligt EKG til vurdering af QT interval.
- Behandlingen seponeres ved svære ekstrapyramidale bivirkninger.
- *Sedering:* Som sidste udvej til at kontrollere den svært agiterede patient, kan sedation komme på tale. I sådanne tilfælde er det måske en fordel at anvende dexmedetomidin frem for midazolam, evidensen herfor er dog meget sparsom[20].
- Når patienten udskrives bør det sikres, at der foreligger plan for aftrapning af medikamentel behandling af delirium.
- Hvis patienten udskrives med serenase, bør der foreligge et nyt EKG for at sikre, at patienten ikke har QTc-forlængelse.

Konklusion

Delirium hos intensivpatienter er en bevidsthedsforstyrrelse opstået som følge af svær akut sygdom. Tilstanden ses hos op mod 50-80% af patienterne på en intensiv afdeling. Delirium opdeles i en hypoaktiv (hyppigst), en hyperaktiv og en blandet form. Især den hypoaktive og den blandede form er svær at opdage med mindre patienterne screenes systematisk, hvorfor dette anbefales.

Delirium hos respiratorbehandlede intensivpatienter er associeret med øget 6-måneders mortalitet, flere dage med respiratorbehandling og længere indlæggelse på intensiv op på sygehuset.

CAM-ICU er en test, der på få minutter kan screene for delirium. Både sensitivitet og specificitet er høj, henholdsvis omkring 90 og 100%.

Viden om forebyggelse og behandling, såvel non-farmakologisk som farmakologisk, af delirium hos intensivpatienter er yderst sparsom. Ingen studier viser endnu, at dødeligheden nedsættes ved screening for og behandling af delirium. Et enkelt studie tyder dog på at systematisk screening for delirium og tidlig behandling heraf, måske kan mildne og afkorte de delirøse episoder. Den endelige behandling rettes mod den sygdom, der har ført til indlæggelse på intensiv afdeling, evt komplikationer f.eks. nye septiske episoder og de korrigerbare risikofaktorer patienten måtte have, f.eks. underliggende abstinenser. Målet for behandlingen er ikke nødvendigvis at gøre patienterne deliriumfrie, hvilket meget ofte ikke er muligt, så længe de er på intensiv, men patienterne skal lindres, og de skal bringes i en tilstand, hvor de kan modtage intensiv pleje og behandling.

Forebyggelse og nonfarmakologisk behandling af delirium sigter mod at minimere eller fjerne de potentielt korrigerbare faktorer, der disponerer til udvikling og vedligeholdelse af delirium.

Traditionelt har haloperidol, og i de senere år 2. generations antipsykotika som olanzapin, være brugt til behandling af delirium. Der er dog ingen evidens for effekten af denne behandling. I den enkelte situation må det derfor være en lægelig vurdering, om og hvordan disse stoffer skal bruges.

Referencer

1. Association AP, Association AP, DSM-IV TFO. Diagnostic and statistical manual of mental disorders DSM-IV-TR. 4th ed., text revision ed. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2000.
2. Svenningsen H, Tonnesen E. [Incidence of intensive care unit delirium]. Ugeskrift for læger 2009;171:3600-4. Deliriumincidens på tre danske intensivafsnit.
3. Ely EW, Gautam S, Margolin R et al. The impact of delirium in the intensive care unit on hospital length of stay. Intensive Care Med. 2001;27:1892-900.
4. Spronk PE, Riekerk B, Hofhuis J et al. Occurrence of delirium is severely underestimated in the ICU during daily care. Intensive care medicine 2009;35:1276-80.
5. Ely EW, Shintani A, Truman B et al. Delirium as a predictor of mortality in mechanically ventilated patients in the intensive care unit. JAMA 2004;291:1753-62.
6. Lat I, McMillian W, Taylor S et al. The impact of delirium on clinical outcomes in mechanically ventilated surgical and trauma patients. Crit Care Med 2009;37:1898-905.
7. Pisani MA, Kong SY, Kasl SV et al. Days of delirium are associated with 1-year mortality in an older intensive care unit population. American journal of respiratory and critical care medicine 2009;180:1092-7.
8. Van Rompaey B, Elseviers MM, Schuurmans MJ et al. Risk factors for delirium in intensive care patients: a prospective cohort study. Crit Care 2009;13:R77.
9. Borthwick M, Association UKCP. Detection, prevention and treatment of delirium in critically ill patients: United Kingdom Clinical Pharmacy association; 2006.
10. Ely EW, Margolin R, Francis J et al. Evaluation of delirium in critically ill patients: validation of the Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU). Crit Care Med. 2001;29:1370-9.
11. Ely EW, Inouye SK, Bernard GR et al. Delirium in mechanically ventilated patients: validity and reliability of the confusion assessment method for the intensive care unit (CAM-ICU). JAMA 2001;286:2703-10.
12. Guenther U, Popp J, Koecher L et al. Validity and reliability of the CAM-ICU Flowsheet to diagnose delirium in surgical ICU patients. Journal of critical care 2010;25:144-51.
13. van den Boogaard M, Pickkers P, van der Hoeven H et al. Implementation of a delirium assessment tool in the ICU can influence haloperidol use. Crit Care 2009;13:R131.
14. Inouye SK, Bogardus ST, Jr., Charpentier PA et al. A multicomponent intervention to prevent delirium in hospitalized older patients. N.Engl.J.Med. 1999;340:669-76.
15. Marcantonio ER, Flacker JM, Wright RJ et al. Reducing delirium after hip fracture: a randomized trial. Journal of the American Geriatrics Society 2001;49:516-22.
16. Schweickert WD, Pohlman MC, Pohlman AS et al. Early physical and occupational therapy in mechanically ventilated, critically ill patients: a randomised controlled trial. Lancet 2009;373:1874-82.
17. Girard TD, Pandharipande PP, Carson SS et al. Feasibility, efficacy, and safety of antipsychotics for intensive care unit delirium: the MIND randomized, placebo-controlled trial. Crit Care Med 2010;38:428-37.
18. Skrobik Y. Delirium prevention and treatment. Critical care clinics 2009;25:585-91, x.
19. Devlin JW, Al-Qadheh NS, Skrobik Y. Pharmacologic prevention and treatment of delirium in critically ill and non-critically ill hospitalised patients: a review of data from prospective, randomised studies. Best practice & research. Clinical anaesthesiology 2012;26:289-309.
20. Barr J, Fraser GL, Puntillo K et al. Clinical practice guidelines for the management of pain, agitation, and delirium in adult patients in the intensive care unit. Crit Care Med 2013;41:263-306.

21. Lonergan E, Britton AM, Luxenberg J et al. Antipsychotics for delirium. The Cochrane database of systematic reviews 2007:CD005594.
22. Andersen CU, Høimark L, Dabrowski K et al. Sparsom evidens for antipsykotika til behandling af organisk delirium. Ugeskr Læger 2013;176:V11130658.
23. Skrobik YK, Bergeron N, Dumont M et al. Olanzapine vs haloperidol: treating delirium in a critical care setting. Intensive care medicine 2004;30:444-9.
24. Menza MA, Murray GB, Holmes VF et al. Decreased extrapyramidal symptoms with intravenous haloperidol. The Journal of clinical psychiatry 1987;48:278-80.
25. Hunt N, Stern TA. The association between intravenous haloperidol and Torsades de Pointes. Three cases and a literature review. Psychosomatics 1995;36:541-9.
26. Jacobi J, Fraser GL, Coursin DB et al. Clinical practice guidelines for the sustained use of sedatives and analgesics in the critically ill adult. Crit Care Med. 2002;30:119-41.
27. Tesar GE, Murray GB, Cassem NH. Use of high-dose intravenous haloperidol in the treatment of agitated cardiac patients. Journal of clinical psychopharmacology 1985;5:344-7.
28. Tesar GE, Stern TA. Analytic Reviews : Rapid Tranquilization of the Agitated Intensive Care Unit Patient. Journal of Intensive Care Medicine 1988;3:195-201.

Dyspnø

Definition

Dyspnø defineres som en subjektiv fornemmelse af ubehag/anstregelse ved vejtrækning, lufthunger eller kvælning[1, 2]. Det er et komplekst symptom, som oftest forekommer hos patienter med respiratoriske problemer, men kan også persistere, genopstå eller forværres ved mekanisk ventilation[3].

Introduktion

Trods det faktum at dyspnø er et hyppigt forekommende og svært belastende symptom hos kritisk syge patienter og kan have lige så mange psykiske og kliniske konsekvenser som smerte, monitoreres forekomsten ikke regelmæssigt på intensive afdelinger[4].

Dyspnø kan optræde trods objektivt upåfaldende respirationsmønstre og er lige så hyppigt forekommende hos respiratorbehandlede som ikke respiratorbehandlede patienter[4].

Kompleksiteten af symptomet kan blandt andet forklares ved, at dyspnø afledes af interaktioner mellem multiple fysiologiske, psykologiske, sociale og miljø bestemte faktorer[2, 5], men dyspnø har oftest organisk oprindelse. Fornemmelsen er uafhængigt associeret med angst[3, 6] og den oftest følgende panik/agitation kan vanskeliggøre patientens accept af nødvendig terapi, herunder respiratorbehandling. Behandlingen bør rettes mod udløsende årsager, men kan ved utilstrækkelig effekt heraf nødvendiggøre sedation.

Beskrivelse

Symptomer

Identifikation må, på basis af dyspnøens subjektive karakter, primært bero på en opfordret eller spontan selvrapporing.

Kan objektivt være ledsaget af takypnø, overfladisk vejtrækning, øget svedtendens, takykardi, og/eller brug af accessoriske respirationsmuskler med udvikling af hypoksæmi og/eller hyperkapni. Dyspnø kan forekomme trods en acceptabel blodgasanalyse [2] også hos den respiratorbehandlede patient[7].

Årsager

- *Respiratoriske*: Bronkospasme, pneumothorax, infektion, luftvejsobstruktion (ødem, sekret, aspiration, fremmedlegeme), lungeemboli og atelektase.
- *Non respiratoriske*: Akut myokardie infarkt, akut blødning/anæmi/hypovolæmi, hjertesvigt, hjertetamponade, feber/sepsis, acidose[2].
Angst og smerte er årsags fænomener, men kan også være et resultat af dyspnø[3, 6].
- *Ikke-optimal respiratorindstilling*[7]. Skal overvejes, hvis patienten angiver dyspnø også selvom patienten umiddelbart har respirationsbevægelser synkront med respiratoren og en normal syre-base status[8]. Udover ukoordinerede thorax-abdominal bevægelser, kan tegn på respirator-patient asynkroni være angst, agitation, takypnø, brug af accessoriske respirationsmuskler, takykardi, hypotension og arytmier.

Strategi

Forebyggelse

- Sikre at patienten er rolig og tryk (smertefri, angstfri, velinformeret og accepterer behandling). Når patienter oplever dyspnø på intensiv afdeling, kan de generelt miste tillid til behandlingen[4].
- SuffICIENT ilttilbud og kuldioxid udluftning herunder optimal respiratorindstilling og optimering af hæmodynamik.
- Hyppig kontrol af syre-base status.
- Sedation ved kritisk hypoxæmi/hyperkapni.

Behandling

- Rutinemæssig monitorering af patienten, således at vejtrækningsbesvær erkendes og behandles så tidligt som muligt.

Nonfarmakologisk behandling

Følgende undersøgelser kan anvendes til vurdering af årsagen[1]:

- Inspektion af thorax-/abdominal bevægelser, lungestetoskopi, respirationsfrekvens, BT.
- Blodgas analyse, pulsoxymetri, end-tidal CO₂.
- Respirator-værdier: Tidalvolumen, compliance, evt. forekomst af auto-PEEP, luftvejstryk.
- Rtg. af thorax, endoskopi af øvre luftveje, ultralyd af thorax, EKG.

Terapien rettes mod udløsende årsager, som søges korrigeret

- Ved luftvejsproblemer overvejes trachealsugning, BAL, korrektion af tubeplacering.
- Drænage af evt. pneumothorax eller pleural ansamling.
- Optimering af respiratorindstillinger. En undersøgelse har vist, at 35% af patienter med dyspnø responderede på ændrede respiratorindstillinger og den intervention, som hyppigst lettede patientens dyspnø var øgning i inspiratorisk flow[3].
- Hos trakeotomerede patienter som habituelt er mundrespirerende, kan dyspnø eventuelt afhjælpes ved 1-3 liters ilttilskud per os.

Farmakologisk behandling

- Opioider. Kan foruden analgetisk effekt også have en lindrende effekt på lufthunger.
- Bronkodilaterende medikaminae ved bronkospasmer.
- Anxiolytica

Såfremt disse tiltag ikke bedrer tilstanden, kan patienten kortvarigt sederes.

Konklusion

Dyspnø er en subjektiv oplevelse af lufthunger, som kan forekomme såvel hos den uintuberede som hos den respiratorbehandlede patient. Dyspnø kan optræde trods objektivt ukompliceret vejtrækning og normal blodgasanalyse. Dyspnø er stærkt associeret med angst og smerter og bør monitoreres samtidigt. Kan inkludere symptomer som agitation, panik, takypnø, brug af accessoriske respirationsmuskler, takykardi, hypotension og arytmier. Hos den respiratorbehandlede patient kan ukoordinerede thorax- og abdominal bevægelser ses i forbindelse med dyspnø.

Forebygges ved information af patienten, analgesi, tryghedsskabende foranstaltninger samt observation og monitorering af såvel respiration, cirkulation som respiratorindstilling. Behandlingen rettes om muligt mod den udløsende årsag.

Referencer

1. Hansen-Flaschen J. Improving patient tolerance of mechanical ventilation. Challenges ahead. Critical care clinics 1994;10:659-71.
2. Dyspnea. Mechanisms, assessment, and management: a consensus statement. American Thoracic Society. American journal of respiratory and critical care medicine 1999;159:321-40.
3. Schmidt M, Demoule A, Polito A et al. Dyspnea in mechanically ventilated critically ill patients. Crit Care Med 2011;39:2059-65.
4. Puntillo KA, Arai S, Cohen NH et al. Symptoms experienced by intensive care unit patients at high risk of dying. Crit Care Med 2010;38:2155-60.
5. Parshall MB, Schwartzstein RM, Adams L et al. An official American Thoracic Society statement: update on the mechanisms, assessment, and management of dyspnea. American journal of respiratory and critical care medicine 2012;185:435-52.

6. Schmidt M, Banzett RB, Raux M et al. Unrecognized suffering in the ICU: addressing dyspnea in mechanically ventilated patients. *Intensive Care Med* 2014;40:1-10.
7. Keith RL, Pierson DJ. Complications of mechanical ventilation. A bedside approach. *Clinics in chest medicine* 1996;17:439-51.
8. Tobin MJ. What should a clinician do when a patient "fights the ventilator"? *Respir Care* 1991;36:395-406.

Abstinensstilstande

Definition

Abstinens betyder afholdenhed og abstinenssymptomer optræder efter en reduktion af eller ophør af anvendelse/indtagelse af et stof, som forud for dette har været anvendt regelmæssigt. Abstinenssymptomer er resultatet af fysisk afhængighed.

Introduktion

Abstinenssymptomer, der undertiden kan være livstruende, optræder ikke sjældent blandt kritisk syge patienter som følge af alkoholoverforbrug. Tilbageholdenhed med rutinemæssig anvendelse af sedativa må forventes at medføre et øget behov for behandling af alkoholabstinenser. Derudover ses abstinenssymptomer jævnligt som følge af anvendelse af opioid og/eller benzodiazepin forud for indlæggelsen eller i forbindelse med længerevarende indgift af disse stoffer under indlæggelsen. Nikotin er ligeledes fysisk afhængigheds skabende og kan medføre ufarlige abstinenssymptomer ved ophør.

Symptomerne afhænger til dels af det anvendte stof, men er som hovedregel relativt ukarakteristiske. Efter indgift/anvendelse af stoffer med kort halveringstid (alkohol og visse opioider) ses abstinens-symptomerne kort tid efter afbrydelse af indgiften, mens der kan gå dage efter seponering af stoffer med lang halveringstid. Forsinket clearance af det aktive stof/aktive metabolitter og dermed senere udvikling af abstinens-symptomer kan ses ved påvirket nyre- og lever funktion.

Oplysninger om afhængighedsskabende forbrug/misbrug bør om muligt søges tilvejebragt ved indlæggelse på intensiv afdeling. Patienter med risiko for udvikling af abstinenser skal observeres omhyggeligt for udvikling af abstinenssymptomer. Derudover bør patienter, der har været behandlet længere tid under indlæggelsen med analgetika/sedativa, monitoreres nøje efter ophør af eller reduktion af disse.

Alkohol-abstinenser

Definition

Alkoholabstinenstilstand er et symptomkompleks, der opstår hos alkoholafhængige individer efter nedgang i eller ophør af et forudgående stort forbrug af alkohol. De udløses i forbindelse med et fald i koncentrationen af alkohol i CNS og kan derfor ses, selvom patienten stadig har alkohol i kroppen, fx visende sig ved høj alkoholpromille målt ved alkoholmeter test[1].

Symptomer

Typisk udvikles de første abstinenssymptomer inden for de første 6-24 timer efter sidste alkoholindtagelse og varer i de fleste tilfælde 1-3 døgn. Skulle der optræde abstinenslignende symptomer senere i forløbet, bør andre årsager til symptomerne søges.

Fysiske symptomer

Tremor, sved, rastløshed, søvnløshed, koncentrationsbesvær, psykomotorisk uro, kvalme, opkastninger, påskyndet puls og evt. let blodtryksforhøjelse og let temperaturforhøjelse.

Psykiske symptomer

Tristhed, indre psykisk uro, synshallucinationer og konfusion.

Delirium Tremens

Er resultatet af ingen behandling eller underbehandling af en alkoholabstinenstilstand og er den mest alvorlige manifestation af alkohol abstinens. Udvikles typisk 3-5 døgn efter sidste alkoholindtagelse, men der kan gå helt op til en uge.

Tilstanden er karakteriseret ved

- fluktuerende forstyrrelser af bevidsthedsniveau og opmærksomhed,
- kognitive forstyrrelser, inkl. desorientering,
- psykomotorisk uro, forstyrret søvn-vågen rytme,
- forværring af autonome funktioner (eks. svedtendens, kvalme, tremor)
- forværring af de psykologiske symptomer, inkl. angst.

Klinisk ligner delirium tremens øvrige delirøse tilstande, men karakteristisk er de udtalte autonome forstyrrelser og visuelle hallucinationer ofte i form af diminutive dyrevisioner.

Ubehandlet er delirium tremens livstruende med en dødelighed på op til 20%, mens sufficient behandlede tilfælde har en dødelighed på cirka 1%[2].

Alkoholabstinens kramper

Optræder hyppigst indenfor 48 timer efter ophør af alkohol indtagelse. Der ses ofte samtidig symptomer på alkoholabstinenstilstand. Risikofaktorer for udvikling er en anamnese med tidligere abstinenskræmpes, stort alkoholforbrug og mange tidligere afrusninger. Kræmpes kan også ses ved akut alkoholintoxikation. Det er derudover vigtigt at være opmærksom på, at alkohol afhængige personer har en øget forekomst af hovedtraumer, som kan være årsag til kræmpes. Ved mindste mistanke bør der foretages CT af cerebrum[2].

Klinisk klassifikation

Grad 1 (Simpel abstinenstilstand). Patienten er præget af sved, tremor, indre uro, søvnløshed, påskyndet puls og evt. let blodtryksforhøjelse og *let* temperaturforhøjelse.

Grad 2 (Truende delirium). Symptomer som ved grad 1, samt hallucinationer på syn eller hørelse eller begge dele.

Grad 3 (Delirium tremens). Symptomer som ved grad 2, samt bevidsthedspåvirkning ofte i form af desorientering.

Behandling

- Barbiturater og benzodiazepiner har formentlig en ligeværdig effekt i relation til behandling af abstinenssymptomer, men effekten af benzodiazepiner er betydeligt bedre undersøgt end virkningen af barbiturater. Benzodiazepiner har flere fordele, især i form af færre bivirkninger og risici, ligesom der findes en specifik antidot i tilfælde af forgiftning. Benzodiazepiner bør derfor være førstevalgspræparat. Det er hensigtsmæssigt at vælge et benzodiazepin med så lille misbrugspotentiale som muligt og en lang halveringstid, som f. eks chlordiazepoxid[3].
- Barbiturater kan være effektive hos patienter, der er upåvirkelige af behandling med benzodiazepiner[3].
- Clonidin synes også at have effekt på abstinenssymptomer, men der er ikke dokumentation for en forebyggende effekt på delir eller abstinenskrampe[2].
- Propofol som kontinuerlig infusion kan anvendes, men effekten er mindre veldokumenteret.
- Anvendelse af standardiserede behandlingsprotokoller er vist at reducere benzodiazepin behovet[4] og aggressiv titrering af benzodiazepin og barbiturat kan reducere behovet for mekanisk ventilation hos patienter indlagt på intensiv afdeling alene på baggrund af alkoholabstinenser[5].
- Varigheden af indlæggelse på intensiv afdeling kan ligeledes reduceres ved implementering af symptom vejledt behandling[6].

Anvendte medikamenter og behandlingsstrategi[1-3, 7, 8]

Peroral behandling

- Tabl. Chlordiazepoxid (Klopoxid^R, Risolid^R) eller
- Tabl. Phenobarbital (Fenemal^R).

Intravenøs behandling

- Inj. Diazepam eller
- Inj. Phenobarbital (Fenemal^R)
- Inf. Propofol som kontinuerlig infusion (kræver ofte intubation)

Abstinensscore

- Ved behandling af patienter med alkohol abstinenssymptomer kan det være hensigtsmæssigt, at anvende en abstinensscore til vurdering af tilstanden og effekt af behandlingen (se bilag).
- Ved en abstinensscore på 2 eller derover påbegyndes behandling.
- Patienten scores som udgangspunkt 1 gang i timen. Ved score 6 eller derover scores hver ½ time.

Behandlingsstrategi

- Startdosis ved score 2 eller derover
 - Tabl. chlordiazepoxid (Klopoxid^R, Risolid^R) 50 – 100 mg per os per dosering.
 - Hvis patienten har svære abstinenssymptomer begyndes med 200 mg per os, eller
 - Phenobarbital (Fenemal^R) 100 – 200 mg per os per dosering.
- Vedligeholdelsesbehandling
 - Ved score 2-6 gives Tabl. Chlordiazepoxid 100 mg hver 2. time.
 - Ved score > 6 gives tabl. chlordiazepoxid 100 mg hver time
- Svære abstinensstilstande/delirium tremens
 - Inj Diazepam iv i refrakte doser 10-20 mg per minut, som gentages til søvn opnås. Patienten skal sove dybt og ikke vågne ved lette stimuli.

- Ved indgift > 1000 mg diazepam uden søvn opnås, skal overvejes præparatskift.
- Alkoholabstinenskramper
 - Behandles som udgangspunkt med benzodiazepin.
 - Kan ved manglende effekt suppleres med carbamazepin 200 – (400) mg x 3 dagl.

Chlordiazepoxid og diazepam metaboliseres i leveren til aktive metabolitter, hvorfor dosering bør justeres, når terapeutisk effekt er opnået hos patienter med betydende leverpåvirkning[8].

Patienten bør skærmes mod uvedkommende sanseindtryk.

Abstinensbehandling kan forventes afsluttet i løbet af 3-4 døgn.

Adjuverende behandling

B-vitamin behandling

Grad 1 (Simpel abstinensstilstand).

Alle påbegynder behandling med

- Inj. B-combin Forte 2 ml iv og
- Inj. Thiamin 400 mg iv.

Når der er sikker absorption fra mave-tarm kanalen, kan der skiftes til peroral behandling i form af

- Tabl. Thiamin 300 mg x 1 daglig i 14 dage og
- Tabl. B-combin Forte 1 tabl. x 3 daglig i 14 dage.

Grad 2 og 3 (Truende delirium og Delirium tremens):

- Inj. Thiamin 400 mg x 3 iv dagligt i 5 dage og
- B-combin Forte 2 ml iv i 5 dage.

Herefter peroral behandling som ovenfor nævnt.

Understøttende behandling

Rehydrering og korrektion af evt. elektrolytdeficit efter almindelige principper. Husk at give Thiamin inden indgift af glukose.

Konklusion

Alkoholabstinenser optræder tidligt efter et fald i alkoholpromillen og er en potentielt livstruende tilstand, der skal behandles med benzodiazepin, barbiturat eller propofol. Abstinensbehandlingen er som oftest kortvarig og kan forventes afsluttet i løbet af 3-4 døgn.

Tilstanden monitoreres ved hjælp af et alkohol abstinens scoringsskema.

Bilag

Alkohol abstinens scorings-skema

Opioid-abstinenser

Opioidabstinenser er forbundet med udtalt subjektivt ubehag, men er almindeligvis ufarlige hos i øvrigt somatisk raske personer. Der ses ingen krampeanfald eller udvikling af psykotiske symptomer, som det kan ses ved alkohol- og benzodiazepinabstinenser.

Patienter behandlet med højdosis opioid gennem længere tid kan udvikle fysisk afhængighed og dermed abstinenssymptomer ved brat seponering[9]. Risiko for abstinensudvikling er associeret med dosis og varighed af behandling. Størst risiko for udvikling af abstinenser ses efter indgift af opioid i mere end 7 dage eller ved døgndosis fentanyl > 5 mg/dag[10].

Symptomer

Indre uro, dilaterede pupiller, rastløshed, irritabilitet, øget følsomhed for smerter, kramper, muskelsmerter, angst, gaben, smasken, tåre- og næseflåd, svedudbrud, gåsehud, kulderystelser, mavekramper, opkastninger, diarre, påskyndet hjerteaktion, feber, BT-stigning og tachypnoe.

Behandlingsstrategi

Der findes ingen klinisk kontrollerede undersøgelser til belysning af valget af behandlingsstrategi, ligesom der ikke er konsensus for den bedste strategi.

Patienter med kroniske smerter i langtidsbehandling med opioid

Denne patientgruppe bør som hovedregel fortsætte den igangværende behandling. Hvis det ikke er muligt at fortsætte behandlingen med opioid (f.eks. depotformulering), skal der gives et andet opioid i ekvivalensdoser for at undgå abstinens udvikling.

Forebyggelse af abstinenser efter kortvarig opioid behandling hos tidligere opioid-naive patienter

Ved behandling med kontinuerlig højdosis opioidinfusion i mindre end 7 dage aftrappes infusionen ved en reduktion af dosis med 10-15 % hver 6.-8. time.

Forebyggelse af abstinenser efter langvarig opioid behandling hos opioid-naive patienter

Ved behandling med kontinuerlig højdosis opioidinfusion i mere end 7 dage kan det være hensigtsmæssigt at skifte til peroral opioidbehandling med lang halveringstid (f.eks. metadon). Fordelen ved metadon frem for andre opioid-agonister er dels en langsom absorption (maksimal plasmakonzentration 2-6 timer), som bevirker, at der ikke initialt kommer nogen udtalt euforiserende effekt, dels en lang halveringstid (15-50 timer), hvilket mindsker risikoen for abstinenssymptomer og samtidig indebærer, at man kan nøjes med at give få doser dagligt.

Forslag til omstilling fra kontinuerlig infusion med fentanyl til peroral metadon-behandling (inspireret af Tobias, Critical Care Medicine, 2010 [11]).

- Beregn seneste døgndosis fentanyl
- Startdosis peroral metadon svarer til døgndosis fentanyl x 5-10 fordelt på 2 doser
- Efter 2. perorale metadon dosis reduceres fentanyl infusion med 50%
- Efter 3. perorale metadon dosis reduceres fentanyl med yderligere 50%
- Efter 4. perorale metadon dosis seponeres fentanyl
- Opioid abstinens-symptomer kan behandles med morfin 0,1 mg/kg/dosis
- Den totale mængde morfin indgivet i løbet af 24 timer pga. opioid abstinenser omregnes og lægges til næste dags metadon dosis.
- Ved fortsatte abstinens-symptomer de næste 72 timer gives morfin i ovennævnte dosering, men metadon dosis ændres ikke indenfor denne periode.
- Hvis patienten bliver for sederet, holdes een metadon dosis tilbage og dosis reduceres med 10-20%.

- Når en passende dosis er opnået påbegyndes aftrapningen med 20 – 25 % af dosis 1 gang om ugen, således at metadon aftrappes over i alt 3 - 6 uger
- Patienten bør først flyttes fra intensiv afdeling, når stabil peroral dosering er opnået.

Adjuverende behandling

Clonidin

Kan bruges som supplement til opioidbehandlingen.

- Dosis 150 µg x 3 daglig iv. Eventuelt 75 µg x 6 daglig iv ved for kraftig effekt af enkeltdosis.
- Peroral dosering 100 – 200 µg x 2-4 dagligt po.
- Skal aftrappes gradvist over 2-4 dage for at undgå rebound hypertension.

Husk altid at ordinere pn medicin, hvis der skulle opstå abstinenssymptomer. Ved hyppigt behov for supplerende doser, kan det være nødvendigt at justere dosis af den faste behandling.

Konklusion

Opioidabstinenser er forbundet med udtalt subjektivt ubehag, men er almindeligvis ufarlige hos i øvrigt somatisk raske personer.

For patienter i kronisk opioid behandling og opioid-naive patienter, der har været i højdosis behandling i mere end 1 uge tilrettelægges en aftrapningsplan under hensyntagen til dosis og varighed af opioid-indgift.

Overgang til peroral behandling med præparat med lang halveringstid (f. eks. metadon) kan være hensigtsmæssig.

Clonidin kan anvendes som adjuverende terapi.

Benzodiazepin-abstinenser

Forekomst af abstinenssymptomer er ligeledes beskrevet blandt intensiv patienter behandlet med benzodiazepin som sedativum [9, 12]. Risikoen for abstinensudvikling ved ophør af indgift er størst efter længerevarende indgift (> 7 dage) af højdosis benzodiazepin[10].

Symptomer

Angst, søvnløshed, rastløshed, tremor, hovedpine, konfusion, psykose, træthed agitation, øget følsomhed for lys og lyde, paræstesier, muskelkramper, myoklonier, søvnforstyrrelser, svedudbrud, appetitløshed, BT fald og feber. Alvorligste symptomer er generaliserede krampeanfald og delirium.

Behandlingsstrategi

Patienter i langtidsbehandling med benzodiazepin

Aftrapning efter længerevarende benzodiazepinforbrug/-misbrug er vanskelig og kræver en gradvis og langsom dosisreduktion, ofte over flere måneder. Der er derfor vigtigt i forbindelse med indlæggelse at fortsætte en igangværende behandling med benzodiazepin med det vanlige præparat. Hvis dette ikke kan gennemføres pga. manglende GI-funktion, må der gives ekvivalente doser parenteralt.

Forebyggelse af abstinenser efter langvarig sedation med midazolam til patient i højrisiko gruppe

Der tilstræbes langsom aftrapning ved hjælp af peroral benzodiazepin med lang halveringstid. Lorazepam (Temesta^R) foretrækkes for diazepam, idet sidstnævnte har aktive metabolitter med variabel halveringstid og virkningsvarighed.

Forslag til omstilling fra intravenøs midazolam til oral lorazepam (inspireret af Tobias, Critical Care Medicine, 2010 [11]):

- Beregn seneste døgndosis midazolam
- Ækvivalent lorazepam dosis er døgndosis midazolam divideret med 12.
- Startdosis lorazepam gives fordelt på 4 doser peroralt/i sonde
- Efter 2. dosis lorazepam reduceres midazolam infusion med 50%
- Efter 3. dosis lorazepam reduceres midazolam infusion med yderligere 50%
- Efter 4. dosis lorazepam seponeres midazolam infusion.
- Benzodiazepin abstinenser behandles med bolus doser midazolam 0,05-0,1 mg/kg
- Den totale mængde midazolam indgivet i løbet af 24 timer pga. benzodiazepin abstinenser omregnes og lægges til næste dags lorazepam dosis.
- Når en passende dosis er opnået påbegyndes aftrapningen med 20 – 25 % af dosis 1 gang om ugen.
- Patienten bør først flytte fra intensiv afdeling, når stabil peroral dosering er opnået.

Forebyggelse af abstinenser efter langvarig sedation med både opioid og benzodiazepin til patient i højrisiko gruppe

Har patienten både været i behandling med benzodiazepin og opioid gennem længere tid og det vurderes, at der kan optræde abstinenssymptomer efter begge stoffer, bør aftrapningen af benzodiazepin gå forud for opioid, for at undgå at patienten vågner med smerter.

Konklusion

Aftrapning efter længerevarende benzodiazepinforbrug/-misbrug er vanskelig og kræver en gradvis og langsom dosisreduktion, ofte over flere måneder. Det anbefales derfor, at disse patienter

fortsætter den vanlige behandling. Efter langvarig sedation med midazolam i høj dosering bør foretages langsom aftrapning ved hjælp af peroral benzodiazepin med lang halveringstid. Lorazepam (Temesta[®]) foretrækkes for diazepam.

Nikotin-abstinenser

Introduktion

Kriterier for nikotinafhængighed er beskrevet i "Diagnostic and Statistical Manual IV" (DSM-IV)[13] og i The International Classification of Diseases, 10th revision (ICD-10)[14]. Ifølge disse kriterier udvikles fysisk afhængighed og dermed risiko for udvikling af abstinenssymptomer ved ophør af brug. På trods af at antallet af aktive rygere også er højt blandt kritisk syge patienter, er litteraturen vedrørende symptomer og tegn på nikotin-abstinenser samt forebyggelse og behandlingsmuligheder kun sparsom for denne patient population.

Symptomer

Symptomerne på nikotinabstinenser er generelt ufarlige og omfatter irritabilitet, frustration, vrede, angst, sænket stemningsleje, rastløshed, koncentrationsbesvær, søvnløshed og nedsat hjertefrekvens. Symptomerne starter typisk 1-2 dage efter ophør, vil være mest udtalte indenfor den første uge og i de fleste tilfælde forsvinde i løbet 2-4 uger[8].

En egentlig symptom beskrivelse blandt intensivpatienter findes ikke, men aktiv rygning er vist at være en uafhængig risikofaktor for agitation og delirium[15, 16].

Nikotinsubstitutionsbehandling

I et systematisk review fra 2014 gennemgås 7 studier, der omhandler resultaterne af nikotin substitutionsbehandling i intensive populationer med det formål at evaluere evidensen for anvendelse af denne behandling. Studierne er vanskeligt sammenlignelige, da de adskiller sig mht. design og patientpopulation. Ingen af undersøgelseerne er randomiserede kontrollerede forsøg, 2 er case reports, 4 er retrospektive opgørelser og 1 er en prospektiv kohorteundersøgelse. I alle undersøgelser indgår mortalitet som mål for outcome[17]. Lee og medarbejdere kunne i deres retrospektive undersøgelse omfattende medicinsk intensivpatienter påvise en øget mortalitet blandt nikotinsubstituerede patienter[18], mens en efterfølgende prospektiv kohorteundersøgelse udgående fra samme center fandt, at nikotinsubstitution ikke ændrede mortaliteten. Derimod fandt de en øget forekomst af delirium og et øget behov for sederende medicin i samme gruppe[19]. Seder et al. fandt i deres retrospektive undersøgelse af neurologiske intensivpatienter (udelukkende patienter med SAH) en reduktion i 3 månedsmortalitet hos de nikotinbehandlede, men en øget forekomst af delirium, kramper, pneumoni og lungeødem[20]. De øvrige undersøgelser kunne ikke påvise nogen forskel i mortalitet. På baggrund af analysen konkluderer forfatterne, at substitutionsbehandling ikke bør anvendes rutinemæssigt, men begrænses til patienter, hvor gevinsten ved behandling vejer tungere end risikoen, da evidens for effektivitet er usikker og der er en tendens til øget toxicitet blandt behandlede patienter[17].

Anbefaling

Da abstinenssymptomer ved rygeophør er ufarlige og behandling med nikotinsubstitution kan være forbundet med bivirkninger, kan det ikke anbefales at anvende det rutinemæssigt. Såfremt en patient med kendt større nikotinforgbrug udvikler svær agitation, der ikke kan forklares ud fra andre udløsende årsager, kan nikotinsubstitution overvejes.

Referencer

1. Formandskabet for SFR for Psykiatri, Anæstesi, Gastroenterologi samt klinisk farmakologisk afdeling. Alkoholabstinensbehandling – monitorering og scoring. vip.regionh.dk
2. McKeon A, Frye MA, Delanty N. The alcohol withdrawal syndrome. Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry 2008;79:854-62.
3. Nielsen AS, Becker U, Højgaard B et al. Alkoholbehandling: en medicinsk teknologivurdering: Sundhedsstyrelsen, Center for medicinsk teknologivurdering København; 2006.
4. DeCarolis DD, Rice KL, Ho L et al. Symptom-driven lorazepam protocol for treatment of severe alcohol withdrawal delirium in the intensive care unit. Pharmacotherapy 2007;27:510-8.

5. Gold JA, Rimal B, Nolan A et al. A strategy of escalating doses of benzodiazepines and phenobarbital administration reduces the need for mechanical ventilation in delirium tremens. *Crit Care Med* 2007;35:724-30.
6. Hoey LL, Nahum A, Vance-Bryan K. A prospective evaluation of benzodiazepine guidelines in the management of patients hospitalized for alcohol withdrawal. *Pharmacotherapy* 1994;14:579-85.
7. Ulrichsen J. [Treatment of alcohol withdrawal symptoms with benzodiazepines]. *Ugeskrift for laeger* 2006;168:2896-9. Behandling af alkoholabstinenssymptomer med benzodiazepiner.
8. Awissi DK, Lebrun G, Fagnan M et al. Alcohol, nicotine, and iatrogenic withdrawals in the ICU. *Crit Care Med* 2013;41:S57-68.
9. Barr J, Fraser GL, Puntillo K et al. Clinical practice guidelines for the management of pain, agitation, and delirium in adult patients in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2013;41:263-306.
10. Cammarano WB, Pittet JF, Weitz S et al. Acute withdrawal syndrome related to the administration of analgesic and sedative medications in adult intensive care unit patients. *Crit Care Med* 1998;26:676-84.
11. Tobias JD. Tolerance, withdrawal, and physical dependency after long-term sedation and analgesia of children in the pediatric intensive care unit. *Crit Care Med* 2000;28:2122-32.
12. Jacobi J, Fraser GL, Coursin DB et al. Clinical practice guidelines for the sustained use of sedatives and analgesics in the critically ill adult. *Crit Care Med*. 2002;30:119-41.
13. Association AP, Association AP, DSM-IV TFO. Diagnostic and statistical manual of mental disorders DSM-IV-TR. 4th ed., text revision ed. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2000.
14. World Health Organization. The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders: clinical descriptions and diagnostic guidelines. 1992.
15. Lucidarme O, Seguin A, Daubin C et al. Nicotine withdrawal and agitation in ventilated critically ill patients. *Crit Care* 2010;14:R58.
16. Dubois MJ, Bergeron N, Dumont M et al. Delirium in an intensive care unit: a study of risk factors. *Intensive Care Med* 2001;27:1297-304.
17. Wilby KJ, Harder CK. Nicotine replacement therapy in the intensive care unit: a systematic review. *Journal of intensive care medicine* 2014;29:22-30.
18. Lee AH, Afessa B. The association of nicotine replacement therapy with mortality in a medical intensive care unit. *Crit Care Med* 2007;35:1517-21.
19. Cartin-Ceba R, Warner DO, Hays JT et al. Nicotine replacement therapy in critically ill patients: a prospective observational cohort study. *Crit Care Med* 2011;39:1635-40.
20. Seder DB, Schmidt JM, Badjatia N et al. Transdermal nicotine replacement therapy in cigarette smokers with acute subarachnoid hemorrhage. *Neurocritical care* 2011;14:77-83.

Søvn

Definition

Søvn er en kompliceret, kun delvist forstået fysiologisk tilstand nødvendig for livets opretholdelse.

Introduktion

I takt med at patienterne på intensiv sederes mindre, er det blevet tydeligere, at deres søvn er forstyrret med fragmentering og hyppige opvågninger. Patienterne tilbringer kortere tid i de restituerende søvnfaser end raske personer[1, 2].

Der er ikke megen viden om, hvilken betydning disse søvnforstyrrelser har for intensivpatienter, men mangel på søvn har hos raske forsøgspersoner en lang række negative konsekvenser bl.a. negativ nitrogenbalance, nedsat immunforsvar, øget iltforbrug og CO₂-produktion og nedsat udholdenhed af respirationsmusklerne[3]. Mangel på søvn formodes at være medvirkende til udvikling af delirium [4].

Beskrivelse

Søvn opdeles i REM (rapid-eye-movement) og non-REM søvn. Non-REM søvn har tre stadier, den dybeste, også kaldet SWS (slow wave sleep, efter udseende på en polysomnografisk undersøgelse), er sammen med REM-fasen den restituerende del af søvnen.

Normalt består hver søvnperiode af fire til seks cykler på 90-110 min. I hver cyklus går man successivt gennem søvnfaserne. Først på natten er SWS-fasen lang og REM-fasen kort, sidst på natten er det omvendt: Kort SWS- og lang REM-fase.

Søvnen kan undersøges ved hjælp af:

- Selvrapportering.
- Observation.
- Polysomnografi – PSG – golden standard for søvnundersøgelser. PSG måler en række fysiologiske parametre under søvn. Gennem elektroder påsat forskellige steder på kroppen registreres EEG, øjenbevægelser (EOG), muskelbevægelser, EKG og respiration. Der måles gennem en hel søvnperiode.

Selvrapportering er ikke muligt hos meget syge intensivpatienter. Observation er upræcist og meget afhængig af den, der observerer, og uden klare definitioner på søvn.

Der er mange metodologiske problemer i at udføre PSG-studier på intensivpatienter: Det er ikke uproblematisk at skulle tilslutte yderligere ledninger til patienten, det begrænser patientens bevægelsesfrihed og besværliggør mobilisering og pleje. Ledninger i stort tal kan virke angstfremkaldende for patienten. Da intensivpatienters søvn er fordelt over hele døgnet og deres tilstand ændrer sig fra døgn til døgn, er det nødvendigt at måle over flere, hele døgn. Der er da også kun udført få, små PSG-studier på intensivpatienter.

Generelt viser de udførte studier, at intensivpatienters søvn er fragmenteret og fordelt over hele døgnet. Der er lav "søvneffektivitet" med mange opvågninger. I forhold til raske tilbringer intensivpatienterne en større del af søvnen i stadie 1 non-REM-fasen (den letteste søvn) og en mindre del i REM- og SWS-fasen (den dybe, restituerende søvn)[1-3].

Der er formentlig mange årsager til søvnforstyrrelserne hos intensivpatienter: Den akutte sygdom, der har ført til indlæggelse på intensivafdelingen, comorbiditet, uro i omgivelserne, larm og lys, nødvendige plejetiltag og ubehag ved respiratorbehandling er en del, men ikke hele forklaringen.

De fleste patienter får medicin, der kan påvirke søvnen[5]:

- Benzodiazepiner – nedsat REM- og SWS-fase.
- Opioider – nedsat REM- og SWS-fase.
- Noradrenalin, adrenalin og dopamin – søvnløshed samt nedsat REM- og SWS-fase.
- Corticosteroider – søvnløshed samt nedsat REM- og SWS-fase.
- Cordarone – mareridt.
- Quinoloner – søvnløshed.

- Beta-blokkere – søvnløshed, nedsat REM-fase og mareridt.
- Clonidin - nedsat REM-fase.

Strategi

Der er ikke megen viden om, hvordan intensivpatienter sikres en tilstrækkelig søvn af god kvalitet. Virkningen af de almindeligt brugte søvnfremmende farmaka, benzodiazepiner, og ”sovepillerne” zopiclon og zolpidem er ikke tilstrækkeligt undersøgt hos intensivpatienter. Andre brugte stoffer er propofol, melatonin, clonidin, dexmedetomidin, haloperidol og olanzapin, men viden om disses effekt på intensivpatienters søvn er yderst begrænset, og de skal ikke yderligere omtales her.

Nonfarmakologisk behandling

- Intensivpatienter bør så vidt muligt sikres ro til at sove om natten.
- Pleje- og behandlingstiltag bør begrænses til et minimum.
- Der bør være mørkt i rummet, støj skal undgås.
- Ørepropper kan overvejes.
- Nærvær og beroligelse.
- Man bør være opmærksom på patientens vanlige søvnmønster. F.eks. patienter, der normalt kun sover få timer hver nat, kan ikke forventes at sove gennem en hel nat under en indlæggelse.

Farmakologisk behandling

Zopiclon og zolpidem

- Benzodiazepinlignende stoffer.
- Mindsker indsovningstiden og øger den samlede søvntid, synes ikke at påvirke fordelingen af søvnfaserne og deres indbyrdes længde[6].
- Administreres po.
- Virkning efter 15-30 minutter.
- Virkningsvarighed for zopiclon er 6-8 timer, for zolpidem lidt kortere, 6-7 timer.
- Halveringstiden og virkningsvarigheden er længere hos ældre end yngre, risiko for ”hang-over” hos specielt de ældre patienter, bør derfor altid have in mente.
- Begge stoffer metaboliseres i leveren til inaktive metabolitter, hvorfor der skal doseres forsigtigt ved nedsat leverfunktion. 5% af zopiclon udskilles uomdannet gennem nyrerne, så for dette stof doseres også forsigtigt ved nedsat nyrefunktion.
- Længerevarende behandling giver risiko for udvikling af tolerans.
- Dosis zopiclon 3,75-7,5 mg po.
- Dosis zolpidem 5-10 mg po.

Benzodiazepiner

- Benzodiazepiner mindsker indsovningstiden og øger den samlede søvntid.
- Nedsætter varigheden af REM- og SWS-fase.
- Benzodiazepiner kan være medvirkende til at udløse delirium.
- Ved længerevarende behandling er der risiko for udvikling af tolerans.

Konklusion

Intensivpatienters søvn er fragmenteret og fordelt over hele døgnet. Der er lav ”søvn effektivitet” med mange opvågninger. I forhold til søvn hos raske tilbringes en større del af søvnen i stadiet 1 non-REM-fasen (den letteste søvn) og en mindre del i REM- og SWS-fasen (den dybe, restituerende søvn).

Søvnmangel har hos raske forsøgspersoner en lang række negative konsekvenser bl.a.: Negativ nitrogenbalance, nedsat immunforsvar, øget iltforbrug og CO₂-produktion og nedsat udholdenhed af respirationsmusklerne. Om det samme gælder for intensivpatienter vides ikke. Mangel på søvn formodes at kunne medvirke til udvikling af delirium.

Hvordan intensivpatienter sikres en tilstrækkelig søvn af god kvalitet vides heller ikke. Sedering med propofol eller midazolam synes ikke at være en farbar vej, da disse stoffer nedsætter varigheden af REM- og SWS-faserne.

De benzodiazepinlignende stoffer zopiclon og zolpidem afkorter hos raske forsøgspersoner indsovningstiden, øger den samlede søvntid og synes ikke at påvirke fordelingen af søvnfaserne og deres indbyrdes længde. Disse stoffer kan forsøges, om end det ikke er vist, at de også har en effekt på intensivpatienter.

Andre muligheder er melatonin, clonidin, dexmedetomidin, haloperidol eller olanzapin; dog er det yderst begrænset, hvad vi ved om disse stoffers effekt på intensivpatienters søvn.

Referencer

1. Cooper AB, Thornley KS, Young GB et al. Sleep in critically ill patients requiring mechanical ventilation. *Chest* 2000;117:809-18.
2. Friese RS, Diaz-Arrastia R, McBride D et al. Quantity and quality of sleep in the surgical intensive care unit: are our patients sleeping? *J Trauma* 2007;63:1210-4.
3. Gabor JY, Cooper AB, Hanly PJ. Sleep disruption in the intensive care unit. *Current opinion in critical care* 2001;7:21-7.
4. Weinhouse GL, Schwab RJ, Watson PL et al. Bench-to-bedside review: delirium in ICU patients - importance of sleep deprivation. *Crit Care* 2009;13:234.
5. Bourne RS, Mills GH. Sleep disruption in critically ill patients--pharmacological considerations. *Anaesthesia* 2004;59:374-84.
6. Holm KJ, Goa KL. Zolpidem: an update of its pharmacology, therapeutic efficacy and tolerability in the treatment of insomnia. *Drugs* 2000;59:865-89.

Gastrointestinale gener

Dette afsnit omhandler gastrointestinale gener opstået som følge af kritisk sygdom og/eller medikamentel behandling med analgetika og/eller sedativa.

Introduktion

Gastrointestinal dysfunktion er hyppigt forekommende hos patienter indlagt på intensiv afdeling. Flere studier har vist, at op til 60% af alle patienter indlagt på intensiv afdeling udvikler gastrointestinale symptomer. Der er ligeledes stigende evidens for, at dette kan være medvirkende til øget morbiditet og mortalitet[1, 2].

Manglende markører og uensartede definitioner har vanskeliggjort sammenlignelig forskning på området. En arbejdsgruppe under ESICM er derfor kommet med forslag til definitioner og gradsinddeling af gastrointestinal dysfunktion[3].

Gastrointestinal dysfunktion kan medføre betydeligt ubehag for patienten resulterende i kvalme, opkastning, abdominal distension, diarre mv.[1, 3, 4].

Forstyrrelse i GI motilitet er en almindelig komplikation hos patienter med multiorgandysfunktion (MODS), hæmodynamisk instabilitet, intraabdominal hypertension (IAH) eller intraabdominalt compartment syndrom.

Beskrivelse

Generelt

Få studier har undersøgt kritisk syge patienters faktiske oplevelse af ubehag under indlæggelse. I et studie med 170 patienter blev patienterne spurgt om oplevelse af op til 10 symptomer. 70 % af patienterne oplevede tørst med moderat til svær intensitet medførende moderat stress. 45 % beskriver at have oplevet sult, intensiteten var moderat og lidt stressende[5, 6].

I ingen af de nævnte studier er kvalme medtaget som mulig årsag til ubehag, men det må formodes, at en del af patienterne udover nedsat ventrikeltømning og evt. øget residual volumen også har kvalme som følge af opioid administration.

Motilitetsforstyrrelserne manifesterer sig oftest som gastroparese med ventrikelretention og deraf følgende intolerance for enteral ernæring. Derudover ses tarmparalyse og obstipation. Sjældnere ses hypermotilitet resulterende i opkastning og diarre[1, 4, 7].

Hos kritisk syge ses en reduktion i de propulsive kontraktioner i esophagus. Dette sammenholdt med nedsat tryk i den distale sphincter medfører risiko for regurgitation og mikroaspiration[1].

Årsager

Genesen til abnorm GI funktion hos kritisk syge patienter er mangeartet og inkluderer hæmmet funktion af nerver og glat muskulatur, inflammation, væske- og elektrolyt forstyrrelser samt medikamentelle bivirkninger. Hyperglycæmi menes at hæmme ventrikel tømning, men sammenhængen er stadig uklar[1, 4, 7-9].

Mulige årsager til nedsat ventrikeltømning er bl.a. administration af opioider, stress og diabetes samt ernæring med højt fedt indhold og for hurtig infusion.

Obstipation er en hyppigt forekommende komplikation hos patienter indlagt på intensiv afdeling og kan medføre betydeligt ubehag i form af smerter, abdominal distension, kvalme /opkastning og flatulens. I ekstreme tilfælde kan ses perforation. Incidensen af obstipation varierer mellem 20 og 80 % afhængig af definitionen[10, 11].

Obstipation kan være en følge af kritisk sygdom i sig selv, men immobilisation, væske- og elektrolyt forstyrrelser, dehydrering samt behandling med specifikke medikamenter kan være medvirkende årsager [4].

Diarre ses sjældent som den primære motilitetsforstyrrelse, hyppigere som bivirkning til enteral ernæring, antibiotika terapi, oral administration af magnesium- og fosfat salte eller på infektiøs basis[8].

Medikamenter med mulig hæmmende effekt på GI motilitet

Opioider

Opioider påvirker enteriske neuroner og endokrine celler. Disse regulerer motilitet og sekretoriske funktioner via stimulation af væske og elektrolyt absorption samt modulerer sekretionen af ventrikel saft og bikarbonat [4, 7]. Nedsat GI motilitet og obstipation er relateret til dosis og varighed af behandlingen. I modsætning til bivirkninger som kvalme og opkastning udvikler patienterne sjældent tolerans for den obstiperende effekt af opioider [4, 8, 9].

α 2-adrenerge receptor agonister

Clonidin's effekt på GI motilitet er ikke fuldt forstået, men det er vist, både i dyreforsøg og i humane studier, at hæmme GI motilitet. Den foreslåede mekanisme er, at α -adrenerge agonister ved binding til receptorer i ileale villus og crypt cellemembraner øger natrium- og vand absorptionen samt hæmmer bikarbonat sekretionen i tyndtarmen resulterende i obstipation[4, 5, 8, 9]. Andre bivirkninger er kvalme og opkastning. En meget sjælden bivirkning er pseudoobstruktion.

Katekolaminer

Katekolaminer har en dosis afhængig og direkte virkning på splanchnicus kar og den glatte muskulatur i tarmen[8].

In-vitro studier har vist hæmmende effekt af alle katekolaminer på motiliteten af tyndtarmen. Kun dopamin er i humane studier vist direkte at hæmme GI motilitet [12, 13].

Behandlings strategi

Ikke medikamentel

- Tidlig enteral ernæring
- Behandling af grundsygdom herunder stabilisering af hæmodynamik.
- Reducere indgift af sedativa og opioider om muligt.
- Mobilisering om muligt, fremmer ventrikel tømning og tarmmotilitet.
- Sondeanlæggelse ved kvalme og opkastning eller mistanke om nedsat ventrikeltømning.

Medikamentel

Der henvises til DASAIM's rekommandationer "[National guideline – ernæring til kritisk syge patienter på intensivafdeling](#)".

http://www.dasaim.dk/wp-content/uploads/2014/02/National_guideline_ernæring_FINAL.pdf

Referencer

1. Ukleja A. Altered GI motility in critically ill patients: current understanding of pathophysiology, clinical impact, and diagnostic approach. Nutrition in clinical practice : official publication of the American Society for Parenteral and Enteral Nutrition 2010;25:16-25.
2. Reintam Blaser A, Poeze M, Malbrain ML et al. Gastrointestinal symptoms during the first week of intensive care are associated with poor outcome: a prospective multicentre study. Intensive Care Med 2013;39:899-909.
3. Reintam Blaser A, Malbrain ML, Starkopf J et al. Gastrointestinal function in intensive care patients: terminology, definitions and management. Recommendations of the ESICM Working Group on Abdominal Problems. Intensive Care Med 2012;38:384-94.
4. Fruhwald S, Holzer P, Metzler H. Intestinal motility disturbances in intensive care patients pathogenesis and clinical impact. Intensive Care Med 2007;33:36-44.

5. Katzung BG. Basic and Clinical Pharmacology. 9th edition ed: McGraw-Hill Publishing Co; 2004 March 1, 2004.
6. Puntillo KA, Arai S, Cohen NH et al. Symptoms experienced by intensive care unit patients at high risk of dying. Crit Care Med 2010;38:2155-60.
7. Herbert MK, Holzer P. Standardized concept for the treatment of gastrointestinal dysmotility in critically ill patients--current status and future options. Clinical nutrition 2008;27:25-41.
8. Btaiche IF, Chan LN, Pleva M et al. Critical illness, gastrointestinal complications, and medication therapy during enteral feeding in critically ill adult patients. Nutrition in clinical practice : official publication of the American Society for Parenteral and Enteral Nutrition 2010;25:32-49.
9. Rohm KD, Boldt J, Piper SN. Motility disorders in the ICU: recent therapeutic options and clinical practice. Current opinion in clinical nutrition and metabolic care 2009;12:161-7.
10. Gacouin A, Camus C, Gros A et al. Constipation in long-term ventilated patients: associated factors and impact on intensive care unit outcomes. Crit Care Med 2010;38:1933-8.
11. Nassar AP, Jr., da Silva FM, de Cleva R. Constipation in intensive care unit: incidence and risk factors. J Crit Care 2009;24:630 e9-12.
12. Wheeler JJMAP. Critical Care Medicine: The Essentials. Fourth edition ed: LWW; 2009 November 3, 2009.
13. Ahlers SJ, van Gulik L, van der Veen AM et al. Comparison of different pain scoring systems in critically ill patients in a general ICU. Crit Care 2008;12:R15.

Sedation til kritisk syge patienter

Definition

Sedation bør ses som et element til at sikre komfort hos kritisk syge patienter. De seneste Amerikanske guidelines fokuserer mindre på sedation, men mere på årsager til manglende komfort hos kritisk syge patienter: Pain, agitation and delirium (forkortet PAD)[1]. Dette sker i tråd med at evidensen peger i retning af, at sedation er en sidste udvej og brugen bør begrænses mest muligt.

Introduktion

I international sammenhæng er Danmark et unikt land hvad angår sedationspraksis for kritisk syge patienter. Med publikationen af den første danske nationale retningslinie for sedation var Danmark det første land som anbefalede ingen eller minimal sedation til kritisk syge patienter[2]. Ser man på udlandet er sedation og endog dyb sedation stadig daglig praksis[3, 4].

Beskrivelse

Evidensen fra klinisk randomiserede undersøgelser gennem de sidste 15 år tyder på, at kritisk syge patienter bør holdes vågne og kun sederes hvis alle andre muligheder for at sikre patientens velbefindende er udtømte. Brook og kolleger rapporterede i 1999, at tiden i respirator, tiden på intensiv afdelingen samt den samlede hospitalsindlæggelse kunne reduceres såfremt sedationsniveauet løbende justeres ud fra en sygeplejestyret algoritme [5]. Den vigtigste lære af dette studie var at løbende justering af sedationsniveauet afhængigt af patientens behov havde en gavnlig effekt.

Et af de mest citerede studier omkring sedation blev publiceret i NEJM i 2000. Kress og kolleger rapporterede, at daglig sedationspause kunne reducere tiden i respirator og tiden på intensiv afdeling [6]. Begge randomiserede grupper af patienter blev sederet, men interventionsgruppen blev kun sederet til RAMSAY 3-4 foruden den daglige sedationspause. Forfatterne har efterfølgende rapporteret en gavnlig effekt på forekomsten af komplikationer og måske også en psykologisk gevinst ved en daglig sedationspause [7, 8].

Studiet fra 2000 med daglig vækning blev siden efterprøvet i et multicenter studie, hvor man randomiserede mere end 300 patienter[9]. Studiet udgik fra Vanderbilt i USA, hvor også CAM ICU er udviklet. Ved at have så mange patienter kunne man ud over en reduktion i tiden i respirator og reduktion i indlæggelsestiden på intensiv afdeling også vise en reduktion i den samlede hospitalsindlæggelsestid. Mest interessant er, at forfatterne rapporterede en reduktion i 1 års mortaliteten ved brug af daglig vækning sammenlignet med kontinuerlig sedation.

Strategien med daglig vækning er fornyligt blevet udfordret af et Canadisk multicenterstudie[10]. 500 patienter blev randomiseret til enten let sedation med daglig vækning eller kontinuerlig let sedation. Forfatterne rapporterer ingen forskel på tiden i respirator eller lignende parametre. Sygeplejerskerne fandt daglig vækning mere besværligt at udføre og interventionsgruppen med daglig vækning modtog en større mængde sedativa. Det kontroversielle spørgsmål er naturligt, om man så helt kan undlade daglig vækning? Dette studie med 500 patienter er langt større end de tidligere publicerede studier om daglig vækning. Man er nødt til at se på i hvilken kontekst studiet er lavet. Mange afdelinger havde 1:1 normering hvilket formentlig har tilladt den lettere sedation sammenlignet med de tidligere studier[11]. Den meget lille forskel i behandlingen af de 2 grupper er formentlig forklaringen på, at forfatterne ikke kunne vise nogen effekt af interventionen daglig vækning.

Et dansk studie har vist, at ingen sedation (fraset bolus doser morfin), sammenlignet med sedation og daglig vækning, reducerede tiden i respirator, tiden på intensiv afdeling og den samlede hospitalsindlæggelse [12].

Strategi

Der er som nævnt evidens for, at kritisk syge patienter indlagt på intensiv afdeling ikke bør sederes rutinemæssigt, men sikres sufficient smertebehandling (se "Principper for smertebehandling"). Såfremt patienten stadig er urolig efter smertebehandling er etableret, skal andre årsager til manglende komfort overvejes.

Hvis reversible årsager til uro ikke kan identificeres eller ønsket effekt ikke opnås ved målrettet behandling, kan sedation overvejes som en sidste udvej. Såfremt det er nødvendigt at sedere patienten, skal der tages stilling til, hvilket lægemiddel, der skal anvendes og om det skal gives i refrakte doser eller som kontinuerlig infusion. Bolus doseringer kan forsøges før infusion [13]. Derudover skal det ønskede sedationsniveau ordineres vha. en sedations score.

Ved infusion af sedativa bør der dagligt foretages et vækningsforsøg for at vurdere behovet for fortsat sedation (vedrørende den praktiske udførelse af vækningsforsøg henvises til tabel nedenfor). Rationalet bag et vækningsforsøg er, at teste om sedationen helt kan undværes, at reducere den samlede dosis sedativa, at identificere reversible årsager til patient ubehag og at identificere patienter med cerebral skade hurtigst muligt [6].

Det overordnede mål er at sikre patient komfort med mindst mulig brug af sedativa.

Sedative lægemidler

Aktuelt omfatter lægemidler anvendt til sedation af kritisk syge patienter i respirator: Benzodiazepiner, propofol, opioid baseret analgosedation samt dexmedetomidin.

Benzodiazepin

Det mest benyttede lægemiddel i denne kategori er midazolam.

- Stoffet fremkalder anterograd amnesi.
- Midazolam besidder ingen analgetiske egenskaber hvorfor det skal kombineres med analgetika, hvis patienten har smerter.
- Hurtigt indsættende virkning og kort virkningsvarighed ved anvendelse af enkelt doser, derimod risiko for akkumulation ved kontinuerlig infusion.
- Risiko for akkumulation hos patienter med adipositas, lav se-albumin og nyreinsufficiens.
- Midazolam metaboliseres til en aktiv metabolit alfa-hydroxy midazolam, der kan føre til længerevarende sedativ effekt især ved nyreinsufficiens.

Hæmmere af CYP3A4 (cytokrom P450), som fx Clarithromycin, Erythromycin, Amiodaron, Fluconazol, Voriconazol og Verapamil forlænger virkningsvarigheden af midazolam.

Induktorer af CYP3A4, som fx Carbamazepin og Rifampicin, Dexamethason, Phenobarbital, Phenytoin og Prednisolon kan derimod nedsætte virkningsvarigheden af midazolam.

Flere studier har vist reduceret tid i respirator og kortere indlæggelsestid på intensiv afdeling ved bolus dosering frem for kontinuerlig administration og daglig sedationspause [5, 6].

Propofol

Det mest anvendte lægemiddel til kontinuerlig sedation af voksne kritisk syge patienter i respirator.

- Propofol er et hypnotikum, der ikke har angstdæmpende effekt.
- Fremkalder ikke amnesi i samme grad som benzodiazepin.
- Besidder ingen analgetiske egenskaber, hvorfor det bør kombineres med analgetikum, hvis patienten har smerter.
- Er styrbart med en kort anslagstid og halveringstid
- Propofol kan administreres som bolus dosering, men hyppigst benyttes kontinuerlig indgift.
- Der er ingen aktive metabolitter og stoffet akkumuleres kun i ringe omfang.

- Tendens til hypotension pga. vasodilatation. Ved svær cirkulatorisk instabilitet kan det overvejes at skifte til et benzodiazepin.
- *Propofol infusionssyndrom* er en sjælden og alvorlig komplikation til længerevarende infusion, der skal føre til umiddelbar seponering af stoffet. Det viser sig som en pludselig udviklet metabolisk laktat acidose, kardiovaskulær kollaps, hepatomegali, nyreinsufficiens og rhabdomyolyse. Genesen er ikke fuldt ud klarlagt, men formodes at være en påvirkning af mitokondrierne. Det anbefales derfor maksimalt at infundere propofol med en hastighed på 5 mg/kg/time [14, 15]. Hvis behovet for sedation overstiger dette, bør man supplere med et andet lægemiddel.
- Husk at medregne Propofol i kalorieregnskabet (indeholder 1 kcal/ml eller 0,1 g fedt/ml).
- Bør undgås ved hypertriglyceridæmi.

Dexmedetomidin

En selektiv alfa-2 receptor agonist, i familie med clonidin (catapressan). Det har været benyttet i USA siden 1999, men er først godkendt i Europa i 2011. Modsat benzodiazepin og propofol påvirker dexmedetomidin ikke GABA receptorer men i stedet receptorer i blandt andet locus ceruleus. Man kan ikke opnå samme dybde for sedationen som ved GABA receptor lægemidlerne, hvilket bør erindres hvis dyb sedation er målet med behandlingen.

I Mends studiet randomiserede Pandharipande og kolleger 106 patienter til at modtage enten dexmedetomidin eller lorazepam [16]. Forfatterne rapporterede flere coma- og delirium fri dage ved brug af dexmedetomidin sammenlignet med lorazepam, hvilket var studiets primære endepunkt. Der blev ikke fundet nogen forskel i behandlingstiden i respirator, indlæggelsestid på intensiv afdeling eller total hospitals indlæggelsestid.

Riker og kolleger randomiserede 375 patienter til at modtage enten dexmedetomidin eller midazolam i Sedcom studiet [17]. Forfatterne rapporterede flere dage i live uden delirium og kortere tid til extubation i dexmedetomidin gruppen i forhold til midazolam gruppen. Der blev ikke fundet forskel i indlæggelsestid på intensivafdelingen eller hospital mellem de to grupper.

Inden dexmedetomidin blev markedsført i Europa i 2011 blev prodex/midex studiet gennemført [18]. Her blev 500 patienter randomiseret til enten dexmedetomidin eller midazolam og yderligere 500 patienter blev randomiseret til enten dexmedetomidin eller propofol. Studiet er det største studie med dexmedetomidin indtil videre. Forfatterne rapporterede en reduktion i varigheden af mekanisk ventilation ved brug af dexmedetomidin sammenlignet med midazolam. Men ingen forskel når dexmedetomidin blev sammenlignet med propofol. Man fandt ingen forskel i indlæggelsestid. Da studiet er stort, burde resultaterne kunne tillægges stor værdi. Flere problemer bør dog påpeges. Dels bygger forskellen i respiratortider på en sekundær analyse, som godt nok var apriori defineret, men inspiceres Kaplan-Meier kurven er forskellen ikke at se. Et andet problem var dybden af sedation for patienterne i studiet: målet var RASS 0 til -3, hvor patienterne i begge kontrolgrupper blev sederet dybere end patienter som modtog dexmedetomidin.

Clonidin, ketamin, tiomebumal og haloperidol er ikke indiceret som førstevalgs lægemidler til sedation og vil ikke blive omtalt yderligere.

Sammenfattende om lægemidler til sedation af kritisk syge patienter må det siges, at der ikke er evidens for at anbefale et lægemiddel frem for et andet. Strategi for behandling og opstilling af behandlingsmål er formentlig det mest afgørende for effekt parametre som tiden i respirator og indlæggelsestiden på intensiv afdelingen. Dette er blandt andet vist i studiet med daglig sedationspause, hvor tiden i respirator og tiden på intensiv afdeling var den samme uanset om patienterne blev sederet med propofol eller midazolam [6]. Strategien med forud definerede mål for sedationen og daglig vækning viste sig at være afgørende.

Sedations score systemer

Der er udviklet forskellige metoder til at give et objektivi mål for graden af sedation. Dette er et afgørende element for at undgå oversedation af sederede patienter.

Ramsays sedationsscore

Den måske mest udbredt sedationsscore er RAMSAY [19] (jvf. bilag). Den bygger på en skala fra 1-6 og er meget simpel at udføre, hvilket er styrken ved RAMSAY skalaen.

Problemet med RAMSAY skalaen er, at den ikke er valideret og at den ikke kan klassificere agiterede patienter.

Richmond-Agitation and Sedation Score (RASS)

Denne score er måske et bedre valg [20], idet metoden er valideret og giver mulighed for at klassificere agiterede patienter (jvf. bilag). Ligeledes er RASS et element i CAM-ICU delirium scoring, specielt ved hypoaktive former for delirium.

Hvilken sedationsscore, der anvendes, er formentlig ikke afgørende. Derimod er der en stor gevinst ved at have et objektivi mål for graden af sedation, et mål som dokumenteres i journalen og føres på observationsskema med faste intervaller sammen med justeringer i de sedative lægemidler.

Vækningsforsøg

Som nævnt er der påvist en gavnlig effekt af daglig vækning af kritisk syge patienter i respirator [6]. Inden patienten vækkes, vurderer lægen om et vækningsforsøg er hensigtsmæssigt. Eksempelvis ved marginal oxygeniseringsevne med behov for ekstreme respirator indstillinger eller ved forhøjet ICP.

Selve testen er ganske simpel. Sedativa (og evt analgetika) pauseres indtil patienten er enten vågen og kan udføre simple opfordringer eller bliver så urolig, at det er nødvendigt at genoptage sedationen.

Forslag til praktisk udførelse af vækningsforsøg.
Patienten skal opfylde 3 af 4 variable, før sedationen startes igen. Som udgangspunkt startes sedationen på halv infusionshastighed i forhold til før pausen [6].
Åbner øjne på tiltale
Følger undersøgeren med øjnene på opfordring
Trykker i hånd på opfordring
Rækker tungen ud på opfordring

I forbindelse med vækningsforsøget vurderes, om det er nødvendigt fortsat at sedere patienten, eller om patientkomfort kan sikres på anden måde, således at terapien kan målrettes de aktuelle gener og dermed undgå eventuel overflødig indgift af sedativa. Såfremt det skønnes nødvendigt at genoptage sedation, kan det være hensigtsmæssigt, at starte infusionen på halv dosis af tidligere. Der tages igen stilling til valg af lægemiddel og det ønskede sedationsniveau.

Konklusion

Som mål bør kritisk syge patienter som er afhængige af mekanisk ventilation være vågne, komfortable og smertefrie. Ved stress eller ubehag skal der i første omgang ledes efter reversible årsager, eksempelvis smerter, hypoxi, patient respirator dyssynkroni osv. Såfremt reversible årsager ikke kan identificeres eller behandles i tilstrækkeligt omfang, kan sedation benyttes som en sidste udvej. Såfremt sedation findes indiceret, bør der dagligt sættes mål for graden af sedation. Målet vurderes bedst ved sedationsscore. Endvidere bør der udføres dagligt wake-up test.

Der er ikke evidens for at anbefale et sedativum eller opioid frem for et andet.

Referencer

1. Barr J, Fraser GL, Puntillo K et al. Clinical practice guidelines for the management of pain, agitation, and delirium in adult patients in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2013;41:263-306.
2. http://www.dasaim.dk/wp-content/uploads/2014/02/Sedationsstrategi_samlet.pdf. 2011.
3. Payen JF, Chanques G, Mantz J et al. Current practices in sedation and analgesia for mechanically ventilated critically ill patients: a prospective multicenter patient-based study. *Anesthesiology* 2007;106:687-95.
4. Wunsch H, Kahn JM, Kramer AA et al. Use of intravenous infusion sedation among mechanically ventilated patients in the United States. *Crit Care Med*. 2009;37:3031-9.
5. Brook AD, Ahrens TS, Schaiff R et al. Effect of a nursing-implemented sedation protocol on the duration of mechanical ventilation. *Crit Care Med*. 1999;27:2609-15.
6. Kress JP, Pohlman AS, O'Connor MF et al. Daily interruption of sedative infusions in critically ill patients undergoing mechanical ventilation. *N.Engl.J.Med*. 2000;342:1471-7.
7. Schweickert WD, Gehlbach BK, Pohlman AS et al. Daily interruption of sedative infusions and complications of critical illness in mechanically ventilated patients. *Crit Care Med*. 2004;32:1272-6.
8. Kress JP, Gehlbach B, Lacy M et al. The long-term psychological effects of daily sedative interruption on critically ill patients. *Am.J.Respir.Crit Care Med*. 2003;168:1457-61.

9. Girard TD, Kress JP, Fuchs BD et al. Efficacy and safety of a paired sedation and ventilator weaning protocol for mechanically ventilated patients in intensive care (Awakening and Breathing Controlled trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2008;371:126-34.
10. Mehta S, Burry L, Cook D et al. Daily sedation interruption in mechanically ventilated critically ill patients cared for with a sedation protocol: A randomized controlled trial. *JAMA* 2012;308:1985-92.
11. ESICM. Sangeeta Mehta, Toronto, Canada. Hot Topics Session. ESICM 2012 Lissabon. <http://player.vimeo.com/video/51857953>. 2012.
12. Strom T, Martinussen T, Toft P. A protocol of no sedation for critically ill patients receiving mechanical ventilation: a randomised trial. *Lancet* 2010;375:475-80.
13. Kollef MH, Levy NT, Ahrens TS et al. The use of continuous i.v. sedation is associated with prolongation of mechanical ventilation. *Chest* 1998;114:541-8.
14. Vasile B, Rasulo F, Candiani A et al. The pathophysiology of propofol infusion syndrome: a simple name for a complex syndrome. *Intensive Care Med.* 2003;29:1417-25.
15. Kam PC, Cardone D. Propofol infusion syndrome. *Anaesthesia* 2007;62:690-701.
16. Pandharipande PP, Pun BT, Herr DL et al. Effect of Sedation With Dexmedetomidine vs Lorazepam on Acute Brain Dysfunction in Mechanically Ventilated Patients. *JAMA: The Journal of the American Medical Association* 2007;298:2644-53.
17. Riker RR, Shehabi Y, Bokesch PM et al. Dexmedetomidine vs Midazolam for Sedation of Critically Ill Patients. *JAMA: The Journal of the American Medical Association* 2009;301:489-99.
18. Jakob Sm REGR, et al. Dexmedetomidine vs midazolam or propofol for sedation during prolonged mechanical ventilation: Two randomized controlled trials. *JAMA* 2012;307:1151-60.
19. Ramsay MA, Savege TM, Simpson BR et al. Controlled sedation with alphaxalone-alphadolone. *Br.Med.J.* 1974;2:656-9.
20. Ely EW, Truman B, Shintani A et al. Monitoring sedation status over time in ICU patients: reliability and validity of the Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS). *JAMA* 2003;289:2983-91.

Neuromuskulær blokade til intensivpatienter

Introduktion

I nogle tilfælde kan patienter med behov for mekanisk ventilation have brug for neuromuskulært blokerende stoffer (NMBS) som et supplement til sedation og analgesi for at opnå optimal ventilation og oxygenering[1-3].

I et stort internationalt multicenter observationsstudie fik 13 % af de mekanisk ventilerede patienter NMBS i mindst én dag, og hos patienter med akut lunge svigt/ARDS er prævalensen af NMBS mellem 25-45 %[4, 5].

Beskrivelse

Perifert virkende NMBS blokerer acetylkolinreceptorer på den tværstribede muskels endeplade, hvorved skeletmuskulaturen paralyseres. Der findes to grupper af NMBS: Depolariserende agonister og non-depolariserende antagonist. Midlerne i begge grupper bindes reversibelt til receptorerne og blokerer derved for den normale impulsoverførelse formidlet af den naturlige transmitter, acetylkolin[6].

Depolariserende neuromuskulært blokerende stoffer

Virker i princippet på samme måde som acetylkolin, blot i længere tid. Efter depolarisering reagerer musklen i en periode ikke på yderligere nervestimulation. Virkningen indtræder hurtigt og varigheden er kort, idet de depolariserende lægemidler nedbrydes af plasma-kolinesterase.

Suxamethon er det eneste depolariserende neuromuskulært blokerende lægemiddel og er ikke anvendelig til længerevarende brug i intensiv regi [6]. Suxamethon anvendes til akut intubation pga. stoffets hurtigt indsættende virkning (30-60 sekunder) og korte virkningsvarighed (5-10 minutter). Stoffets depolariserende effekt kan forårsage en kraftig stigning i extracellulært kalium, hvorfor man bør undgå at anvende stoffet til patienter med svært nyresvigt, udtalt muskelsvaghed, langvarig immobilitet, massive traumer med betydelig muskel skade eller forbrændinger[3].

Non-depolariserende neuromuskulært blokerende stoffer

Blokerer impulsoverførelsen ved at bindes til muskelendepladen i kompetitiv receptorkonkurrence med acetylkolin. Herved forhindres impulsoverførelsen, hvorved muskelkontraktionen udebliver. Graden af den fremkaldte muskelparalyse afhænger således af forholdet mellem koncentrationen af det non-depolariserende middel og acetylkolin [6].

De non-depolariserende stoffer i Danmark er mivacurium (Mivacron®), cisatracurium (Nimbex®) og rocuronium (Esmeron®). Stofferne har forskellige anslagstider (tiden fra indgift af initialdosis til maksimal effekt), varighed (den tid der går, før initialdosis skal suppleres, eller revertering foretages) og metaboliseringsmåde [6, 7].

Mivacurium (Mivacron®)

- Anslagstid: 4-5 min.
- Varighed: 15-25 min.
- Dosis: Bolus 0,2 mg/kg over 30 sek., gentaget enkeltdosis 0,1-0,25 mg/kg
- Infusion 0,4-0,6 mg/kg/time
- Virkningsvarighed 1,5-2 x forlænget ved nedsat nyrefunktion og 2-3 x forlænget ved nedsat leverfunktion. Specielt ved supplerende doser.
- Stigende alder kan forlænge virkningsvarigheden.
- Nedbrydes af plasmakolinesterase og virkningen er derfor betydeligt forlænget ved genetisk mangel på dette enzym.

Cisatracurium (Nimbex®)

- Anslagstid: 2-4 min.
- Varighed: 40-50 min.
- Dosis: Bolus 0,1-0,15 mg/kg, gentaget enkeldosis 0,03 mg/kg
- Infusion 0,06-0,12 mg/kg/time
- Inaktiveres i plasma ved ester hydrolyse og Hofmann elimination
- Virkningsvarighed uafhængig af nyre og leverfunktion

Rocuronium (Esmeron®)

- Anslagstid: 1-2 min.
- Varighed: 20-40 min.
- Dosis: Bolus 0,6-1,0 mg/kg, gentaget enkeldosis 0,15 mg/kg
- Infusion 0,3-0,6 mg/kg/time
- Virkningsvarighed let forlænget ved nedsat nyrefunktion og 1,5 x forlænget ved nedsat leverfunktion. Specielt ved supplerende doser.
- Stigende alder kan forlænge virkningsvarigheden.
- Som det eneste non-depolariserende NMBS findes der til rocuronium en selektiv antidot til revertering af den neuromuskulære blokade. **Sugammadex (Bridion®)** [6]

Ingen undersøgelser har kunnet vise, at ét bestemt NMBS er at foretrække frem for et andet, dog bør man anvende cisatracurium til patienter med signifikant lever- eller nyre sygdom, da cisatracurium ikke er afhængige af slut-organ metabolisme for at kunne elimineres og ikke har aktive metabolitter [3].

Strategi

Ved anvendelse af NMBS bedres thorax compliance, og muskelparalysen reducerer oxygen forbruget ved at nedsætte respirationsarbejdet [8]. NMBS muliggør vanskelig mekanisk ventilation, idet man bedrer muligheden for at kontrollere ventilationen, så man kan opnå en bedre gasudveksling, reducere peak airway pressure og risikoen for barotraumer [2, 9, 10].

Indikation for anvendelse af NMBS

Meget få undersøgelser har entydigt kunnet vise hvornår og hvordan, man skal anvende NMBS til kritisk syge intensivpatienter [1, 3, 11].

Indikationen for anvendelse af NMBS til intensivpatienter, er først og fremmest at forbedre den mekaniske ventilation til de patienter, hvor sedation og analgesi ikke er tilstrækkelig til at kunne opnå det ønskede behandlingsresultat [11]. Det kan være patienter med meget dårlig gasudveksling, patienter som kræver inverse I:E ratio, patienter som har brug for permissiv hypercapni, patienter i bugleje, anvendelse af højt PEEP og højfrekvens oscillatorisk ventilation, og til patienter med højt positivt end-expiratorisk tryk og højt airway pressure for at reducere risikoen for barotraumer [2, 12-14].

NMBS har været anvendt til en stor men varierende del af patienter med ARDS [1, 2, 8]. Tre randomiserede, kontrollerede undersøgelser evaluerede virkningen af NMBS's effekt på gasudveksling, morbiditet og mortalitet for patienter med ARDS [15]. Nogle tyder på, at anvendelse af NMBS til mekanisk ventilerede ARDS patienter med hypoxisk respiratorisk svigt er gavnligt, idet der blev påvist en bedring i PaO₂/FiO₂ ratio og et fald i peak pressure efter NMBS indgift, samt en signifikant bedring af splanchius gennemblødningen [12, 16, 17]. Papazian et al. kunne endda vise, at behandlingen med NMBS (cisatracurium) i 48 timer, givet som infusion tidligt i forløbet til patienter med svær ARDS, forbedrede den korrigerede 90-dages overlevelse, samt øgede antallet af respiratorfrie dage og dage uden for ICU. Desuden fandt man et fald i forekomsten af barotraumer. Dog kunne man ikke finde signifikant forskel i den generelle 90-dages dødelighed [18].

Endelig har NMBS været anvendt til specielle medicinske tilstande, så som patienter med forhøjet intrakranielt tryk, for at sikre at ICP ikke stiger yderligere ved trakealsugning, hoste og agitation[19], status asthmaticus, patienter med intra-abdominal hypertension, og patienter som underkastes hypotermi, hvor man vil undgå shivering[1-3, 8, 20].

Administrationsmåde og monitorering

Non-depolariserende NMBS gives til intensivpatienter enten som intermitterende bolusdosis eller som kontinuerlig infusion. Der er ingen studier, der har kunnet vise, at den ene administrationsmåde er bedre end den anden, og man har ikke kunnet vise at bivirkningerne til NMBS reduceres ved at anvende intermitterende dosis teknik i stedet for infusion[1, 2].

For at sikre en effektiv blokade med NMBS, med den lavest mulige dosis for at undgå akkumulering og komplikationer, er det vigtigt at overvåge den neuromuskulære aktivitet[2, 11]. Dybden af den neuromuskulære blokade skal monitoreres med perifer nervestimulation hos alle patienter, som i længere tid får NMBS terapi, da klinisk vurdering er upålidelig[1, 2, 11]. Train-of-four (TOF) perifer nervestimulation er den mest anvendte form med monitoreringssted over n. ulnaris, som forsyner m. adductor pollicis. Et eller to udslag tyder på tilstrækkelig blokade. Når der ikke er noget udslag, skal dosis reduceres[7]. Når TOF responset er vendt tilbage til det normale i tommelfingeren, kan funktionen af musklerne i luftvejene antages at være normale[2].

Der anbefales dagligt stop for NMBS terapien. Denne behandlingspause giver mulighed for at vurdere, om NMBS terapien stadig er nødvendig. Man har derudover mulighed for at undersøge om myopathier og neuropathier er til stede, samt vurdere om patienten får sufficient sedation og analgesi[2].

Komplikationer og bivirkninger

Kritisk syge patienter er en meget heterogen gruppe, og mange konkurrerende faktorer kan give anledning til muskelsvaghed (Critical Illness Polyneuromyopati). Køn, multiple organ dysfunktioner, sedering, anvendelse af vasopressorstoffer, hyperglycæmi, lav serum albumin, længden på respiratorbehandlingen og varigheden af ICU opholdet samt indgift af corticosteroider, er alle faktorer som disponerer til muskelsvaghed hos kritisk syge intensivpatienter[15], men der menes at være en association mellem behandling med NMBS og forekomsten af myopati, neuropati, og ændringer af den neuromuskulære junction hos kritisk syge intensivpatienter[21].

Talrige kasuistikker beskriver vedvarende muskelsvaghed efter brug af NMBS i ICU. Forekomsten er dog ukendt. En prospektiv undersøgelse anslår risikoen til 5-10 % for at udvikle langvarig muskelsvaghed, hvis NMBS har været anvendt i mere end 24 timer[22]. Man kan dog ikke påvise en kausal sammenhæng. Nyere undersøgelser har imidlertid vist, at NMBS ikke er associeret med muskulær svaghed[23, 24] og Forel [16] og Papazian [18] fandt ikke højere forekomst af muskelsvaghed hos patienter, der fik 48 timers infusion af cisatracurium sammenlignet med kontrolgruppen.

Man bør dog være opmærksom på risikofaktorer, som kan prædisponere til neuromuskulære komplikationer, herunder specielt sepsis og brug af høje doser steroid. NMBS bør undgås hos disse patienter, hvis det er muligt[25].

Komplikationer forbundet med anvendelsen af NMBS til intensivpatienter er udover muskelsvaghed, klinisk sløring af forskellige patologiske tilstande (akut abdomen, angina, neurologisk forværring), tachyphylaxi, myositis ossificans (calcifikation af muskel), perifer nerve skade, dyb vene trombose, tryksår og cornea ulcerationer [7].

Sammenfatning, konklusion og anbefaling

- Anvendelse af NMBS til kritisk syge intensivpatienter forbliver problematisk, fordi indikationerne for farmakologisk paralyse til intensivpatienter er uklare.
- Nyre undersøgelser tyder dog på at NMBS har en plads i behandlingen af ARDS i det tidlige stadie, specielt til patienter med lav PaO₂/FiO₂ ratio.

- Anvendelse af NMBS i mere end 24 til 48 timer til kritisk syge intensivpatienter er forbundet med mange potentielle komplikationer.
- NMBS bør kun anvendes, for at sikre optimal ventilation, når alle andre midler har været prøvet uden succes.
- Indikationerne for neuromuskulær blokade bør defineres klart, og patienterne bør vurderes regelmæssigt under behandlingen med NMBS for at bedømme, om der fortsat er et behov for muskelparalyse. Der anbefales daglig stop af NMBS terapien til revurdering.
- Dybden af den neuromuskulære blokade skal monitoreres med perifer nervestimulation hos alle patienter, som i længere tid får NMBS terapi, da klinisk vurdering er upålidelig.
- Den mindste dosis af NMBS, for at opnå det kliniske behandlingsmål, bør anvendes.
- Det er vigtigt, at alle patienter, der behandles med NMBS, får relevant og tilstrækkelig sedation og analgesi.

Referencer

1. Vender JS, Szokol JW, Murphy GS et al. Sedation, analgesia, and neuromuscular blockade in sepsis: an evidence-based review. *Crit Care Med* 2004;32:S554-61.
2. Murray MJ, Cowen J, DeBlock H et al. Clinical practice guidelines for sustained neuromuscular blockade in the adult critically ill patient. *Crit Care Med* 2002;30:142-56.
3. Greenberg SB, Vender J. The use of neuromuscular blocking agents in the ICU: where are we now? *Crit Care Med* 2013;41:1332-44.
4. Arroliga A, Frutos-Vivar F, Hall J et al. Use of sedatives and neuromuscular blockers in a cohort of patients receiving mechanical ventilation. *Chest* 2005;128:496-506.
5. Arroliga AC, Thompson BT, Ancukiewicz M et al. Use of sedatives, opioids, and neuromuscular blocking agents in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 2008;36:1083-8.
6. ; Available from: <http://pro.medicin.dk/>.
7. Vilela H, Ferreira D. Analgesia, sedation and neuromuscular blockade in mechanically ventilated cardiac intensive care unit patients. Part III--Neuromuscular blockade. *Revista portuguesa de cardiologia : orgao oficial da Sociedade Portuguesa de Cardiologia = Portuguese journal of cardiology : an official journal of the Portuguese Society of Cardiology* 2006;25:341-50.
8. Hansen-Flaschen JH, Brazinsky S, Basile C et al. Use of sedating drugs and neuromuscular blocking agents in patients requiring mechanical ventilation for respiratory failure. A national survey. *JAMA* 1991;266:2870-5.
9. Marini JJ. Spontaneously regulated vs. controlled ventilation of acute lung injury/acute respiratory distress syndrome. *Current opinion in critical care* 2011;17:24-9.
10. Slutsky AS. Neuromuscular blocking agents in ARDS. *The New England journal of medicine* 2010;363:1176-80.
11. Piriypatsom A, Bittner EA, Hines J et al. Sedation and paralysis. *Respir Care* 2013;58:1024-37.
12. Gainnier M, Roch A, Forel JM et al. Effect of neuromuscular blocking agents on gas exchange in patients presenting with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 2004;32:113-9.
13. Guerin C, Reignier J, Richard JC et al. Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome. *The New England journal of medicine* 2013;368:2159-68.
14. Sessler CN. Sedation, analgesia, and neuromuscular blockade for high-frequency oscillatory ventilation. *Crit Care Med* 2005;33:S209-16.
15. Hraiech S, Forel JM, Papazian L. The role of neuromuscular blockers in ARDS: benefits and risks. *Current opinion in critical care* 2012;18:495-502.

16. Forel JM, Roch A, Marin V et al. Neuromuscular blocking agents decrease inflammatory response in patients presenting with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 2006;34:2749-57.
17. Marik PE, Kaufman D. The effects of neuromuscular paralysis on systemic and splanchnic oxygen utilization in mechanically ventilated patients. *Chest* 1996;109:1038-42.
18. Papazian L, Forel JM, Gacouin A et al. Neuromuscular blockers in early acute respiratory distress syndrome. *N.Engl.J.Med.* 2010;363:1107-16.
19. Werba A, Weinstabl C, Petricek W et al. [Requisite muscle relaxation using vecuronium for tracheobronchial suction in neurosurgical intensive care patients]. *Anaesthesist* 1991;40:328-31. Bedarfsgerechte Muskelrelaxation mit Vecuronium zur Tracheobronchialtoilette beim neurochirurgischen Intensivpatienten.
20. Bernard SA, Gray TW, Buist MD et al. Treatment of comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest with induced hypothermia. *The New England journal of medicine* 2002;346:557-63.
21. Hogue CW, Jr., Ward JM, Itani MS et al. Tolerance and upregulation of acetylcholine receptors follow chronic infusion of d-tubocurarine. *Journal of applied physiology* 1992;72:1326-31.
22. Murray MJ, Strickland RA, Weiler C. The use of neuromuscular blocking drugs in the intensive care unit: a US perspective. *Intensive Care Med* 1993;19 Suppl 2:S40-4.
23. de Jonghe B, Lacherade JC, Sharshar T et al. Intensive care unit-acquired weakness: risk factors and prevention. *Crit Care Med* 2009;37:S309-15.
24. Weber-Carstens S, Deja M, Koch S et al. Risk factors in critical illness myopathy during the early course of critical illness: a prospective observational study. *Crit Care* 2010;14:R119.
25. Larsson L, Li X, Edstrom L et al. Acute quadriplegia and loss of muscle myosin in patients treated with nondepolarizing neuromuscular blocking agents and corticosteroids: mechanisms at the cellular and molecular levels. *Crit Care Med* 2000;28:34-45.