

DELIRIJ V PALIATIVNI MEDICINI

Neprepoznani sopotnik ob koncu življenja

Jernej Benedik

Onkološki inštitut Ljubljana

Povzetek

Delirij je definiran kot spremenjena stopnja zavesti in pozornosti. Vključuje širok razpon simptomov, od čezmerne zaspanosti do agitiranega haluciniranja. Čeprav gre za učinke več dejavnikov na isti sistem (živčevje), bi težko govorili le o enem kliničnem stanju. Delirij se pojavi pri skoraj vseh bolnikih v terminalni fazi in je pogosto spregledan. Napačno razlaganje (zamenjevanje za bolečino) in zdravljenje bolnikovih simptomov ga lahko še poslabšata (predoziranje zdravil). Vzroki so številni in največkrat prepleteni. Diferencialna diagnoza pogosto terja dodaten napor za razločevanje med podobnimi stanji. Zdravljenje vključuje nefarmakološke in farmakološke ukrepe, s katerimi želimo bolnika znova orientirati, če je to smiselno, predvsem pa ublažiti prestrašenost in stisko, izboljšati spanje, v skrajnem primeru pa ga uspavati.

Uvod

Delirij je opredeljen kot zmanjšana stopnja zavesti, nesposobnost usmerjanja, vzdrževanja ali spremembe pozornosti, motnje v mišljenju in zaznavanju. Ostaja najpogostejša nevropsihiatrična motnja bolnikov v terminalni fazi bolezn. Predstavlja tudi simptom, ki je v paliativni medicini najpogosteje povezan s preživetjem, krajšim od enega meseca. Lahko pomeni težko etično dilemo, ker lahko odločilno vpliva na nadaljnje zdravljenje.

Običajno se razvije v kratkem časovnem obdobju – v urah ali dnevu – in čez dan lahko niha. Lahko je reverzibilen – z zdravljenjem ali brez njega – ali pa ireverzibilen, lahko je le epizoda ali pa traja dalj časa (dneve, tedne). Delirij z agitacijo je lahko prvi glasnik “težke poti” umiranja (diagram 1).

Ločimo tri klinične podtipe:

- hipoaktivni,
- mešani,
- hiperaktivni tip.

Za hipoaktivni delirij je značilno, da so bolniki zaspani, umaknjeni. Spremenjeno je stanje zavesti. Zelo težko ga je ugotoviti, zato je precej pogostejši, kot si

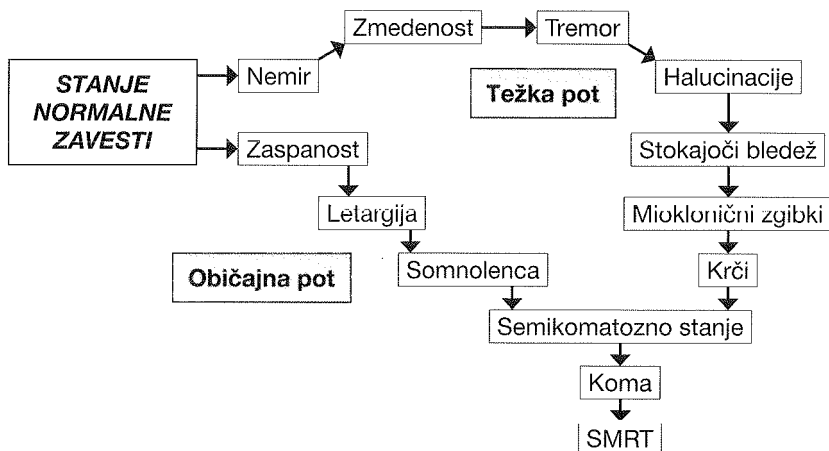


Diagram 1. Dve poti umiranja (povzeto po EPEC project, 2005, modul 6–9).

mislimo. Hitrost nastanka simptomov in motnje mišljenja sta ključni za razlikovanje od demence in depresije, s katerima ga lahko zamenjamo. Hiperaktivni delirij je povezan z vznemirjenostjo, agresivnostjo in motnjami zaznave (halucinacijami). Lahko posnema akutno psihozo. Za razlikovanje je zopet ključna hitrost nastanka simptomov (ni prodromov). Ta oblika je najpogosteje ugotovljena in zdravljena. Mešani delirij predstavlja kombinacijo simptomov obeh tipov.

Simptomi delirija se lahko spreminjajo in razlikujejo med različnimi bolniki, pa tudi pri enem bolniku. Simptomi so pogosto bolj izraženi proti večeru in ponoči.

Epidemiologija in dejavniki tveganja

V študijah ugotavljajo, da se pri bolnikih z rakom delirij pojavlja v 85 %, pri bolnikih v terminalni fazi pa lahko tudi v več kot 90 % primerov. Večina epidemioloških študij ima večje metodološke slabosti. Tudi merila in instrumenti za ugotavljanje delirija so se razvili šele v zadnjih desetletjih, zato je primerjava teh študij otežena. Ocenjevanje pojavljanja znakov delirija pri bolnikih je povezano z večjo pojavnostjo. Klinične izkušnje kažejo, da se blage oblike delirija pojavljajo pri vseh terminalno bolnih.

Na starejši populaciji je bil razvit in preizkušen klinični model, ki vključuje dejavnike tveganja za nastanek delirija, in dejavnike, ki povečajo bolnikovo ogroženost, da se delirij razvije. Ta model verjetno velja tudi za bolnike z rakom v terminalni fazi.

Dejavniki tveganja za nastanek delirija so višja starost, kognitivni primanjkljaj in teža bolezni. Številne raziskave so jasno pokazale, da je redno jemanje več različnih zdravil ogrožajoč dejavnik, prav tako so taki tudi razni iatrogeni posegi, ovirnice in podhranjenost.

Raziskave, ki so ocenjevale vlogo motenj vida in sluha, depresije, zlorabe alkohola, elektrolitskih motenj in dehidracije pri nastanku delirija, so imele heterogene rezultate; ti dejavniki lahko povečajo bolnikovo ogroženost za nastanek delirija.

Tudi zmanjšana vrednost albumina, kostni zasevki in hematološke maligne bolezni so se izkazali za ogrožajoče dejavnike, čeprav je verjetneje, da kažejo teže bolezni.

Najnovejše študije pri bolnikih z napredovalim rakom so pokazale, da so uporaba psihotropnih zdravil in okužbe zunaj dihal napovedni dejavniki za reverzibilnost delirija. Hipoksična encefalopatija je bila povezana z ireverzibilnostjo.

Etiologija

V različnih člankih je naštetih veliko različnih vzrokov za nastanek delirija (tabela 1). Iskanje vzroka za nastanek je težka naloga, ker je izvedba eksperimentalnih raziskav otežena iz etičnih in praktičnih razlogov. Maloštevilne študije, ki so raziskovale vzroke za nastanek delirija, so ugotovile, da gre najpogosteje za preplet številnih dejavnikov. Najpogostejši so hepato-renalna disfunkcija ter tekočinska in elektrolitska neravnotežja. Pri bolnikih s terminalno maligno boleznijo pa so najpogostejši dejavniki možganski zasevki, presnovne motnje, možganske krvavitve/infarkti, podhranjenost in zdravila (opioidi, benzodiazepini, kortikosteroidi, triciklični antidepresivi). Odtegnitev alkohola, nikotina in nekaterih psihoaktivnih zdravil lahko povzroči delirij. Za lažje pomnjenje si lahko pomagamo z naslednjim algoritmom:

D – drug

E – ethanol

L – liver impairment

I – infection

R – respiratory impairment

I – intracranial process

U – uremia

M – metabolic abnormalities

Hipoteza za razlago patofiziologije delirija je več. V patofiziološko dogajanje je vpletenih več sistemov (dopaminski in acetil-holinški, serotoninški, noradrenalinški, histaminski, GABA...), ki so vpeti v vzdrževanje zavesti in v normalen cikel budnosti in spanja, ter hipoksija možganov in s stresom povzročene hormonske spremembe (kortikosteroidi). V končni fazi gre za globalno motnjo delovanja možganov zaradi pomanjkljivega metabolizma v možganih. Anatomsko gledano gre najverjetneje za prizadetost prefrontalne skorje in talamusa, ki sta verjetno najbolj vpletena v motnje vedenja in mišljenja.

Tabela 1. Etiologija delirija.

Kategorija	Glavni vzrok
odpoved organa zdravila – <i>psihoaktivna</i> – <i>ostala</i>	srce, ledvice, jetra, pljuča benzodiazepini, antiholinergiki kortikosteroidi, opiodi, citostatiki, H ₂ -antagonisti
intrakranialni procesi okužbe presnovne motnje	zasevki, krvavitve sečila, dihala, drugo dehidracija, hipoksija, hiperkalcemija, hipoglikemija
odtegnitev drugo	alkohol, benzodiazepini, nikotin hipovitaminoze (B ₁₂ , tiamin, niacin), pireksija, zastajanje urina

Öcena bolnikovega stanja, diferencialna diagnoza

Za zgodnjo postavitev diagnoze je ključna uporaba različnih vprašalnikov. Z njimi skušamo oceniti spremembe v stopnji bolnikove zavesti (Ali je zaspan, se ga ne da zbuditi?), sposobnost usmerjanja, vzdrževanja ali spremembe pozornosti (Ali se lahko smiselno pogovarja, bere, izvede preprosta opravila?) in formalno urejenost mišljenja in zavedanja (Ali je orientiran, si zapomni pomembne stvari, ima prisluhe, prideve?). Uporaba vprašalnikov, kakršna sta Kratek test zaznavnih sposobnosti in Memorial Delirium Assessment, izboljša prepoznavanje in oceno teže delirija. Pri mentalno urejenih bolnikih sta nenaden pojav opisanih sprememb in nihanje njihove izraznosti čez dan skoraj vedno znak delirija.

Diferencialna diagnoza vključuje demenco (ta se kaže z enakimi simptomi, je pa nastanek podaljšan (meseči) in zavest ni motena), anksioznost, depresijo, psihotična in manična stanja (za katera lahko izvemo iz anamneze) ter stanja s halucinacijami zaradi organskih vzrokov (ta so navadno monosimptomatska). Pri bolnikih z znano duševno boleznijo je dobrodošel posvet s psihiatrom, prav tako pri bolnikih, kjer stanje ostaja nerazjasnjeno.

Postavitev diagnoze delirija v onkologiji otežuje več dejavnikov (velika frekvenca bolnikov, nepoznavanje vseh simptomov, spreminjanje simptomov, težko ocenjevanje psiholoških simptomov, podcenjevanje obremenitve, ki jo delirij predstavlja za bolnika in svoje).

Številna vprašanja ostajajo neodgovorjena (npr. pogostnost uporabe vprašalnikov). Prav tako ni dokazov, ki bi podpirali rutinsko uporabo teh pomagal. Zelo pomemben pa ostaja premislek pred uporabo rutinskih preiskovalnih metod za odkrivanje možnih vzrokov delirija. Vedno je treba pretehtati, kakšno obremenitev predstavlja neka preiskava za bolnika in kakšna je morebitna korist.

Preprečevanje in zdravljenje

Pri uporabi nefarmakoloških ukrepov za preprečevanje delirija ni nedvoumni dokazov o učinkovitosti. Priporočilo za njihovo uporabo temelji na izsledkih

treh sistematičnih preglednih raziskavah. Vključujejo ukrepe, ki pomagajo bolniku, da vzdržuje orientiranost, vsakodnevno rutino, zmanjšujejo anksioznost, omogočajo ustrezno sporazumevanje, mobilnost in varnost (tabela 2).

Tabela 2. Preprečevanje in zdravljenje delirija.

Nefarmakološki ukrepi	Primer
orientacija	ure, koledarji, namen sprejema v bolnico, seznanitev z osebjem in ukrepi
dehidracija	spodbujanje pitja
mobilizacija	protokoli za zgodnjo mobilizacijo
informacija	seznanitev bolnika in svojcev z naravo in zdravljenjem delirija
spanje	spalna higiena (topli napitki pred spanjem, masaža, sprostitvene tehnike)
okolje	stabilno okolje (soba, osebje), domačnost bolniške sobe
zaznava	slušni aparat, očala
Farmakološki ukrepi	
antipsihotiki	1. linija: haloperidol (Haldol®) 0,5–2 mg 2–3x/dan
	2. linija: olanzepin (Zyprexa Velotab®) 2,5–5 mg 1x/dan, risperdon (Risperdal®, Torendo Q-Tab®) 0,5 mg 2x/dan
kombinirano zdravljenje	haloperidol in lorazepam (Lorsilan®) 0,5–2 mg 3x/dan

Zdravljenje delirija je vedno usmerjeno k odkrivanju in odpravljanju možnih vzrokov. Pri odkrivanju je potrebna tehtna uporaba preiskovalnih metod, da ne bi še dodatno poslabšali stanje bolnika. Pri tem naj sodelujejo tudi svojci, ki morajo pogosto namesto bolnika podpisati privolitev za preiskavo.

Osnova farmakološkega zdravljenja je haloperidol v majhnih odmerkih (0,5–2 mg 2- do 3-krat na dan). Haloperidol je močan antagonist dopamina s šibkim anti-holinergičnim in sedativnim delovanjem. Kratka razpolovna doba, neaktivni presnovki in minimalni neželeni učinki na obtočila mu dajejo prednost pred drugimi zdravili. Uporabimo lahko tudi atipične antipsihotike (risperdon in olanzepin).

Pri vznemirjenih in agresivnih bolnikih v primeru neodzivnosti na večje odmerke haloperidola (5 mg 3-krat na dan) lahko dodamo še benzodiazepine s kratko razpolovno dobo in brez aktivnih presnovkov (lorazepam 0,5–2 mg 3-krat na dan). Sami benzodiazepini brez nevroleptikov lahko paradokсно še poslabšajo vznemirjenost. Primerni so le pri odtegnitvi in jetrni encefalopatiji. Apaurin zaradi dolge razpolovne dobe in aktivnih presnovkov ni primeren.

V redkih primerih je potrebna sedacija s kontinuirano podkožno infuzijo midazolama (1 mg na uro). Pomisliti je treba tudi na menjavanje opioidov (učinkovine brez aktivnih presnovkov, npr. buprenorfin – Transtec®).

Še vedno ni raziskav, na katere bi oprli zdravljenje delirija pri bolnikih s terminalno rakavo boleznijo, še posebno to velja za hipoaktivni delirij. Psihostimulansi lahko izboljšajo njegove simptome, vendar ni dovolj podatkov, da bi jih uporabljali rutinsko. Nekateri svetujejo majhne odmerke atipičnih nevroleptikov.

Komunikacija z nezavestnim bolnikom

Pogosto se svojci, ki so sicer zelo zadovoljni z onkološkim zdravljenjem, pritožijo, da niso vedeli, da bolnik umira, do tedaj, ko ni mogel več govoriti. Trpijo zaradi žalovanja in zaradi nekaterih nerešenih stvari v družini. Pogosto je zelo težko rešiti nasprotje med bolnikovim "bojem za življenje" in dejstvom, da bo brez nekega izjemnega dogodka kmalu umrl. Svojcem in bolnikom je treba omogočiti, da rešijo medsebojne odnose pred bolnikovo smrtjo. To je zelo pomembno, ker se zaradi zoženja zavesti zmanjšujejo bolnikove možnosti komunikacije, kar je hudo breme za svojce. Ravno v zadnjih urah življenja bi najbolj potrebovali stik z najdražjim. Stopnja tega bremena je največkrat obratno sorazmerna z vnaprejšnjimi pripravami svojcev (in bolnika) na ta dogodek in z načrtovanjem ukrepov v zvezi z njim.

Trenutno ni znano, koliko nezavestni dejansko sliši. Tega tudi ne moremo ugotoviti, izmeriti. Če izhajamo iz izkušenj z oddelkov za nujna stanja, lahko sklepamo, da je stopnja zavedanja nezavestnega višja od sposobnosti odziva. Zato je smiselno predvidevanje, da bolnik "vse sliši". Temu prilagodimo vsebino pogovorov ob njegovi postelji, da mu z neprimernimi temami ne bi povzročali dodatnega stresa. Svojci naj napravijo okolje domače in prijazno. Bolnik naj bo obdan z osebami, zvoki, glasovi, ki naj bi mu bili všeč. Svojci naj ga vključijo v svoje pogovore in naj povedo vse, kar čutijo, da bi morali povedati. Včasih se zdi, da bolnik potrebuje "dovoljenje", da umre. V takem primeru je treba svojce in negovalce opogumiti, da mu na primeren način to "dovolijo". Dotik lahko izboljša komunikacijo. Svojci naj izkazujejo svojo naklonjenost tako, kot so vajeni, in do tiste mere, ki se jim zdi primerna.

Delirij v terminalni fazi

Oskrba bolnika v terminalni fazi naj teži k zagotavljanju najboljšega udobja za bolnika, svojce in izvajalce paliativne oskrbe. Nemir, stokanje, blodnje so lahko bistveno bolj obremenjujoče za svojce kot za bolnika. Izključiti je treba bolečino (pogosto si ječanje napačno razlagamo kot bolečino), nerešeno zaprtje s krči, zastoj seča s povečanim mehurjem, nerešen psihološki stres. Niti pri hujšem nemiru ne smemo uporabiti ovirnic. Bolj primerna je ocena psihološkega stresa, rešilni protibolečinski odmerek, če gre za bolečino (pozor – opiodi lahko poslabšajo delirij), ali kakšno drugačno omogočanje udobja. Včasih je potrebna blaga sedacija, da bolnik mirno zaspi. Hiperaktivni delirij je treba zdraviti z antipsihotiki (glej zgoraj). Pogosto ravno delirij onemogoča oskrbo na domu.

Včasih je stres zaradi soočanja bolnika z neizbežnostjo smrti prehud. V idealnih okoliščinah bi morale biti vse čustvene, socialne in duhovne potrebe v tej fazi že rešene. Včasih lahko takšno stisko reši le paliativna sedacija. Potreben je odkrit pogovor med zdravnikom, bolnikom in svojci.

Viri in literatura

1. Burns A, Gallagley A, Byrne J; Delirium. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75: 362–367.
2. Homs J, Luong D; Symptoms and Survival in Patients with Advanced Disease. *J Pall Med* 2007; 10 (4): 904–909.
3. Spiller J A, Keen J C; Hypoactive delirium: assessing the extent of the problem for inpatient specialist palliative care. *Pall Med* 2006; 20: 17–23.
4. Chi-Un Pae in soavt.; Delirium: Where Do We Stand? *Curr Psychiatry Rep.* 2008 Jun;10(3):240-8
5. Eeles E, Rockwood; Delirium in the Long-Term Care Setting: Clinical and Research Challenges; *J Am Med Dir Assoc* 2008; 9: 157–161.
6. Michaud L., Burnand B., Stiefel F; Taking care of the terminally ill cancer patient: delirium as symptom of terminal disease. *Ann Oncol* 2004; 15 Supp 4: 199–203.
7. Chun-Kai F in sod.; Prevalence, Detection and Treatment of Delirium in Terminal Cancer Inpatients: A prospective survey. *Jpn J Clin Oncol* 2008; 38: 56–63.
8. Braiteh F in sod.; Characteristic, Findings and Outcome of Palliative Care Inpatient Consultations at a Comprehensive Cancer Center. *J Pall Med* 2007; 10 (4): 948–955.
9. DeVita, Hellman, and Rosenberg's *Cancer: Principles and Practice of Oncology*; 8th edition, vol. 2: 2837–2840.
10. Pogosta vprašanja v paliativni oskrbi; Onkološki inštitut, 2008.
11. *Palliative medicine secrets*; Hanley& Belfus, 1997.

MOTNJE V DELOVANJU ŽIVČEVJA

- Zavest je opredeljena kot preplet delovanja številnih možganskih struktur.
- Stopnja in vsebina zavesti sta razmeroma preprosti nevrološki definiciji.
- Filozofske in etične implikacije višjih možganskih funkcij pomembno vplivajo na odločanje o vrsti/omejitvi zdravljenja.



DELIRIJ

DEFINICIJA:

- Zmanjšana stopnja zavesti, nesposobnost usmerjanja, vzdrževanja ali spremembe pozornosti.
- Motnje v zaznavanju in mišljenju.
- Lahko je prvi glasnik težke poti umiranja.



DELIRIJ

POGOSTOST:

- Pojavi se pri 85 % bolnikov z rakom, v terminalni fazi je prisoten pri preko 90 % bolnikov (v blagi obliki pa pri vseh).
- Je drugi najpogostejši razlog napotitve k zdravniku.

DELIRIJ

VZROKI:

KATEGORIJA	GLAVNI VZROK
Odpoved organa	Srce, ledvica, jetra, pljuča
Zdravila	
- psihoaktivna	Benzodiazepini, antiholinergiki
- ostala	Kortikosteroidi, opiodi, citostatiki, H ₂ -antagonisti
Intrakranialni procesi	Metastaze, krvavitve
Okužbe	Sečil, dihal, ostalo
Metabolne motnje	Dehidracija, hipoksija, hiperkalcemija, hipoglikemija
Odtegnitev	Alkohol, benzodiazepini, nikotin
Ostalo	Hipovitaminoze (B ₁₂ , tiamin, niacin), pireksija, retenca urina

DELIRIJ

DIAGNOZA, PREPOZNAVANJE:

- Za zgodnjo prepoznavo je ključna uporaba vprašalnikov (npr. kratek test zaznavnih sposobnosti).
- Vprašalniki za oceno teže delirija (npr. Memorial delirium assessment scale).
- Odprta vprašanja:
 - Pogostost izvajanja testa (dnevno nihanje simptomov)
 - Ni "evidence based" dokazov za rutinsko uporabo vprašalnikov
 - Nепrepoznavanje hipoaktivnega delirija



DELIRIJ

UKREPI:

NEFARMAKOLOŠKI UKREPI	PRIMER
Orientacija	Ure, koledarji, namen sprejema v bolnico, seznanitev z osebjem in ukrepi
Dehidracija	Spodbujanje pitja
Mobilizacija	Protokoli za zgodnjo mobilizacijo
Informacija	Seznanitev bolnika in svojcev z naravo in zdravljenjem delirija
Spanje	Spalna higiena (topli napitki pred spanjem, masaža, sprostitvene tehnike)
Okolje	Stabilno okolje (soba, osebje), domačnost bolniške sobe
Zaznava	Slušni aparat, očala

FARMAKOLOŠKI UKREPI	
Antipsihotiki	1. linija: haloperidol (Haldol®) 0,5-2 mg 2-3x/dan 2.linija: olanzepine (Zyprexa Velotab®) 2,5-5 mg 1x/dan, risperdon (Risperdal®, Torendo Q Tab®) 0,5 mg 2x/dan
Kombinirano zdravljenje	Haloperidol in lorazepam (Lorsilan®) 0,5-2 mg 3x/dan

