

PREVENCIJA I TERAPIJA BOLESNIKA S DELIRIJEM U JEDINICI INTENZIVNOG LIJEČENJA

DANIELA BANDIĆ PAVLOVIĆ, DINKO TONKOVIĆ¹, TAJANA ZAH BOGOVIĆ, ŽELJKA MARTINOVIĆ²,
ROBERT BARONICA i SANJA SAKAN

Klinički bolnički centar Zagreb, ¹Klinička bolnica "Sveti Duh" i ²Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice, Zagreb, Hrvatska

Bolesnici u jedinici intenzivnog liječenja često imaju delirij, nerijetko neprepoznat, što dovodi do produženog boravka u bolnici, visokog rizika morbiditeta i mortaliteta. S druge strane, reverzibilnost stanja naglašava važnost prevencije, ranog otkrivanja i pravodobne terapije. Okosnica liječenja usmjerena je na nefarmakološko liječenje kao što su preventivne mjere te farmakološki tretman koji uključuje tipične i atipične antipsihotike. Haloperidol je lijek prvog izbora, ali primjenjuju se i atipični antipsihotici poput olanzapina i risperidona. Benzodiazepini se koriste u liječenju delirija kod alkoholnog sustezanja.

Ključne riječi: delirij, prevencija, liječenje, antipsihotici, haloperidol

Adresa za dopisivanje: Dr. sc. Daniela Bandić Pavlović, dr. med.
Klinika za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje
Klinički bolnički centar Zagreb
Kišpatičeva ul. 12
E-pošta: daniela.bandic.pavlovic@mef.hr

UVOD

Razvoj delirija je česti problem bolesnika u jedinicama intenzivnog liječenja (JIL). Delirij je akutni, reverzibilni poremećaj moždane funkcije, često udružen s dugotrajnim posljedicama poput kognitivnih i funkcionalnih poremećaja te povišene smrtnosti. Incidencija delirija u kirurškoj intenzivnoj jedinici je viša od 30%. Kod intubiranih bolesnika pojavljivanje delirija raste do 80% (1). Incidencija delirija u septičnih pacijenata kreće se u vrlo širokom rasponu od 9% do 71%. Bolesnici na mehaničkoj ventilaciji koji su razvili delirij imaju značajno veću 6-mjesečnu smrtnost u usporedbi s bolesnicima na mehaničkoj ventilaciji, a koji nisu razvili delirij (2). Na 304 bolesnika starijih od 60 godina, Pisani i sur. su pokazali da je delirij neovisan prediktor produženog boravka u JIL-u i veće 1-godišnje smrtnosti (3). Visoka učestalost i moguće komplikacije poput trajnih kognitivnih smetnji, nemogućnost povratka normalnom životu i povećane potrebe za institucionalizacijom bolesnika čine delirij ne samo važnim medicinskim, nego i društvenim i ekonomskim problemom. Međutim, i danas je taj problem podcijenjen, vrlo često ostaje neprepoznat, a zakašnjelo prepoznavanje tog problema i neadekvatna terapija dovode do razvoja komplikacija.

Prema Dijagnostičkom i statističkom priručniku mentalnih bolesti Američkog psihijatrijskog društva, 4. izdanje, delirij je poremećaj moždane funkcije (4). Promjene koje se događaju nisu trajne. Osnovne karakteristike toga stanja su poremećena razina svijesti fluktuirajućeg tijeka, promjena pažnje, dezorijentiranost u vremenu i prostoru te kognitivni poremećaji. Prema kliničkoj slici delirij može biti definiran kao hipoaktivni (43,5%), hiperaktivni (1,6%) i miješani (54,1%) oblik (5). Pacijenti s hipoaktivnim delirijem se nerijetko teško uočavaju, jer u kliničkoj slici dominira mirnoća, anksioznost, halucinacije ali bez vidljivih reakcija. S druge strane, u kliničkoj slici hiperaktivnog tipa prevladava slika agitiranog ponašanja. Hiperaktivan oblik bolesti, većinom prepoznat kao delirij, čini samo vidljivi vrh sante leda, dok se hipoaktivni i miješani oblik bolesti teže dijagnosticiraju. Kako bi se delirij pravodobno prepoznao, potrebno je uvesti njegovu rutinsku evaluaciju u jedinicama intenzivnog liječenja. U tu se svrhu koriste različite analize poput *Confusion Assessment Method for Intensive Care Medicine* (CAM-ICU) i *Intensive Care Delirium Screening Checklist* (ICDSC) (1,6).

Nekoliko publikacija je potvrdilo važnost pravodobne dijagnoze i početka liječenja delirija. Heymann i sur. su

istražili učinak zakašnjelog liječenja delirantnih pacijenata u JIL-u i zaključili da pacijenti čija terapija nije bila pravodobna, imaju višu smrtnost u usporedbi s pravodobno liječenim pacijentima. Također se pokazalo kako ti pacijenti imaju više respiratornih komplikacija poput dužeg vremena provedenog na respiratoru, češće bolnički stečene pneumonije kao i druge bolničke infekcije (7).

U ovom će članku biti prikazan pregled prevencije i terapije bolesnika s delirijem u kirurških bolesnika u JIL-u.

PREVENCIJA

Otkrivanju čimbenika rizika delirija u medicinskih i kirurških bolesnika usmjerena su brojna istraživanja. Predisponirajući čimbenici su oni na koje ne možemo utjecati, kao što su prijašnje kronične bolesti poput hipertenzije, prijestojeći kognitivni poremećaji i depresije (1,6,8). Osim toga, bolesnici koji puše ili uzimaju alkohol također imaju viši rizik od razvoja delirija. Vrlo su često delirijem pogođeni stariji bolesnici s prijašnjim kognitivnim poremećajem (8). Međutim, nasuprot predisponirajućim čimbenicima, na precipitirajuće čimbenike se može djelovati. Van Rompaey i sur. su analizirali 528 pacijenta u multicentričnoj studiji. Incidencija delirija u njihovoj studiji bila je 30%. Upotreba drenova, cijevi i katetera, skorovi akutne bolesti, korištenje psihoaktivnih lijekova, prethodna razdoblja sedacije, koma ili primjena mehaničke ventilacije prepoznati su kao značajni rizični čimbenici (9).

U životno ugroženih bolesnika kao precipitirajući čimbenici prepoznati su mnogi čimbenici vezani za okolinu, primjenu sedativa i opioida, poremećaj ritma spavanja, respiratorne bolesti, hipotenzija, akutne infekcije. Adekvatna volumna nadoknada, rana mobilizacija nakon kirurških zahvata, normalan ritam spavanja, pomoć u orijentaciji u vremenu i prostoru te komunikacija s bolesnikom neke su od mjera prevencije delirija. Također, pacijenti u izolaciji su skupina bolesnika osjetljiva na razvoj delirija, posebno ako borave u prostoru bez prozora i dnevnog svjetla, s ograničenjima posjeta (9).

Teško stanje pacijenta u JIL-u je jedan od precipitirajućih čimbenika za razvoj delirija, a sam razvoj delirija otežava zdravstveno stanje stvarajući tako začarani krug, posebno s naglaskom na mehaničku ventilaciju i sedaciju bolesnika. U životno ugroženih bolesnika na mehaničkoj ventilaciji, sedacija je vrlo često neophodna. Primjećeno je da pauze u sedaciji tijekom dana koje se paralelno odvijaju s pokušajem spontanog buđenja (*spontaneous awakening trial*) i pokušajem odvajanja

od respiratora (*spontaneous breathing trial*) djeluju pozitivno na preživljenje pacijenata na mehaničkoj ventilaciji (10,11).

Clegg i Young su istraživali odnos između primjene različitih lijekova i razvoja delirija. Analizom četrnaest studija koje su se bavile tom problematikom, zaključili su kako primjena benzodiazepina, opioida, dihidropiridina i antihistaminika u pacijenata koji imaju visok rizik razvoja delirija treba biti razumna (12). Prekomjernu sedaciju benzodiazepinima trebalo bi izbjegavati rutinskim monitoringom sedacije (12). Richmondova agitacijsko sedacijska ljestvica (RASS) se najčešće koristi za evaluaciju sedacije svakih osam sati i kao takva bi trebala biti dio svakodnevnog monitoringa. Primjena dugodjelujućih sedativa u usporedbi s kratkodjelujućima, te visoke dnevne doze u usporedbi s niskim dozama stavlja pacijenta pred povećani rizik od razvoja delirija (12,13). Schweickert i sur. su dokazali pozitivni učinak prekida u dnevnoj sedaciji mehanički ventiliranih bolesnika (14). Nadalje, uspoređivan je učinak deksmedotimidina (agonist α -2 receptora) s midazoloamom. U mehanički ventiliranih pacijenata, deksmedotimidin u usporedbi s midazolamom, ima niži rizik razvoja delirija i tahikardije, ali viši rizik za razvoj bradikardije (15).

Činjenica jest da i opioidi, ali i bol, mogu potaknuti razvoj delirija u bolesnika u JIL-u. Pažljiva rutinska procjena boli pomoću Numeričke ocjenske ljestvice (NRS) ili Vizualne analogne ljestvice (VAS) trebala bi biti dio svakodnevne prakse. Adekvatna intraoperativna i poslijeoperativna analgezija povezana je s boljim ishodom, ali istodobno rezultati drugih studija ukazuju da je primjena opioida rizičan čimbenik u razvoju delirija (16). Prema rezultatima studije Duboisa i sur. jedan od rizičnih čimbenika delirija je morfij (17). U zaključku naglašavaju da je smanjenje prekomjerne i nepotrebne uporabe opioida jednako važno kao i optimalna analgezija.

U prvom je redu važno ispravno primjenjivati opioide i sedative, individualno ih titrirati prema potrebama bolesnika zbog čega je monitoring sedacije i analgezije od izuzetne važnosti (16).

Nacionalni klinički centar za smjernice je 2010. godine predstavio preventivne mjere u višekomponentnom paketu mjera. Taj paket uključuje mjere sprječavanja razvoja delirija. Mjere su usmjerene na prevenciju poremećaja spavanja, psihoaktivne lijekove, ranu mobilizaciju, reorijentaciju, pomoć u vidu i sluhu, prevenciju dehidracije i zatvora, adekvatnu prehranu, liječenje infekcija i hipoksije te kontroliranu analgeziju i sedaciju (18).

LIJEČENJE

Kada govorimo o medikamentnim terapijskim mjerama liječenja delirija, preporučeni lijekovi su antipsihotici (19-21). Haloperidol je lijek prvog izbora preporučan od Američkog psihijatrijskog društva (21). Pripada skupini butirofenona, a zahvaljujući svom antidopaminergičnom učinku u centralnom živčanom sustavu utječe na smanjenje halucinacija i deluzija (22). Preporuka za doziranje lijeka nije jednoznačno definirana. U hiperaktivnom deliriju početna je doza oko 2 mg iv. Trajanje lijeka je između 4 i 6 h. U ovoj indikaciji je u usporedbi s drugim antipsihoticima u širokoj upotrebi zbog niskog rizika od sedacije, hipotenzivne reakcije i antikolinergične aktivnosti. S druge strane, u visokoj dozi haloperidol može uzrokovati produženje QT_c intervala. S obzirom na moguć razvoj za život opasnih aritmija - atipične ventrikularne tahikardije (većinom *torsades de pointes*) ili ventrikularne fibrilacije, primjena haloperidola treba biti rutinski monitorirana EKG-om, serumskom koncentracijom K i Mg. Produženje QT_c intervala više od 15-20% ili trajanje duže od 450 ms smatra se kritičnim, kada je potrebno prekinuti ili smanjiti dozu haloperidola. Uz to je potrebno pratiti njegove nuspojave poput distonije, ekstrapiramidnih simptoma u prvom redu parkinsonizma (22). U svojoj ustanovi Boogard i suradnici su uveli u standardnu dnevnu praksu monitoring delirija pomoću CAM-ICU. Zatim su delirantne pacijente liječili haloperidolom. Zbog pravodobne terapije delirija lijek je primjenjivan u nižim dozama tijekom kraćeg razdoblja što značajno smanjuje i nuspojave samog lijeka (23). Osim u terapiji delirija, haloperidol je u niskim dozama od 0,5 mg (iv) istraživan s ciljem profilakse delirija (24).

U terapiji delirija primjenjuju se i atipični antipsihotici (risperidon, olanzapin, kvetiapin). U nekoliko se studija uspoređivalo učinak haloperidola s atipičnim antipsihoticima. Smatra se da tipični antipsihotici poput olanzapina i risperidona uzrokuju nižu učestalost ekstrapiramidnih simptoma te da su učinkoviti poput haloperidola. U nedavnoj prospektivnoj, randomiziranoj, kontroliranoj studiji, haloperidol je uspoređen s risperidonom i olanzapinom u bolničkih pacijenata koji su razvili delirij. Nije nađena statistički značajna razlika u učinkovitosti između triju skupina bolesnika. Drugim riječima, ta tri lijeka su jednako učinkovita i sigurna u smislu pojave nuspojava (25). Lonergan i sur. su prikazali tri studije procjenjujući učinkovitost i nuspojave haloperidola s risperidonom, olanzapinom i placebo. Ni u ovoj studiji nije dokazana statistički značajna razlika u frekvenciji ekstrapiramidnih simptoma između bolesnika na niskim dozama haloperidola (do 3 mg/dan) i olanzapina odnosno risperidona. Ali u jednoj od tri studije pacijenti koji su liječeni višom dozom haloperidola (više od 4,5 mg/dan) imali su višu učestalost ekstrapiramidnih simptoma. Važno

je naglasiti da su ekstrapiramidni simptomi povezani s dozom haloperidola. U niskoj dozi haloperidol je lijek s niskom učestalošću nuspojava (26).

U tri medicinska centra je u JIL-u 36 bolesnika s delirijem liječeno kvetiapiinom u jednoj skupini, te placebo u drugoj skupini uz davanje haloperidola. Autori zaključuju da kvetiapin pozitivno utječe na trajanje, rješenje delirija, otpuštanje kući ili na rehabilitaciju, ali bez značajnog učinka na smrtnost i duljinu boravka u bolnici (27).

Rezultati nedavne studije o učinkovitosti liječenja delirija inhibitorima kolinesteraze nisu ohrabrujući. Naime, vjerovalo se kako će inhibitori kolinesteraze normalizirati odnos dopamina i acetilkolina, ali rezultati istraživanja nisu potvrdili očekivanu teorijsku tezu (28).

Rivastigmin je također jedan od antipsihotičnih lijekova čija je učinkovitost ispitivana u liječenju delirija. Van Eijik i sur. su analizirali taj lijek u multicentričnoj, dvostruko-slijepoj kontroliranoj, randomiziranoj studiji. Rezultati su bili potpuno neočekivani. Skupina bolesnika liječena tim lijekom imala je višu stopu smrtnosti zbog čega je studija prekinuta (29).

Glavni lijek izbora u liječenju delirija kao posljedice alkoholnog sustezanja su benzodiazepini. S druge strane, oni se ne preporučuju u terapiji delirija drugog uzroka. Dapače, njihova primjena u sedaciji je jedan od rizičnih faktora za nastanak delirija. Iz toga je vidljiva važnost razborite primjene tih lijekova. U razvoju delirija zbog alkoholnog sustezanja, lijek izbora je lorazepam, ponajprije zbog svog brzog i relativno kratkog djelovanja, a time i niskog rizika od akumulacije (21).

Strategija liječenja delirija još uvijek nije u cjelosti definirana. Istraživani su različiti antipsihotici i njihove kombinacije. Ograničenja većine provedenih studija je njihova veličina (mali broj ispitanika). Stoga su potrebne dobro dizajnirane, prospektivne, randomizirane, placebo kontrolirane studije kako bi se stvorile preporuke za liječenje delirija na medicini temeljenoj na dokazima.

ZAKLJUČAK

Nepravodobna primjena terapije praćena je visokom učestalošću komplikacija. Zbog toga je važan monitoring delirija, sedacije i analgezije uz bolesnički krevet svakih osam sati s razboritom primjenom sedativa i opioida. Što se tiče terapije, u prvom je redu potrebno podići razinu svijesti o deliriju i uvesti preventivne mjere. Terapijske mjere moraju biti hitno započete nakon postavljanja dijagnoze. Uz simptomatsku terapiju

ju, važno je ne zaboraviti liječiti osnovni uzrok. Medikamentne mjere uključuju haloperidol kao lijek prvog izbora, ali i atipične antipsihotike, poput olanzapina i risperidona. Benzodiazepini se koriste u liječenju deliriuma tremensa uzrokovanog alkoholom. Osobitu pozornost treba obratiti primjeni benzodiazepina koji se često neprimjereno koriste u liječenju delirija drugog uzroka. Zahvaljujući sve boljem dijagnostičkom i terapijskom pristupu i usprkos visokoj pojavnosti delirija u JIL-u, broj komplikacija uzrokovanih delirijem može se značajno smanjiti.

Doseg današnje terapije u liječenju delirija je rana dijagnoza zahvaljujući rutinskom nadzoru bolesnika, uvođenju preventivnih mjera i pravodobno liječenje tipičnim i atipičnim antipsihoticima. Nadalje, potrebne su nove studije kako bi se bolje razumjelo patofiziološke mehanizme što bi omogućilo uvođenje novih lijekova u terapijske smjernice delirija.

L I T E R A T U R A

1. Girard TD, Pandharipande PP, Ely EW. Delirium in the intensive care unit. *Crit Care* 2008; 12: S3.
2. Ely EW, Shintani A, Truman B i sur. Delirium as a predictor of mortality in mechanically ventilated patients in the intensive care unit. *JAMA* 2004; 291: 1753-62.
3. Pisani MA, Kong SY, Kasl SV, Murphy TE, Araujo KL, Van Ness PH. Days of delirium are associated with 1-year mortality in an older intensive care unit population. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180: 1092-7.
4. American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, text revision. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2000.
5. Peterson JF, Pun BT, Dittus RT i sur. Delirium and its motoric subtypes: a study of 614 critically ill patients. *J Am Geriatr Soc* 2006; 54: 479-84.
6. Cerejeira J, Mukaetova-Ladinska EB. A Clinical Update on Delirium: From early recognition to effective management. *Nurs Res Practice* 2011; 875196 e pub 2011.
7. Heymann A, Radtke F, Schiemann A i sur. Delayed treatment of delirium increases mortality rate in intensive care unit patients. *J Int Med Res* 2010; 38: 1584-95.
8. Ouimet S, Kavanagh BP, Gottfried SB, Skrobik Y. Incidence, risk factors and consequences of ICU delirium. *Intensive Care Med* 2007; 33: 66-73.
9. Van Rompaey B, Elseviers MM, Schuurmans MJ, Shorridge-Baggett LM, Truijzen S, Bossaert L. Risk factors for delirium in intensive care patients: a prospective cohort study. *Crit Care* 2009; 13: R77.
10. Luetz A, Goldmann A, Weber-Carstens S, Spies C. Weaning from mechanical ventilation and sedation. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2012; Epub ahead of print
11. Hooper MH, Girard TD. Sedation and weaning from mechanical ventilation: linking spontaneous awakening trials and spontaneous breathing trials to improve patient outcomes. *Anesthesiol Clin* 2011; 29: 651-61.
12. Clegg A, Young JB. Which medications to avoid in people at risk of delirium: a systematic review. *Age Ageing* 2011; 40: 23-9.
13. Foy A, O'Connell D, Henry D, Kelly J, Cocking S, Halliday J. Benzodiazepine use as a cause of cognitive impairment in elderly hospital inpatients. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 1995; 50: M99-106.
14. Schweickert WD, Gehlbach BK, Pohlman AS, Hall JB, Kress JP. Daily interruption of sedative infusions and complications of critical illness in mechanically ventilated patients. *Crit Care Med* 2004; 32: 1272-6.
15. Riker RR, Shehabi Y, Bokesch PM i sur. Dexmedetomidine vs. Midazolam for sedation of critically ill patients: a randomized trial. *JAMA* 2009; 301: 489-99.
16. Skrobik Y, Ahern S, Leblanc M, Marquis F, Awissi DK, Kavanagh BP. Protocolized Intensive Care Unit Management of Analgesia, Sedation, and Delirium Improves Analgesia and Subsyndromal Delirium Rates. *Anaesth Analgesia* 2010; 222: 451-63.
17. Dubois MJ, Bergeron N, Dumont M, Dial S, Skrobik Y. Intensive care delirium screening checklist: evaluation of a new screening tool. *Intensive Care Med* 2001; 27: 859-64.
18. O'Mahony R, Murthy L, Akunne A, Young J; Guideline Development Group. Synopsis of the National Institute for Health and Clinical Excellence guideline for prevention of delirium. *Ann Intern Med* 2011; 154: 746-51.
19. Schiemann A, Hadziidakos D, Spies C. Managing ICU delirium. *Curr Opin Crit Care* 2011; 17: 131-40.
20. Jacobi J, Fraser GL, Coursin DB i sur. Task Force of the American College of Critical Care Medicine (ACCM) of the Society of Critical Care Medicine (SCCM), American Society of Health-System Pharmacists (ASHP), American College of Chest Physicians. Clinical practice guidelines for the sustained use of sedatives and analgesics in the critically ill adult. *Crit Care Med* 2002; 30: 119-41.
21. American Psychiatric Association: Practice guideline for the treatment of patients with delirium. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 1-20.
22. Salawu FK, Danburam A, Ogunlana P. Delirium: issues in diagnosis and management. *Ann Afr Med* 2009; 8: 139-46.
23. Boogaard M, Pickkers P, Hoeven H, Roodbol G, Achterberg T, Schoonhoven L. Implementation of a delirium assessment tool in the ICU can influence haloperidol use. *Crit Care* 2009; 3: R131.
24. Wang W, Li HL, Wang DX i sur. Haloperidol prophylaxis decreases delirium incidence in elderly patients after noncardiac surgery: A randomized controlled trial. *Crit Care Med* 2011; epub ahead of print.
25. Grover S, Kumar V, Chakrabarti S. Comparative efficacy study of haloperidol, olanzapine and risperidone in delirium. *J Psychosom Res* 2011; 71: 277-81.
26. Lonergan E, Britton AM, Luxenberg J, Wyller T. Antipsychotics for delirium. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 18: CD005594.

27. Devlin JW, Roberts RJ, Fong JJ i sur. Efficacy and safety of quetiapine in critically ill patients with delirium: a prospective, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Crit Care Med* 2010; 38: 419-27.

28. Fisher P. Successful treatment of nonanticholinergic delirium with a cholinesterase inhibitor. *J Clin Psychopharmacol* 2001; 21: 118.

29. Van Eijik MM, Roes KC, Honing ml i sur. Effect of rivastigmine as an adjunct to usual care with haloperidol on duration of delirium and mortality in critically ill patients: a multicentre, double-blind, placebo controlled randomised trial. *Lancet* 2010; 376: 1829-37.

S U M M A R Y

PREVENTION AND TREATMENT OF INTENSIVE CARE UNIT DELIRIUM

D. BANDIĆ PAVLOVIĆ, D. TONKOVIĆ¹, T. ZAH BOGOVIĆ, Z. MARTINOVIĆ², B. BARONICA and
S. SAKAN

Zagreb University Hospital Center, ¹Sveti Duh University Hospital and ²Sestre milosrdnice University Hospital Center, Zagreb, Croatia

Delirium is a common problem in intensive care patients, frequently underdiagnosed and resulting in prolonged hospital stay and a high risk of morbidity and mortality. On the other hand, reversibility of the condition points to the importance of prevention, early diagnosis and immediate therapy. Management strategy is directed to nonpharmacological interventions as preventive measures and pharmacological treatment, which includes typical and atypical neuroleptics. Delirium management includes haloperidol as the first line medication, but also olanzapine and risperidone as atypical neuroleptics. Benzodiazepines are used in delirium caused by alcohol withdrawal.

Key words: delirium, prevention, treatment, antipsychotics, haloperidol