

UTJECAJ REGIONALNE ANESTEZIJE I ANALGEZIJE NA RAZVOJ POSTOPERACIJSKOG DELIRIJA

BRANKO TRIPKOVIĆ

Odjel za anesteziologiju, Klinika za ortopediju. Klinički bolnički centar Zagreb, Zagreb, Hrvatska

Postoperacijski delirij ili stanje akutne konfuzije je često nakon kirurških zahvata, a učestalost ovisi o vrsti operacije i kliničkim osobitostima bolesnika. Utvrđeno je da je delirij čest kod bolesnika starije životne dobi, sa simptomima demencije, funkcionalnim poremećajima, nikotinizmom, značajnim komorbiditetom, patološkim vrijednostima elektrolita (K, Na), glukoze i albumina (<4.9 g/dl) te psihopatološkim simptomima. (npr. depresijom). Dokazano je da je čest kod operacijskih zahvata s velikim perioperacijskim stresom, a drugi rizici uključuju značajno krvarenje, nizak postoperacijski hematokrit, respiracijske poremećaje, hipotenziju i dr. Deliriju mogu pridonijeti i lijekovi koji se primjenjuju perioperacijski kao inhalacijski anestetici i opioidni analgetici. Upotreba tih lijekova i perioperacijski stres su manji pri izvođenju kirurških zahvata u regionalnoj anesteziji te su provedene studije u kojima se uspoređuje učestalost delirija pri općoj i regionalnoj anesteziji. Dosadašnje studije su pokazale manju učestalost delirija pri regionalnoj anesteziji, ali razlika nije statistička značajna. Nedostatak većine tih studija je da su retrospektivne, nerandomizirane s malim brojem bolesnika, te je potrebno provesti prospektivne studije koje će ciljano analizirati postoperacijski delirij i tip anestezije te će se tek tada moći donijeti definitivni zaključak o utjecaju tipa anestezije na učestalost postoperacijskog delirija.

Ključne riječi: anestezija, analgezija, postoperacijski delirij

Adresa za dopisivanje: Doc. dr. sc. Branko Tripković, dr. med.
Klinika za ortopediju
Klinički bolnički centar Zagreb
Šalata
10000 Zagreb, Hrvatska

UVOD

Postoperacijski delirij ili stanje akutne konfuzije i uznemirenosti je komplikacija u postoperacijskom liječenju bolesnika koja se javlja nakon mnogih kirurških zahvata. Učestalost se prema podacima iz literature kreće od 9% do 87% ovisno o vrsti kirurškog zahvata i samoj definiciji poremećaja. Prepoznavanje ove komplikacije je važno jer je samo uz pravodobnu dijagnozu i terapiju moguće izbjeći komplikacije delirija koje obuhvaćaju funkcionalne poremećaje bolesnika, dužju hospitalizaciju, veće troškove liječenja, a kod teških slučajeva opisuju se i smrtni ishodi. U ovom članku prikazat će se mogućnosti dijagnoze i terapije delirija, utjecaj tipa anestezije na učestalost delirija te analizirati literaturne podatke o učestalosti delirija uz metode regionalne anestezije i analgezije (1).

UČESTALOST I FAKTORI RIZIKA

Delirij je akutno stanje poremećaja svijesti koji se očituje kako promjenama svijesti tako i poremećajima kognitivnih funkcija. Ovaj poremećaj je čest tijekom svih oblika hospitalizacije s različitom učestalošću ovisno o promatranoj skupini bolesnika te o kriterijima koji se postavljaju za dijagnozu. Kod kirurških bolesnika učestalost je najčešće između 10% do 51%, a povećana je kod bolesnika nakon prijeloma kuka (16% - 62%), kardiokirurških bolesnika te kod starijih (učestalost i preko 80%) (2,3). Zbog tako visoke učestalosti ove komplikacije u SAD-u godišnje preko 2 milijuna bolesnika razvija ove poremećaje, a ovisno o intenzitetu poremećaja i komplikacije mogu biti ozbiljne. U nekomplikiranim slučajevima, te kod bolesnika srednje životne dobi simptomi se povlače nakon 48 sati, ali simptomi

mogu biti dugotrajni te pogoršavaju postoperacijski oporavak, produljuju vrijeme hospitalizacije, povećavaju troškove liječenja, a prema pojedinim studijama čak jedna četvrtina starijih bolesnika umire unutar 6 mjeseci nakon razvoja delirija (4,5).

U mnogim ovim studijama ne razmatraju se posebno kognitivni poremećaji već se oni analiziraju zajedno s postoperacijskim delirijemom, iako postoje razlike kako u kliničkoj slici tako i u vremenu kada se javlja nakon kirurškog zahvata. Postoperacijska kognitivna disfunkcija (POCD) se najčešće opisuje nakon kardijalnih operacija s visokom učestalosti (53% kod otpusta iz bolnice te 24% nakon šest mjeseci!) (6). U mnogim slučajevima postoji korelacija između POCD i delirija. Delirij je stanje konfuzije koje nastupa akutno postoperacijski, a očituje se dezorijentacijom, poremećajima pozornosti, percepcije, intelektualnom disfunkcijom, poremećajima mišljenja, poremećajima svijesti te halucinacijama. Može se pojaviti u hiperaktivnoj formi s izraženom agitacijom i nemirom (češće u bolesnika srednje životne dobi), ali može se pojaviti i u hipoaktivnom obliku s izraženom letargijom (češće u bolesnika starije životne dobi). Ovaj oblik poremećaja svijesti naziva se i "interval delirium", jer se postoperacijski javlja između drugog i sedmog postoperacijskog dana.

U diferencijalnoj dijagnozi posebno se mora ramišljati o sindromu alkoholne apstinencije (delirium tremens), masnoj emboliji, demenciji, depresiji i raznim oblicima psihoza. Klinička slika tih simptoma je često jako slična postoperacijskom deliriju, ali su uzroci poremećaja različiti. U diferencijalnoj dijagnozi pomažu brojni testovi: *Confusion Rating Scale*, *Mini Mental Scale Examination*, *Clock Drawing Test*, *The Delirium Symptom Interview*, *The Confusion Assessment Method*, *Delirium Scale* i drugi (7).

Postoji više faktora rizika koji pogoduju razvoju postoperacijskog delirija, a mogu se podijeliti u osobitosti bolesnika i osobitosti kirurškog zahvata. Faktori koji se odnose na bolesnike obuhvaćaju stariju životnu dob, prisutne znakove demencije, funkcionalne poremećaje, nikotinizam, komorbiditet, patološke vrijednosti elektrolita (K, Na), glukoze i albumina (<4.9 g/dl) te psihopatološke simptome (npr. depresija). Od svih tih faktora najjača korelacija postoperacijskog delirija je s prijeoperacijskom demencijom.

Od osobitosti operacijskog zahvata najvažniji faktor koji određuje učestalost postoperacijskog delirija je veličina operacijskog stresa. Operacije s malim stupnjem operacijskog stresa kao operacije katarakte imaju učestalost delirija 4%, a vaskularne operacije imaju učestalost 36%. Kao operacijski rizici, ali koji su također povezani i s operacijskim stresom su intraoperacijsko

krvarenje, postoperacijski hematokrit <30%, respiracijski poremećaji, infekcije, hipotenzija i hipoksemija i dr.(8). Faktori rizika se međusobno zbrajaju te se prijeoperacijski ovisno o osobitostima bolesnika i operacijskog zahvata može posumnjati na razvoj postoperacijskog delirija.

U terapiji postoperacijskog delirija prvi korak je analiza i terapija drugih poremećaja koji imaju sličnu kliničku sliku, a u samoj terapiji lijek izbora su neuroleptici među kojima je najistaknutiji haloperidol. Primjenjuju se intravenski, ali je važno napomenuti da intravenski put primjene u SAD nema odobrenje FDA zbog opasnosti od ventrikularnih aritmija (28 slučajeva produženja QT intervala i "torsade de pointes"). Doza ovisi o kliničkoj slici te se primjenjuje 2-2,5 mg IV kod blažih agitacija do 7,5-10 mg kod teških oblika (u starijih su doze manje, obično 1/3 doze). Doza se može ponavljati, a primjenjivale su se i izrazito visoke doze (opisani su slučajevi primjene 1000 mg/dan). Važno je napomenuti da je obavezan ECG monitoring pri primjeni. Primjenjuju se također intravenski droperidol (može uzrokovati hipotenziju i respiratornu depresiju!), chlorpromazine i perphenazine (fenotijazini koji mogu uzrokovati hipotenziju i smanjenje udarnog volumena). Primjenjuje se i benzodiazepini kao lorazepam 1-2 mg IV koji se primjenjuje uz haloperidol (povoljna kombinacija jer lorazepam reducira ekstrapiramidne učinke haloperidola). U najtežim slučajevima kod bolesnika koji su na mehaničkoj ventilaciji primjenjuje se i fentanil ili morfij, a posebno je značajan propofol zbog sedacije i mogućnosti titracije doze (9,10).

PERIOPERACIJSKA ANALGEZIJA, VRSTA ANESTEZIJE I UČESTALOST POSTOPERACIJSKOG DELIRIJA

U mnogim se slučajevima postoperacijski delirij može spriječiti, ali pristup mora biti višestruk, jer nema specifičnog lijeka koji štiti bolesnike. Optimalno perioperacijsko liječenje koje će povoljno djelovati na funkciju neurona te spriječiti njihov poremećaj je najvažnije za sprječavanje nastanka delirija.

U mnogim slučajevima se postoperacijski delirij povezuje s anesteziološkim postupcima, kako intraoperacijski tako i u postoperacijskoj skrbi, osobito s postupcima analgezije. Proučavalo se utjecaj pojedinih anestetika, lijekova za premedikaciju i postoperacijsku analgeziju te se nastojalo pronaći korelaciju s postoperacijskim delirijem. Tako je utvrđeno da midazolam i propofol povećavaju učestalost delirija, delirij je češći kod upotrebe fentanila u usporedbi s remifentanilom (11). Učestalost delirija je smanjena kada se ketamin

primjenjuje kod indukcije u anesteziju, a rjeđi je i kod primjena klonidina (11). Istražuje se i mogući utjecaj inhalacijskih anestetika na delirij, te se smatra da je manja učestalost uz primjenu desflurana i sevoflurana u usporedbi s izofluranom zbog bržeg izlučivanja i kraćeg postoperacijskog buđenja (12). Patofiziološki mehanizmi utjecaja anestetika i analgetika na delirij nisu u potpunosti razjašnjeni, ali se prema tim zapažanjima može očekivati da će učestalost delirija biti manja kada se ti lijekovi manje primjenjuju, a to je kod korištenja metoda regionalne anestezije i analgezije.

Liječenje perioperacijske boli je od posebne važnosti, ali je pri analgeziji važno misliti i na negativne učinke analgetika: opijati mogu pogodovati razvoju delirija zbog povećanja razine dopamina i smanjenja razine acetilkolina. Problem analgezije i razvoja delirija istražen je 1998. godine kada se proučavalo učestalost delirija nakon frakture kuka, te je dokazano da intenzivna postoperacijska bol povećava učestalost delirija (*risk ratio* 9: *confidence interval* 1,8-45,2). Delirij je češći kod bolesnika koji su primili dozu analgetika ekvivalentnu <10 mg morfija od bolesnika koji su primili veće doze analgetika. Bolesnici koji su primali mepredin imaju veći rizik razvoja delirija vjerojatno zbog antikolinergičkih učinaka meridina (13). U drugim je studijama dokazano da je učestalost delirija veća kod većeg intenziteta postoperacijske boli bez obzira na količinu analgetika (14). U dosadašnjim studijama nije razjašnjeno koja je metoda analgezije optimalna za bolesnike. Mogući pozitivan učinak primjene metoda kontinuirane analgezije potvrđen je u nekim studijama gdje je uočena manja učestalost delirija uz primjenu opioida putem PCA pumpe u usporedbi s intramuskularnom primjenom analgetika (15), dok nije dokazano da primjena epiduralne analgezije smanjuje učestalost delirija u usporedbi s intravenskom primjenom opioida (16). Dokazano je da je morfij uz benzodiazepine i antikolinergike najčešći uzročnik delirija, te analgezija metodama regionalnih tehnika omogućuje manju upotrebu tih lijekova (17). Provedene studije su samo djelomično potvrdile takve zaključke, ali problem dosada provedenih studija je da su uzorci bolesnika maleni (50-100), a u mnogim studijama delirij se nije posebno proučavao nego je samo registriran kao prolazna komplikacija.

Studije koje su proučavale tip anestezije i učestalost postoperacijskog delirija nisu brojne. U studiji o utjecaju analgetika na delirij nije utvrđena korelacija pojave delirija s vrstom anestezije. (12). Također u analizi studija o povezanosti postoperacijske kognitivne disfunkcije i vrste anestezije nije utvrđena korelacija (18).

U nekim studijama je čak uočena veća učestalost delirija nakon spinalne anestezije, ali razlika nije bila statistički značajna. Važno je da je utvrđeno da je pad sisto-

ličkog krvnog tlaka < 80 mm Hg koji je bio češći kod spinalne anestezije povezan s postoperacijskim delirijem (čak 90% bolesnika s intraoperacijskim padom sistoličkog tlaka razvilo je simptome postoperacijskog delirija!)(19).

U drugim studijama utvrđena je veća učestalost delirija nakon opće anestezije, ali razlika nije bila statistički značajna, a broj bolesnika u studijama bio je malen (20).

Analizirana je učestalost delirija u bolesnika koji su operirani nakon prijeloma kuka u regionalnoj (spinalnoj anesteziji) uz duboku ili plitku sedaciju (propofol u trajnoj infuziji) (21). Delirij se razvio kod 40% bolesnika s dubokom sedacijom (BIS 49,9±13,5) te kod samo 19% bolesnika s plitkom sedacijom (BIS 85,7±11,3). Kod plitke sedacije bolesnici su primili veću količinu midazolama što također može biti uzrok veće učestalosti delirija sukladno ranijim studijama koje su potvrdile vezu postoperacijskog delirija i benzodiazepina (22). Mogući uzroci delirija uz dublju sedaciju su moguća manja cerebrovaskularna perfuzija, moguća toksičnost većih doza propofola ili indukcija promijenjene moždane aktivnosti zbog duboke sedacije (slična situacija je i kod opće anestezije). U preglednom članku o dosada objavljenim studijama utvrđeno je da je učestalost postoperacijske kognitivne disfunkcije i delirija veća kod bolesnika operiranih u općoj anesteziji, ali razlika nije statistički značajna (23).

Neurobiološki mehanizmi nastanka delirija nisu u potpunosti razjašnjeni, ali se smatra da je talamus mjesto senzornog *input*-a. Talamus ima važnu ulogu kod opće anestezije, te npr. inhalacijski anestetici mijenjaju njegovu funkciju putem inhibicijskih sinapsi. Sličan učinak ima i primjena propofola. Sukladno tim razmatranjima može se očekivati manja učestalost delirija uz regionalnu anesteziju kada nema učinka općih anestetika, ali za konačne zaključke potrebne su prospektivne randomizirane studije s velikim brojem bolesnika (24). Također je važno ponoviti da se manja učestalost delirija uz metode regionalne anestezije i analgezije može očekivati samo ako perioperacijski nema značajnih komplikacija koje pogoduju razvoju delirija, a posebno je važno spriječiti hipotenziju za koju je dokazano da je kod regionalne anestezije najvažniji faktor koji uzrokuje postoperacijski delirij (19).

ZAKLJUČAK

Učestalost postoperacijskog delirija ovisi o osobitostima bolesnika i samog kirurškog zahvata. Dobra perioperacijska skrb je važna za njegovo sprječavanje, a optimalna metoda anestezije i analgezije za bolesnika

kod kojih postoji opasnost od razvoja postoperacijskog delirija nije utvrđena. Povezanost perioperacijskih zbivanja i pojave delirija i dalje zahtijeva intenzivno proučavanje koje se temelji na poznavanju svih patofizioloških procesa operacije, anestezije i postoperacijskog liječenja.

Prijašnje studije su dokazale da je mogući uzrok delirija snižena koncentracija acetilkolina te povećana koncentracija dopamina. Također je važno da citokini djeluju na te koncentracije, te mogu imati utjecaja na pojavu delirija. Studije koje analiziraju ove moguće mehanizme razvoja delirija nisu provedene pa će tek usporedba svih tih parametara kod opće i regionalne anestezije i učestalost delirija pridonijeti boljem razumijevanju utjecaja vrste anestezije na tu komplikaciju.

Studije o postoperacijskoj analgeziji i deliriju također nisu brojne, te su većinom promatrane male skupine bolesnika. Prema dosadašnjim saznanjima meperidin je jedini lijek za koji postoji jasna preporuka da se ne primjenjuje kod rizičnih bolesnika, ali i ta problematika zahtijeva nove prospektivne randomizirane studije prije donošenja definitivnih zaključaka o optimalnoj metodi analgezije (25).

L I T E R A T U R A

1. Deiner S, Silverstein JH. Postoperative delirium and cognitive dysfunction. *Br J Anaesth* 2009; 103(Suppl 1): i41-i46.
2. Wise MG, Hilty DM. Delirium (confusion states). *U: Psychiatry in the medically ill*. Washington, DC: American Psychiatry Publishing, inc. 2002, 257-72.
3. Van der Mast, Roest FJ. Delirium after cardiac surgery: a critical review. *J Psychom Res* 1996; 41: 13-30.
4. Ely DW. Delirium in the intensive care unit. *Semin Resp Crit Care Med* 2001; 22: 115-26.
5. McCusker J, Cole M. Delirium predicts 12-month mortality. *Arch Intern Med* 2002; 162: 457-63.
6. Rudolph JL, Marcantonio ER. Delirium is associated with early postoperative cognitive dysfunction. *Anesthesia* 2008; 63: 941-7.
7. American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th ed. Washington, DC. American Psychiatric Association, 2000.
8. Marcantonio ER, Goldman L. A clinical prediction rule for delirium after elective noncardiac surgery. *JAMA* 2004; 271: 134-9.
9. Cook IA. Guidelines for the treatment of patients with delirium. *Am J Psychiatry* 1999; 156 (May suppl).
10. Boettger S, Breitbart W. Atypical antipsychotics in the management of delirium. *Palliat Support Care* 2005; 3: 227-37.
11. Guenther U, Radtke FM. Delirium in the postoperative period. *Curr Opin Anesthesiol* 2011; 24: 670-75.
12. Bilotta F. Early postoperative dysfunction and postoperative delirium after anaesthesia with various hypnotics: study protocol for a randomised controlled trial – the PINOCCHIO trial. *Trials* 2011; 12: 170.
13. Duggleby W, Lander J. Cognitive status and postoperative pain: older adults. *J Pain Symptom Manag* 1994; 9: 19-27.
14. Morrison RS. Relationship between pain and opioids analgesics on the development of delirium following hip fracture. *J Geront Biol Sci Med Sci* 2003; 58: 76-81.
15. Williams Russo P. Postoperative delirium: predictors and prognosis in elderly orthopedic patients. *J Am Geriatr Soc* 1992; 40: 759-67.
16. Egbert AM, Parks LH, Short LM. Randomized trial of postoperative patients controlled analgesia vs intramuscular narcotics in frail elderly men. *Arch Intern Med* 1999; 150: 1897-903.
17. Young J, Inouye SK. Delirium in older people. *BMJ* 2007; 334: 342-6.
18. Wu CL, Hsu W. Postoperative cognitive function as outcome of regional anesthesia and analgesia. *Reg Anesth Pain Med* 2004; 29: 257-68.
19. Edelstein DM. Effect of postoperative delirium on outcome after hip fracture. *Clin Orthop Relat Res* 2004; 422: 195-200.
20. Gustafson Y, Berggren D, Brannstrom B. Acute confusional states in elderly patients treated for femoral neck fracture. *J Am Geriatr Soc* 1988; 36: 525-30.
21. Sieber F, Zakriya K, Gottschalk A. Sedation depth during spinal anesthesia and the development of postoperative delirium in elderly patients undergoing hip fracture repair. *Mayo Clin Proc* 2010; 85: 18-26.
22. Marcantonio ER, Juarez G, Goldman L. The relationship of postoperative delirium with psychoactive medications. *JAMA* 1994; 272: 1518-22.
23. Gaudreau JD, Gagnon P. Psychotogenic drugs and delirium pathogenesis: the central role of thalamus. *Med Hypotheses* 2005; 64: 471-5.
24. Mason SE. The impact of general and regional anesthesia on the incidence of postoperative cognitive dysfunction and postoperative delirium: a systemic review. *J Alzheimers Dis* 2010; 22 Suppl 3: 67-79.
25. Fong HK, Sands L, Leung J. The role of postoperative analgesia in delirium and cognitive decline in elderly patients: A systemic review. *Anesth Analg* 2006; 102: 1255-66.

S U M M A R Y

POSTOPERATIVE DELIRIUM AFTER REGIONAL ANESTHESIA

B. TRIPKOVIĆ

*Division of Anesthesiology, Orthopedic Surgery Department, Zagreb University Hospital Center,
Zagreb, Croatia*

Postoperative delirium or acute confusional state is common after major surgery. The objective of this article is to provide an overview of the current knowledge of the risk factors and the importance of anesthetic technique in postoperative delirium. The risk factors for postoperative delirium include patient characteristics such as advanced age, poor preoperative functional state, depression, and abnormal serum levels of sodium, potassium, glucose and albumin. The type of surgery is also important, so delirium is common after high operative stress procedures. Perioperative risk factors also include blood loss, postoperative hematocrit, hypotension and hypoxemia, pain and polypharmacy. Anesthetic technique is a potentially modifiable risk factor. Although administration of many drugs can be avoided or limited with regional anesthetic techniques and reduction in the prevalence of postoperative delirium has been analyzed in many studies, the results are inconsistent. Literature data were analyzed to determine whether type of anesthesia determines the incidence of postoperative delirium. According to PubMed, there are several studies comparing postoperative delirium after regional or general anesthesia. Many of these studies showed a trend toward increased postoperative delirium with general anesthesia, but the difference was not significant. On interpreting these results, it should be taken in consideration that many of these studies were retrospective and nonrandomized with a small number of participants, so further large, multicenter, randomized trials are needed to make any firm conclusion on the influence of anesthetic technique on postoperative delirium. Although the pathophysiology of delirium is not fully understood, it appears that multiple metabolic and neurochemical insults disrupt neuronal functioning in susceptible patients. Prevention and optimal treatment consist of minimizing or correcting these metabolic and other insults. Early detection of coexisting postoperative medical problems, pain, infections, or other complications is crucial. Regional anesthetic techniques have many potential advantages such as reduced stress response and good postoperative analgesia, but further investigations are needed to confirm these observations.

Key words: postoperative delirium, regional anesthesia, complications