

Revijalni članak

Review article

**DELIRIJUM U JEDINICAMA
INTENZIVNOG LEČENJA**

Sanja Ratković¹, Marija Rajković¹,
Adi Hadžibegović¹, Nemanja Jovanović², Nemanja
Dimić^{3,4}, Jovana Stanisavljević^{1,4}

¹Centar za anesteziologiju i reanimatologiju, Klinički centar Srbije,
Beograd

²Klinika za neurohirurgiju, Klinički centar Srbije, Beograd

³Kliničko bolnički centar „Dr Dragiša Mišović – Dedinje“, Beograd

⁴Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

Rad je primljen 9.3.2021, revizija je primljena 11.3.2021, rad je
prihvaćen 12.3.2021.

**DELIRIUM IN THE INTENSIVE
CARE UNIT**

Sanja Ratković¹, Marija Rajković¹,
Adi Hadžibegović¹, Nemanja Jovanović², Nemanja
Dimić^{3,4}, Jovana Stanisavljević^{1,4}

¹Center for Anesthesiology and Resuscitation, Clinical Center of
Serbia, Belgrade

²Clinic of Neurosurgery, Clinical Center of Serbia, Belgrade

³Clinical Hospital Center „Dr Dragiša Mišović” – Dedinje

⁴Faculty of Medicine, University of Belgrade

Submitted March 9, 2021, Revision received March 11, 2021, Accep-
ted March 12, 2021

Sažetak

Delirijum predstavlja kompleksan klinički sindrom koji prate brojne patofiziološke promene. Definiše se kao akutna moždana disfunkcija praćena promenom ili fluktuacijom bazalnog mentalnog statusa, gubitkom pažnje uz dezorganizovano mišljenje ili izmenjen nivo svesti. Uprkos razvoju moderne intenzivne terapije, stiće se utisak da delirijum kod najvećeg broja pacijenata ostaje neprepoznat, nedijagnostifikovan, a da se skale za procenu delirijuma nedovoljno koriste. Akutni delirijum je udružen sa povećanjem mortaliteta, morbiditeta, dužine hospitalizacije i troškova lečenja pacijenata u jedinicama intenzivnog lečenja. Najozbiljnija posledica delirijuma je trajni kognitivni deficit i funkcionalna onesposobljenost, koji ostaju i posle uspešnog lečenja osnovne bolesti pacijenta. Procenjuje se da je delirijum prisutan kod oko 40% do 60% pacijenata u jedinici intenzivnog lečenja koji ne zahtevaju mehaničku ventilaciju, a kod čak 50% do 80% kritično obolelih na mehaničkoj ventilatornoj potpori. Studije su pokazale da je prevencija nastanka delirijuma moguća kod 30–40% slučajeva, te imperativ treba da bude uvođenje jasnih smernica i strategija u identifikaciji predisponirajućih faktora rizika i uzroka za razvoj delirijuma, primenom posebno kreiranih testova za skrining. Brojne preventivne strategije, kao što su ABCDE, eCASH i ESCAPE, prevencijom delirijuma poboljšavaju i prognozu kritično obolelih pacijenata.

Ključne reči: delirijum; kritična bolest; dijagnoza; prevencija; faktori rizika

Summary

Delirium is not only a mental change but also a complex clinical syndrome with multiple pathophysiological changes. Delirium is an acute brain dysfunction accompanied by change or fluctuation of basal mental status, loss of attention with disorganized thinking, or altered level of consciousness. Although healthcare professionals realize the importance of recognizing delirium, it frequently goes unrecognized in the intensive care unit. Acute delirium is associated with increased mortality, morbidity, length of stay, and healthcare costs in intensive care units and hospitals. The consequences of delirium are long-term cognitive impairment, functional disability, post-discharge cognitive dysfunction, and institutionalization. Critical illness-related delirium can affect the diagnosis and treatment of primary diseases and disappears with the improvement of primary diseases. In the intensive care unit, delirium has been reported in 40% to 60% of non-ventilated patients and up to 50% to 80% of critically ill patients undergoing mechanical ventilation. Recent investigations have shown that delirium is preventable in 30–40% of cases. Available sedation and delirium monitoring instruments allow clinicians to recognize these forms of brain dysfunction. Multiple management strategies such as ABCDE, eCASH, and ESCAPE are helpful to prevent and treat delirium and improve the prognosis of critically ill patients.

Keywords: delirium; critical care; diagnosis; management; risk factors

Autor za korespondenciju: Jovana Stanisavljević, Urgentni centar, Klinički Centar Srbije, Pasterova 2, 11000 Beograd, Telefon: +381 66 830 2566, E-mail: jovanaavramovic@yahoo.com

Corresponding author: Jovana Stanisavljević, Emergency Center, Clinical Center Serbia, Pasterova 2, Belgrade 11000, Serbia, Telephone: +381 66 830 2566, E-mail: jovanaavramovic@yahoo.com

Uvod

Procenjuje se da je delirijum prisutan kod oko 40% do 60% pacijenata u JIL koji ne zahtevaju mehaničku ventilaciju, a kod čak 50% do 80% kritično obolelih na mehaničkoj ventilatornoj potpori, i može da ima ozbiljne posledice na ishod lečenja¹. Brojne studije pokazuju velike varijacije u incidenciji delirijuma u JIL, bilo da se radi o hirurškim, trauma ili internističkim JIL^{1,2}.

Delirijum je prisutan kod više od trećine kritično obolelih i kod skoro 90% bolesnika sa respiratornom insuficijencijom, a koji zahtevaju mehaničku ventilatornu potporu ili imaju prethodnu istoriju neurološkog deficita². Ovako visoka incidencija delirijuma u JIL može da se objasni faktorima rizika, kao što su bol, anksioznost, dugotrajna sedacija i potreba za mehaničkom ventilacijom, kojima su izloženi pacijenti. Lečenje kritično obolelih u JIL podrazumeva izvođenje brojnih invazivnih procedura: plasiranje centralnog venskog katetera, arterijske kanile, intubacija, aspiracija iz tubusa, zame-na trahealne kanile i drugih. Ove procedure, ali i svakodnevna nega, presvlačenje, obrada i previjanje rane, evakuacija drenova, mogu biti jako bolne i stresne za pacijenta. Zbog toga je važno naglasiti ulogu bola kao jednog od najčešćih uzročnika delirijuma, naročito u JIL specijalizovanim za traumu, opekotine i hirurgiju.

Akutni delirijum je udružen sa povećanjem mortaliteta, morbiditeta, dužine hospitalizacije i troškova lečenja pacijenata u jedinicama intenzivnog lečenja^{3,4}. Najozbiljnija posledica delirijuma je trajni kognitivni deficit i funkcionalna onesposobljenost, koji ostaju i posle uspešnog lečenja osnovne bolesti pacijenta.

Klinička prezentacija i klasifikacija delirijuma u JIL

Klasifikacija delirijuma izvršena je prema psihomotornoj aktivnosti na: hipoaktivni, hiperaktivni i mešoviti tip⁵. Hipoaktivni delirijum odlikuje gubitak pažnje, dezorganizovano mišljenje i snižen nivo stanja svesti. Hiperaktivni tip je praćen agitacijom, halucinacijama, strahom, ljutnjom^{3,5}. U kliničkoj praksi agitacija se često ispoljava u slučaju anksioznosti i delirijuma kritično obolelih pacijenata. Da bi se otkrio uzrok agitacije, treba misliti na brojne faktore: metabolički poremećaj (hipo- i

hipernatremija, hipo- i hiperglikemija, hiper- i hipotireoza), hipertermija, hipoksija, hipotenzija, infekcija/sepsa, apstinencija od alkohola ili psihoaktivnih supstanci. Osim toga, spoljašnji faktori u JIL, kao što su buka, neprirodno osvetljenje prostorije, diskomfor i bol, koji remete cirkadijalni ritam pacijenata, čest su uzrok agitacije.

Agitacija može biti opasna po život pacijenta, te za posledicu može imati samo-ekstubaciju, asinhroniju sa mehaničkom ventilacijom i posledično razvoj barotraume i hipoksije, akcidentalno uklanjanje katetera, drenova i drugih medicinskih uređaja, samopovređivanje. Mešoviti tip odlikuje naizmenično smenjivanje hiper- i hipoaktivnog oblika delirijuma. U kliničkoj praksi hiperaktivni tip sa upečatljivim ponašanjem pacijenta se lako prepoznaje, ali se ređe i javlja. Ipak, problem predstavlja hipoaktivni tip koji ima najveću učestalost, nije praćen agitacijom već letargijom, te češće ostaje neprepoznat i samim tim udružen sa lošijom prognozom².

Faktori rizika za razvoj delirijuma u JIL

Brojne studije bazirane su na identifikaciji što većeg broja faktora rizika za nastanak delirijuma u JIL, jer se na njima temelji dizajniranje preventivnih programa i vodiča za lečenje delirijuma. Inouye i saradnici su, 1996. godine, predložili multifaktorijski model za nastanak delirijuma, koji obuhvata sudejstvo predisponirajućih i precipitirajućih *trigger* faktora⁶⁻⁸. Predisponirajući faktori su već prisutni kod pacijenata na prijemu u bolnicu i predstavljaju bazične karakteristike vulnerabilnog pacijenta (npr. starije životno doba, demencija), dok su *trigger* faktori vezani za sam tok hospitalizacije (Tabela 1)⁸.

Sistematski pregled 33 studije koje su ispitivale faktore rizika za razvoj delirijuma u JIL dao je jake dokaze da su starije životno doba, demencija i hipertenzija značajni predisponirajući faktori kod kritično obolelih⁹. Sa druge strane, prema ovoj analizi, nema jasnih dokaza da je muški ili ženski pol predisponirajući faktor za delirijum tokom boravka u JIL⁹. Kao zanačajni *trigger* faktori za nastanak delirijuma navode se: (poli)trauma, urgentna hirurgija, visok APACHE II skor, koma (lekovima indukovana), delirijum pre prijema u JIL, mehanička ventilacija i metabolička acidoza, dok je organska disfunkcija umereni faktor rizika⁹.

Dokazana je učestalija pojava delirijuma kod prethodno postojećeg kognitivnog deficita, ne-

Tabela 1: Predisponirajući i precipitirajući (*trigger*) faktori za delirijum u JIL⁸

Predisponirajući faktori	Precipitirajući (<i>trigger</i>) faktori
Demografske karakteristike	Teška akutna oboljenja
<ul style="list-style-type: none"> • Godine straosti preko 65 god. • Pol (nema dokaza da je muški pol veći faktor rizika kod kritično obolelih) 	<ul style="list-style-type: none"> • Hipoksija • Šok • Sepsa • Hipertermija ili hipotermija • Anemija • Dehidracija • Loš nutritivni status • Metabolički poremećaji • Hipoalbuminemija • Visok APACHE II skor • Politrauma • Delirijum prethodnih dana • Akutni respiratorni distres
Kognitivni status	Upotreba lekova
<ul style="list-style-type: none"> • Demencija • Depresija • Kognitivno oštećenje • Anamneza delirijuma 	<ul style="list-style-type: none"> • Analgosedativi (Benzodijazepini) • Anatiholinergički lekovi • Mišićni relaksanti • Lečenje sa više lekova
Fizički status	Okruženje i spoljašnji uticaji
<ul style="list-style-type: none"> • Funkcionalna zavisnost • Nepokretnost • Istorije padova • Neaktivnost 	<ul style="list-style-type: none"> • Prijem u jedinicu intenzivnog lečenja • Prisustvo katetera, sondi • Mehanička ventilacija • Bol • Emocionalni stres • Prolongirani nedostatak sna • Imobilizacija
Poremećaj senzoriijuma	Hirurgija
<ul style="list-style-type: none"> • Oštećenje vida • Oštećenje sluha 	<ul style="list-style-type: none"> • Urgentna hirurgija • Kardiohirurgija • Ortopedska hirurgija • Velike, dugotrajne i mutilantne operacije
Smanjen oralni unos	Primarne neurološke bolesti
<ul style="list-style-type: none"> • Dehidracija • Malnutricija 	<ul style="list-style-type: none"> • Moždani udar • Intrakranijalna hemoragija • Meningitis ili encefalitis • Infekcije
Komorbidity	
<ul style="list-style-type: none"> • Hipertenzija • Neurološka oboljenja • Metabolički poremećaji • Traume ili frakture • Udruženost više bolesti • Terminalni stadijumi bolesti • AIDS 	
Lekovi	
<ul style="list-style-type: none"> • Lečenje sa više psihoaktivnih lekova • Lečenje velikim brojem lekova • Zloupotreba alkohola 	

uroloških i psihijatrijskih poremećaja, pre svega istorije cerebrovaskularnog insulta, epilepsije, demencije, kod apstinencije od alkohola i psihoaktivnih supstanci¹⁰⁻¹². Depresija je identifikovana kao značajan faktor rizika za nastanak delirijuma kod pacijenata preko 65 godina i nakon kardiohirurških operacija¹³. Uočeno je da kod kritično obolelih pacijenata sa psihijatrijskim komorbiditetom delirijum traje duže, iako incidencija delirijuma kod ovih bolesnika nije veća u poređenju sa kritično obolelim bez psihijatrijskih poremećaja⁹. Povišen intrakranijalni pritisak i smanjen cerebralni perfuzioni pritisak koji prati neurohirurška i neurološka stanja ispituju se kao još jedan faktor rizika za razvoj delirijuma¹⁴.

Malnutricija i neuhranjenost su udruženi sa oslabljenom imunološkom funkcijom organizma koja može da doprinese pojavi delirijuma¹⁵. Kod starih, nepokretnih pacijenata, najčešće prevedenih iz staračkih domova, dehidratacija, povišena vrednost uree i elektrolitni disbalans identifikovani su kao predisponirajući, ali i kao precipitirajući (*trigger*) faktori za nastanak delirijuma¹⁰⁻¹². Postoperativni delirijum može biti udružen sa perioperativnom hipotenzijom, hipoksemijom, anemijom, velikim intraoperativnim gubitkom krvi, dužinom trajanja operacije, značajnom postoperativnom transfuzijom, kao i niskim postoperativnim hematokritom. Najučestalija pojava delirijuma je veza na za kardiohirurgiju, ortopedsku hirurgiju, velike abdominalne operacije, urologiju, gde pacijenti nakon operacije nastavljaju lečenje u JIL^{9,16}.

Spoljni faktori u JIL su faktori na koje u najvećoj meri treba da bude usmerena prevencija. Bol, agitacija i delirijum, u bliskoj vezi, prepoznati su kao faktori koji povećavaju mortalitet i morbiditet kritično obolelog pacijenta. Na prevenciji ove takozvane JIL trijade bile su zasnovane ranije preporuke za tretman delirijuma¹⁷. Međunarodna radna grupa SCCM (The Society of Critical Care Medicine), 2018. godine, izdala je nove preporuke za tretman delirijuma u JIL, koje se baziraju na prevenciji i lečenju pet faktora koji ugrožavaju oporavak kritično obolelog: bol, agitacija/sedacija, delirijum, imobilizacija i poremećaj sna¹⁸.

Neadekvatna kontrola bola nakon traume, operacije ili invazivne procedure uzrokuje stres kod bolesnika, koji već dobro poznatim patofiziološkim mehanizmima dovodi do poremećaja spavanja, ima negativne efekte na imunitet i endokrini

sistem, što se negativno odražava i na kognitivne funkcije. Jak bol, koji je nedovoljno kupiran analgeticima, značajno povećava rizik za nastanak delirijuma kod kognitivno očuvanih starijih pacijenata⁸⁻¹⁰. Prijem u JIL, okruženje koje često kod bolesnika izaziva neprijatnost, pa i panični napad, uz neadekvatno lečen bol i strah od invazivnih procedura i imobilizacije mogu da dovedu do razvoja teške anksioznosti. To uslovljava poremećaj neurohumoralnog metabolizma i značajno doprinosi razvoju delirijuma¹⁹. Nekritična i preduga primena kontinuirane sedacije benzodijazepinima nesumnjivo je povezana sa produženim trajanjem delirijuma i lošijim ishodom^{9,10}.

Metod procene i skrining delirijuma u JIL

Verbalna komunikacija kod kritično obolelih pacijenata u JIL je često otežana, jer većina pacijenata zahteva mehaničku ventilaciju i sedaciju, pa su i skrining testovi za procenu pacijenata pod rizikom za razvoj delirijuma, kao i testovi za rano otkrivanje delirijuma koji su konstruisani u skladu sa ovim zahtevima. Testove je najpogodnije sprovoditi nakon ukidanja sedacije, ali se dijagnoza delirijuma ne sme zanemariti ni kod pacijenata koji duže zahtevaju kontinuiranu sedaciju. Prema poslednjim SCCM preporukama za tretman delirijuma u JIL, predlaže se upotreba dva validna skrining testa, koji su zasnovani na različitim procenama delirijuma, prvi na ponašanju pacijenta, a drugi na opservaciji od strane medicinskog osoblja: CAM-ICU (Confusion assesement method for intensive care unit) i ICDSC (Intensive Care Delirium Screening Checklist)²⁰⁻²³. Ričmondova skala agitacije i sedacije je pouzdan instrument za procenu dubine i kvaliteta sedacije (Tabela 2)¹⁹.

CAM-ICU test je i do 98% specifičan i senzitiv u otkrivanju delirijuma, a kada se sprovodi od strane obučenog medicinskog osoblja u JIL, ne zahteva duže od dva minuta za izvođenje^{21,22}. Četiri komponente testa obuhvataju: (1) promenu ili fluktuaciju mentalnog statusa pacijenta, (2) nepažnju, (3) dezorganizaciju misli, (4) promenu nivoa stanja svesti. Test je pozitivan ukoliko su prisutne 1. i 2. komponenta testa i 3. ili 4. Pre izvođenja testa, procenjuje se nivo svesti ili nivo sedacije pomoću RASS. Procena delirijuma pomoću RASS/CAM-ICU testa izvodi se dva puta dnevno. Pacijenti sa RASS skorom -4 ili -5 nisu podobni za CAM-ICU

Tabela 2: Ričmondova skala agitacije i sedacije²⁹**Ričmondova skala agitacije i sedacije (RASS)**

+4	Borben	Nasilan, opasan po osoblje
+3	Veoma agitiran	Povlači ili uklanja drenove i katetere, agresivan
+2	Agitiran	Često nesvrshodni pokreti, „bori” se sa ventilatorom
+1	Nemiran	Anksiozan, neposlušan, ali bez agresivnih pokreta
0	Budan i miran	
-1*	Pospan	Lako se budi na poziv (otvara oči i održava kontakt >1 0 s)
-2*	Plitka sedacija	Brzo se budi na poziv (otvara oči i kontakt se uspostavlja do 10 s)
-3*	Umerena sedacija	Pomera se i otvara oči na poziv (bez kontakta očima)
-4**	Duboka sedacija	Bez odgovora na poziv, ali se pomera na stimulaciju
-5**	Najdublje sediran	Bez odogovra na poziv i fizičku stimulaciju

*RASS -1 do -5 – različiti nivoi sedacije

**RASS -4 i -5 – nisu pogodni za procenu delirijuma CAM-ICU testom

procenu. Dijagnoza delirijuma se postavlja kada je RASS \geq -3, a CAM-ICU test pozitivan. Ukoliko je RASS skor između +1 i +4 sa pozitivnim CAM-ICU testom, postavlja se dijagnoza hiperaktivnog delirijuma, ako je vrednost RASS između 0 i -3 uz pozitivan CAM-ICU test, onda dijagnoza ide u prilog hipoaktivnog delirijuma.

ICDSC lista za proveru je korisna za brzu procenu osam parametara: nepažnje, dezorijentacije, halucinacije, delirijuma ili psihoze, psihomotorne agitacije ili retardacije, neprikladnog govora ili neraspoloženja, poremećaja ciklusa spavanja/budnosti, fluktuacije mentalnog statusa i akutne promene stanja svesti. Svaki od ovih osam parametara, u zavisnosti da li je prisutan ili nije, skoruje se sa 0 ili 1. U zbiru, skor 4 ili veći sugeriše na delirijum, dok skor 0 ukazuje na odsustvo delirijuma. Skor 1–3 ukazuje na subklinički delirijum (Tabela 3)²⁴.

Prevenција i terapija delirijuma

Prevenција i terapija delirijuma zasnivaju se na nefarmakološkim i farmakološkim merama. Prevenција nastanka delirijuma je moguća kod 30–40% slučajeva¹². Predložene su brojne multi-komponentne strategije nefarmakološke terapije: ABCDEF algoritam (*Assess, Prevent, and Manage Pain, Both Spontaneous Awakening Trials (SAT) and Spontaneous Breathing Trials (SBT), Choice of analgesia and sedation, Delirium: Assess, Prevent, and Manage, Early mobility and Exercise, and Family engagement*), CASH koncept (*Comfort using Analgesia, minimal Sedatives and maximal Hu-*

mane care), ESCAPE (*Early mobility and Exercise, Sleep Management, Choice of sedation, Assess pain and Analgesia, Psychosis evaluation, Emotional communication*)^{25–28}. Randomizovane kontrolisane studije su pokazale da primena ovih algoritama smanjuje incidenciju delirijuma i poboljšava krajnji ishod lečenja pacijenata u JIL²¹. Algoritmi su bazirani na Američkom vodiču za analgeziju i sedaciju kod kritično obolelih (Tabela 4)²².



Procena bola kod kritično obolelih može biti otežana zbog činjenice da se verbalna komunikacija sa pacijentom često ne uspostavlja. Redovna procena bola dokazano redukuje upotrebu analgetika, skraćuje dužinu boravka u JIL i trajanje mehaničke ventilacije^{26–28}. Skale koje su pokazale najveću validnost i pouzdanost za procenu bola kod kritično obolelih pacijenata sa kojima se ne uspostavlja verbalna komunikacija, a postoji očuvana motorna funkcija su bihejvioralna BPS skala (*The Behavioral Pain Scale*) i opservaciona CPOT skala (*Critical Care Observational Tool*)²⁹. U lečenju jakog nociceptivnog bola kod kritično obolelih, lekovi prvog izbora su mi-opioidni agonisti^{26–29}. Strategija multimodalne analgezije kombinacijom neopioidnih analgetika ili primenom tehnike regionalne analgezije ima za cilj smanjenje potrošnje opioidnih analgetika (*opioid-sparing*) i smanjenje neželjenih dejstava opioida. Studije su pokazale da svakodnevna procena bola i adekvatna analgezija redukuju pojavu i razvoj delirijuma^{26–29}.

Rutinska procena agitacije, dubine i kvaliteta sedacije i delirijuma vrši se upotrebom Ričmondove skale (Richmond Agitation and Sedation Scale,

Tabela 3: ICDSC (Intensive Care Delirium Screening Checklist)²⁴**Intensive Care Delirium Screening Checklist**

	(A–E)
	A – bez odgovora: skor 0.
	B – odgovor na intenzivan i ponovljen stimulus (glasni zvuk ili bol): skor 0.
	C – odgovor na blagi ili umeren stimulus: skor 1.
	D – uobičajeno budno stanje: skor 0
Izmenjen novo stanje svesti	E – preteran odgovor na normalnu stimulaciju: skor 1
Nepažnja	Teškoće u praćenju razgovora i uputstava. Lako odvlačenje pažnje spoljašnjim stimulusima. Bilo koji od ovih rezultata boduje se sa 1 poenom.
Dezorientacija	Dezorientacija u vremenu, prostoru i prema osobama boduje se sa 1 poenom.
Halucinacije, iluzija, psihoza	Nedvosmislena klinička manifestacija halucinacije ili ponašanje koje se verovatno može pripisati halucinaciji ili iluziji. Veliko oštećenje pri testiranju realnosti. Bilo koji od ovih rezultata boduje se sa 1 poenom.
Psihomotorna agitacija	Hiperaktivnost koja zahteva upotrebu dodatnog sedativa ili vezivanje pacijenta zbog opasnosti od povređivanja sebe i drugih. Hipoaktivnost ili klinički primetno psihomotorno usporavanje.
Neadekvatan govor ili ponašanje	Neprimeren, neorganizovan ili nekoherentan govor. Neprimereno iskazivanje emocija povezanih sa događajima ili situacijama. Bilo koji od ovih rezultata boduje se sa 1 poenom.
Poremećaj cirkadijalnog ritma	Manje od 4 sata spavanja ili često buđenje noću (ne uzimajući u obzir buđenje koje je izazvalo medicinsko osoblje). Spavanje tokom većeg dela dana. Bilo koji od ovih rezultata boduje se sa 1 poenom.
Fluktulacija mentalnog statusa	Izmena mentalnog statusa bilo kog oblika tokom 24 sata boduje se sa 1 poenom.

Tabela 4: SCCM (The Society of Critical Care Medicine) preporuke za prepoznavanje i lečenje delirijuma¹⁸

SIMPTOMI JIL trijada	MONITORING Skale	ABCDEF BUNDLE
		
	CPOT-skala (<i>Critical Care Pain Observation Tool</i>)	A ssess / Prevent / Manage Pain
BOL	BPS-skala (<i>Behavioral Pain Scale</i>)	B oth SATs and SBTs (test spontanog buđenja / test spontanog disanja)
	RASS-skala (<i>Richmond Agitation and Sedation Scale</i>)	C hoice of analgesia and sedation
AGITACIJA	SAS-skala (<i>Riker Sedation – Agitation scale</i>)	D elirium: Assess, Prevent, and Manage
	CAM-ICU skala (<i>Confusion Assesement Method for Intensive Care Unit</i>)	E arly mobility and Exercise
DELIRIJUM	ICDSC-ček lista (<i>Intensive Care Delirium Screening Checklist</i>)	F amily Engagement and Empowerment

RASS) i Rikerove skale (Riker Sedation-Agitation Scale, SAS) za agitaciju i CAM-ICU testa i ICDSC ček liste za delirijum²⁹. Akcenat je na protokolom utvrđenoj ciljanoj sedaciji, koja treba da bude što plića, ukoliko stanje pacijenta to dozvoljava, čime se pacijent izlaže nižim kumulativnim dozama sedativa³⁰. Ukoliko izuzmemo stanja gde je primena kontinuirane sedacije neophodna u datom trenutku (npr. teška neurohirurška trauma sa povišenim intrakranijalnim pritiskom, težak oblik respiratornog distresa), predlaže se svakodnevno ukidanje sedacije, sprovođenje dnevnog testa buđenja i/ili testa spontanog disanja, a u cilju odvajanja od mehaničke ventilacije i smanjenja ukupnog vremena provedenog na mehaničkoj ventilaciji.

Odabir sedativa u JIL treba da bude vođen jasnom indikacijom za sedaciju svakog pacijenta pojedinačno, ali i mehanizmom dejstva leka, poluvremenom eliminacije, neželjenim dejstvima, uticajem na respiratorni centar³⁰. Dve velike multicentrične randomizovane studije – SEDCOM i MENDS, pokazale su prednost primene deksmedetomidina u poređenju sa midazolamom i lorazepamom u odnosu na učestalost pojave delirijuma i dužinu trajanja mehaničke ventilacije kod kritično obolelih^{31,32}. Klinička ispitivanja su pokazala da deksmedetomidin smanjuje nastanak delirijuma za 20–30%, povećava budnost, pažnju i pamćenje pacijenata na mehaničkoj ventilaciji, poboljšava funkciju autonomnog nervnog sistema i imuniteta dejstvom na alfa-2 receptore u moždanom stablu, jer slično prirodnom snu, sedativno dejstvo podseća na non-REM san³¹. Eksperimentalnim studijama je dokazano antiinflamatorno dejstvo deksmedetomidina, efektom na urođeni imunitet i apoptozu^{33,34}. Za razliku od propofola, koji predstavlja pogodan medijum za razvoj bakterija i pogoršava bakterijski klirens, deksmedetomidin smanjuje bakterijski klirens i redukuje pro-inflamatornu citokinsku kaskadu kod sepse³⁵. I pored ovih prednosti, nedavno objavljena velika randomizovana studija (MENDS2), poredeći efekte plitke sedacije deksmedetomidinom (0,2 do 1,5 µg/kg/h) u odnosu na sedaciju propofolom (5 do 50 µg/kg/min) kod septičnih pacijenata na mehaničkoj ventilaciji nije pokazala prednost primene deksmedetomidina u pojavi delirijuma, trajanju mehaničke ventilacije i uticaju na ishod lečenja pacijenata³⁶.

Alfa-2-agonisti, u poređenju sa GABA adrenergičkim agonistima kratkog dejstva (midazolam,

propofol), redukuju pojavu delirijuma, smanjuju dužinu trajanja mehaničke ventilacije, poboljšavaju kognitivne sposobnosti pacijenata, ostvaruju analgetsko dejstvo preko spinalnih alfa-2 receptora i ne dovode do dozno zavisne depresije respiratornog centra. Ova osobina je naročito značajna kod pacijenata koji ne zahtevaju intubaciju i mehaničku ventilaciju, a imaju potrebu za kontinuiranom sedacijom, bez bojazni od respiratorne depresije, hiperkapnije i pada saturacije. Deksmetomidin redukuje pojavu postoperativnog delirijuma kod velikih neurohirurških operacija, obezbeđuje brži oporavak posle ekstubacije, omogućava lakšu procenu neurološkog statusa postoperativno^{37,38}. Potreban je oprez pri održavanju adekvatnog cerebralnog perfuzionog pritiska, jer su zbog centralnog simpatikolitičkog dejstva moguće epizode bradikardije i hipotenzije.

Dokazana je veza između narušenog sna, poremećaja cirkadijalnog ritma i delirijuma u uslovima prejakog osvetljenja, buke i loših ambijentalnih uslova kojima su izloženi pacijenti u JIL. Kod kritično obolelog pacijenta, uočen je poremećaj prelaska u REM i treću fazu non-REM sna, dokazan je smanjen nivo melatonina u krvi i poremećen nivo 6-sulfatoksimeletonina u urinu^{39,40}. Prema mehanizmu dejstva, benzodijazepini povećavaju ukupno vreme spavanja povećanjem NREM faze 2, dok suprimiraju NREM fazu 3 i REM fazu. Za razliku od deksmedetomidina, propofol suprimira REM spavanje. Na osnovu dosadašnjih saznanja i ispitivanja, mere u poboljšanju sna usmerene su na primenu deksmedetomidina, primenu oralnog melatonina, poboljšanje ambijenta u JIL smanjenjem buke, optimizacijom temperature i osvetljenja³⁹. Da bi se prepoznao poremećaj sna, predlaže se primena modifikovane polisomnografije za kavantifikovanje dužine i kvaliteta sna, kao i primena EEG pored postelje pacijenta. U toku je velika randomizovana Pro-MEDIC studija profilaktičke primene melatonina u JIL i uticaja na razvoj delirijuma⁴⁰.

Uloga rane mobilizacije, fizikalne terapije i vežbi izuzetno je važna, smanjuje dužinu boravka u JIL i potrebu za primenom antipsihotika⁴¹. Sve strategije za prevenciju delirijuma ističu i značaj uklanjanja nepotrebnih katetera, rano započinjanje ishrane, izbegavanje ishrane na nazogastričnu sondu, kada je to moguće, udobnosti u postelji, što raniju upotrebu naočara, slušnog aparata i drugih pomagala koje pacijent koristi i bliske komunikacije sa porodicom (preko video poziva, telefona).

Farmakološka terapija je rezervisana samo za slučajeve gde uklanjanjem svih predisponirajućih faktora za nastanak delirijuma i drugih fizioloških abnormalnosti nisu postignuti zadovoljavajući efekti. Za lečenje delirijuma se preporučuju tipični i atipični antipsihotici⁴². Najzastupljenija teorija o patofiziološkom mehanizmu delirijuma je disbalans neurotransmiterske aktivnosti, koji odlikuje snižen nivo holinergičke i povišen nivo dopaminergičke aktivnosti. Haloperidol, blokator dopaminskih D2 receptora, najčešće je korišćen antipsihotik za kupiranje halucinacija i delirijuma, iako ne postoji dovoljno dokaza o njegovoj efikasnosti⁴³. Osnovni mehanizam dejstva haloperidola je antagonizam kortikalnih dopaminskih D2 receptora i povećanje acetilholina, a smatra se da ima i imunomodulatorna svojstva. Primenom haloperidola, potencijalno se smanjuje potreba za sedativima i analgeticima, naročito kod pacijenata na mehaničkoj ventilaciji, što dodatno doprinosi smanjenju trajanja delirijuma⁴³. Preporučena doza haloperidola je 2 mg i.v. i može da se ponovi na 15–20 minuta, uz maksimalnu dnevnu dozu od 20 mg. Ipak, nekoliko studija u kojima je PET skenerom ispitivana okupiranost D2 receptora nakon primene haloperidola, pokazalo je da je 60–80% D2 receptora zasićeno pri dozi od 2–5 mg dnevno, dok je 70% dovoljno za tipičan neuroleptički odgovor⁴³. Doze od preko 10 mg povećavaju rizik od neželjenih dejstava, dok se efikasnost dovodi u pitanje. Savremeni stavovi, kada je u pitanju primena haloperidola, ističu da je njegova upotreba rezervisana samo za hiperaktivni delirijum koji prati psihomotorna uznemirenost (agitacija, agresivnost).

Noviji antipsihotici (Risperidon, Ziprasidom, Quetiapine, Olanzapin), prema nekim studijama, smanjuju trajanje delirijuma⁴⁵. Primena antipsihotika je kontraindikovana kod pacijenata sa povećanim rizikom za nastanak *torsades de pointes*, produženim QT intervalom preko 500 ms, bradikardijom, Parkinsonovom bolešću, malignim neuroleptičkim sindromom.

U poređenju sa haloperidolom i uticajem na dopaminergički put, uloga deksmedetomidina u prevenciji i lečenju delirijuma odvija se preko alfa-2-receptora inhibicijom oslobađanja noradrenalina. Primena agonista alfa-2 receptora u lečenju delirijuma zasnovana je na novijim patofiziološkim ispitivanjima delirijuma, koja zastupaju teo-

riju izražene noradrenergičke aktivnosti u mozgu. Nove teorije ističu uticaj inflamatornih medijatora i pokretanje citokinske kaskade u delirijumu, koja rezultira smanjenjem cerebralnog krvnog protoka usled stvaranja mikrotoromboza i vazokonstrikcije. Prema tome, prednost deksmedetomidina su i anatiinflamatorna i analgetska svojstva. Deksmetomidin je sedativ novije generacije, visoko selektivni alfa-2-adrenergički agonista (α₂-AR). Otkiven je 1980. godine, a krajem 1999. godine od strane FDA je odobren za kliničku upotrebu, kratkotrajnu sedaciju i analgeziju (do 24 sata) u JIL³⁵. Preporučena je opseg doza od 0,2 do 0,7 mcg/kg/h kontinuirane intravenske infuzije, ali su novija istraživanja dokazala bezbednost primene i većih doza (1,0–1,5 mcg/kg/h), kao i da kontinuirana infuzija u dužem trajanju, i do 14 dana, nije povezana sa većim mortalitetom u JIL^{35,36}. Ipak, neophodno je sprovesti velike prospektivne studije o bezbednosti duge primene kontinuirane infuzije deksmedetomidina, s obzirom na uočen *rebound* efekat na srčanu frkvenciju i pritisak i razvoj respiratornog distresa. Klonidin je neselektivni alfa-2 agonista, manje potentan od deksmedetomidina, dostupan je i za enteralnu i parenteralnu primenu⁴⁴.

COVID-19 pandemija i delirijum u JIL: šta smo novo saznali?

Prema dosadašnjim statističkim podacima, učestalost delirijuma je visoka među pacijentima sa teškim oblikom COVID-19 koji se leče u JIL i procenjuje se da je prevalencija i do 85%^{45–47}. Zbog činjenice da su prioriteti u novonastaloj pandemiji bili pre svega organizacione prirode (nabavka mašina za mehaničku ventilaciju, lične zaštitne opreme, nedostatak medicinskog kadra), stiče se utisak da je dijagnoza delirijuma zanearena u odsustvu protokola za skrining pacijenata pod rizikom i rano otkrivanje delirijuma. To potvrđuju i prvi objavljeni izveštaji iz Vuhana⁴⁸. Čini se da su kritično oboleli pacijenti u COVID-19 JIL, u poređenju sa pacijentima drugih JIL, pod većim rizikom za razvoj delirijuma, što može objasniti više faktora: (1) direktni uticaj koronavirusa na centralni nervni sistem (CNS), (2) indukcija CNS-a inflamatornim medijatorima, (3) sekundarni efekat usled insuficijencije drugog organskog sistema, (4) efekat sedativnih strategija, (5) produženo trajanje mehaničke ventilacije, (6)

imobilizacija i (7) drugi faktori, uključujući socijalnu izolaciju i karantin bez porodice^{46,47}. Socijalna izolacija, prevod u JIL, imobilizacija, osećaj usamljenosti, naročito kod starih, dovode do razvoja depresije, anksioznosti, apatije, a koji u značajnoj meri utiču na razvoj delirijuma.

Veliku ulogu u razvoju delirijuma kod COVID-19 pacijenata imaju panični strah i dugotrajna anksioznost koja se javlja usled osećaja „gladi za vazduhom”, kratkog daha, teškog disanja, upornog kašlja, primene maske za neinvazivnu ventilaciju. Praktična je i etiološka podela COVID-19 delirijuma definisana kliničkim faktorima rizika na: septični, hipoksemični, metabolički, delirijum povezan sa sedacijom i neklasifikovani^{46,47,49}. Uočeno je da porast CRP za 1 mg/L povećava rizik za razvoj delirijuma za 1%⁵⁰. Bol predstavlja značajan faktor u nastanku delirijuma, posebno kod virusom indukovane periferne neuropatije^{46,47,49}. Dugotrajna kontinuirana sedacija, mehanička ventilacija i mišićna relaksacija nesumnjivo su povezane sa produženim trajanjem delirijuma i lošijim ishodom, a dodatno otežavaju primenu skrining testova za bol, agitaciju i delirijum^{46,47,49}. Velika multicentrična kohortna studija koja je obuhvatila preko 2000 pacijenata sa teškim oblikom COVID-19 respiratorne insuficijencije, a koji su imali prolongiranu sedaciju (dve trećine pacijenata sedirano je kontinuirano, u proseku sedam dana, benzodijazepinima ili propofolom), pokazala je da je pojava delirijuma mnogo češća i dužeg trajanja kod ovih pacijenata, a kod kojih je i sedacija trajala duže⁴⁵. Dosadašnje studije o koronavirusima i proučavanje neurotropizma SARS-CoV2 pokazuju da se direktni uticaj koronavirusa na CNS dešava retko i kasno u toku bolesti^{47,48}.

Rano otkrivanje delirijuma kod pacijenata sa COVID-19 je važno, jer pojava delirijuma može da bude prvi simptom pogoršanja respiratorne insuficijencije ili pak infektivnog širenja na CNS, posredovano potencijalnim neuroinvazivnim mehanizmima koronavirusa. Predlaže se dnevni skrining delirijuma pomoću CAM-ICU testa i ICDSC ček liste. Još jedna otežavajuća okolnost u prevenciji i lečenju delirijuma tokom pandemije je nemogućnost sprovođenja kompletnog ABCDEF protokola i drugih protokola za delirijum, predloženih od strane SCCM. Pre svega, skale za procenu bola ponekad se teško koriste kod pacijenata koji su sedirani, relaksirani ili u prone poziciji. Imperativ

je obezbeđivanje adekvatne analgezije, korišćenje skale za procenu bola, monitoring dubine sedacije, monitoring neuromišićnog bloka kod relaksiranih pacijenata. Iako direktna podrška porodice izostaje, psihološku podršku može da pruži medicinsko osoblje, u vidu češće komunikacije sa pacijantom, ili psihoterapeut i psihijatar, a smanjenju anksioznosti doprinosi i identifikacija medicinskog osoblja na skafanderima sa slikom i obeleženim imenima, razgovor sa pacijentom o značaju primene određene procedure, npr. primene maske za neinvazivnu ventilaciju⁵¹. Nakon odvajanja od mehaničke ventilacije i poboljšanja respiratorne funkcije, pacijenti lečeni od COVID-19 infekcije i dalje imaju visok rizik za razvoj delirijuma. Značajnu ulogu u prevenciji imaju multidisciplinarnе mere koje uključuju fizikalnu terapiju, mobilizaciju, ishranu, uklanjanje katetera, poboljšanje sna⁵¹.

Kada su u pitanju farmakološke mere, dokazano je da primena deksmedetomidina smanjuje rizik za pojavu delirijuma i kod pacijenata sa COVID-19 infekcijom, a njegovi pozitivni efekti ovde su još više naglašeni posredstvom holinergičkog antiinflamatornog mehanizma^{52,53}. Najširu primenu deksmedetomidin ima za sedaciju pacijenata na spontanom režimu neinvazivne ili invazivne mehaničke ventilacije i u strategiji odvajanja od mehaničke ventilacije. Ukoliko pacijent zahteva dublju sedaciju, predlaže se kombinacija deksmedetomidina sa midazolamom ili propofolom^{52,53}. U terapiji hiperaktivnog delirijuma, aktuelne preporuke naglašavaju značaj nefarmakoloških mera i izbegavanje upotrebe haloperidola i drugih antipsihotika, zbog velikog rizika od interakcije sa lekovima koji se koriste u lečenju COVID-19⁵²⁻⁵⁴. Alternativno, mogu da se primene Quetiapine, Risperidone i Aripiprazole u kratkotrajnoj terapiji, koji prema nekim studijama skraćuju trajanje delirijuma⁵².

Procenjuje se da je mišićna slabost kod pacijenata sa teškim respiratornim distresom prisutna kod više od četvrtine pacijenta u JIL⁵⁵. Mišićna slabost, periferna neuropatija, delirijum, kod velikog broja pacijenata nakon otpusta iz JIL, dovode do kognitivnog, mentalnog i psihičkog poremećaja. Skup ovih poremećaja, tzv. PICS sindrom (*Post-Intensive Care Syndrome*), predstavlja komplikaciju lečenja u JIL, udruženu sa povećanim morbiditetom i mortalitetom COVID-19 pacijenata, što dodatno naglašava značaj prevencije delirijuma.

Zaključak

Veliki uticaj na oporavak bolesnika u jedinici intenzivnog lečenja ima prevencija i adekvatan tretman pet faktora koji dovode do distresa kritično obolelog: bol, agitacija/sedacija, delirijum, imobilizacija i poremećaj spavanja. Fokus treba da bude na ciljanoj primeni sedacije, po jasnim indikacijama, umerenoj do plitkoj sedaciji i što ranijem ukidanju sedativa, pod uslovom da to stanje pacijenta dozvoljava, te što ranijem odvajanju od mehaničke ventilacije. Frakcionirana primena sedativa, u odnosu na kontinuiranu i primena alfa-2-agonista (deksmedetomidina), umesto GABA agonista, dokazano i u velikoj meri snižava pojavu delirijuma i trajanje mehaničke ventilacije. Lečenje akutnog bola je od suštinskog značaja u prevenciji delirijuma, naročito u jedinicama intenzivnog lečenja specijalizovanim za traumu, opekotine i hirurgiju. Rana mobilizacija, uspostavljanje kontinuiteta u spavanju primenom melatonina, poboljšanje ambijenta smanjenjem buke, optimizacijom temperature i osvetljenja, te češća komunikacija medicinskog osoblja sa pacijentom, prevenira nastanak anksioznosti, agitacije, depresije, a samim tim i delirijuma. Poželjno je da se u svakodnevnu kliničku praksu implementiraju vrlo jednostavne mere, kao što je gašenje/prigušivanje svetla u večernjim i noćnim satima, što je ključalno za smanjenje učestalosti delirijuma, a u našoj zemlji je retko viđena praksa. Jasne smernice u proceni i skriningu delirijuma i otkrivanje predisponirajućih faktora treba da olakšaju kliničarima identifikaciju pacijenata pod posebnim rizikom. Primena antipsihotika je rezervisana za pacijente pod rizikom od povređivanja i samopovređivanja.

Literatura

- Rood P, Huisman - de Waal G, Vermeulen H, Schoonhoven L, Pickker P. Effect of organisational factors on the variation in incidence of delirium in intensive care unit patients: A systematic review and meta-regression analysis. *Australian Critical Care*. 2018; 31:180–187.
- Arumugam S, El-Menyar A, Al-Hassani A, Strandvik G, Asim M, Mekkodithal A, Mudali I, Al-Thani H. Delirium in the Intensive Care Unit. *J Emerg Trauma Shock*. 2017; 10:37–46.
- Van den Boogaard M, Schoonhoven L, van der Hoeven JG, van Achterberg T, Pickkers P. Incidence and short-term consequences of delirium in critically ill patients: a prospective observational cohort study. *Int J Nurs Stud* 2012; 49:775–83.
- Von Rueden KT, Wallizer B, Thurman P, McQuillan K, Andrews T, Merenda J, Son H. Delirium in Trauma Patients: Prevalence and Predictors. *Crit Care Nurse*. 2017; 37:40–48.
- Evered L, Silbert B, Knopman DS, Scott DA, D Maje-Kosky ST, Rasmussen LS, Oh ES, Crosby G, Berger M, Eckenhoof RG; Nomenclature Consensus Working Group. Recommendations for the Nomenclature of Cognitive Change Associated with Anaesthesia and Surgery – 2018. *Anesthesiology*. 2018; 129(5):872–879.
- Inouye SK. Delirium in older persons. *N Engl J Med* 2006; 354,1157–65.
- Inouye SK, Charpentier PA. Precipitating factors for delirium in hospitalized elderly persons. Predictive model and interrelationship with baseline vulnerability. *JAMA* 1996; 275, 852–7.
- Inouye SK, Westendorp RG, Saczynski JS. Delirium in elderly people. *Lancet*. 2014; 383:911–22.
- Zaal IJ, Devlin JW, Peelen LM, Slooter AJ. A systematic review of risk factors for delirium in the ICU. *Crit Care Med*. 2015; 43:40–7.
- Lee C, Lee J, Cho H, Song J, Jung H, Ma X, Hwang J. The Association of Perioperative Serum Lactate Levels with Postoperative Delirium in Elderly Trauma Patients. *Biomed Res Int*. 2019; 2019: 3963780.
- Janssen TL, Hosseinzoi E, Vos DI, Veen EJ, Mulder PGH, van der Holst AM, van der Laan L. The importance of increased awareness for delirium in elderly patients with rib fractures after blunt chest wall trauma: a retrospective cohort study on risk factors and outcomes. *BMC Emerg Med*. 2019; 19:34.
- Rasheed AM, Amirah M, Abdallah M, Awajeh AM, Parameaswari PJ, Al Harthy A. Delirium Incidence and Risk Factors in Adult Critically Ill Patients in Saudi Arabia. *J Emerg Trauma Shock*. 2019; 12:30–34.
- K. Kotfis, A. Szylińska, M. Listewnik et al. Early delirium after cardiac surgery: an analysis of incidence and risk factors in elderly (≥ 65 years) and very elderly (≥ 80 years) patients. *Clin Interv Aging* 2018; 1061–1070.
- Brown CH 4th, Dowdy D. Risk factors for delirium: are systematic reviews enough? *Crit Care Med*. 2015; 43:232–3.
- Hayhurst CJ, Pandharipande PP, Hughes CG. Intensive care unit delirium. *Anesthesiology* 2016; 1229–1241.
- Veiga D, Luis C, Parente D, et al. Postoperative delirium in intensive care patients: risk factors and outcome. *Rev Bras Anestesiol* 2012; 62:469–83.
- Barr J, Fraser GL, Puntillo K, Ely EW, Gelinas C, Dasta JF, 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.
- Devlin JW, Skrobik Y, Gélinas C, Needham DM et al. Clinical practice guidelines for the prevention and management of pain, agitation/sedation, delirium, immobility, and seep disruption in adult patients in the ICU. *Crit Care Med*. 2018; 46:e825–e873.
- Misra S, Ganzini L. Delirium, depression, and anxiety. *Crit Care Clin*. 2003; 19:771–87.
- 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; 286:2703–2710.

21. 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; 29:1481–1483.
22. Khan BA, Perkins AJ, Gao S, et al. The Confusion Assessment Method for the ICU-7 Delirium Severity Scale: A Novel Delirium Severity Instrument for Use in the ICU. *Crit Care Med*. 2017; 45:851–857.
23. Brummel NE, Vasilevskis EE, Han JH, Boehm L, Pun BT, Ely EW. Implementing delirium screening in the ICU: secrets to success. *Crit Care Med*. 2013; 41:2196–2208.
24. Gusmao-Flores D, Salluh JI, Chalhub RA, Quarantini LC. The confusion assessment method for the intensive care unit (CAM-ICU) and intensive care delirium screening checklist (ICDSC) for the diagnosis of delirium: a systematic review and meta-analysis of clinical studies. *Crit Care*. 2012; 16: R115.
25. Ely EW. The ABCDEF bundle: science and philosophy of how ICU liberation serves patients and families. *Crit Care Med* 2017; 45:321–330.
26. Tang B, Wang XT, Chen WJ, et al. Chinese Critical Hypothermia-Sedation Therapy Study Group. [Experts consensus on the management of delirium in critically ill patients]. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*. 2019; 58:108–118.
27. Girard TD, Kress JP, Fuchs BD, Thomason JW, Schweickert WD, Pun BT, Taichman DB, 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.
28. Vincent JL, Shehabi Y, Walsh TS, Pandharipande PP, Ball JA, Spronk P, et al. Comfort and patient-centred care without excessive sedation: the eCASH concept. *Intensive Care Med*. 2016; 42:962–71.
29. Veličković J, Palibrk I. Sedation in intensive care units. 2018; *SJAIT* 40(1–2):61–68.
30. Groetzinger LM, Rivosecchi RM, McVerry BJ, et al. A Quality Improvement Evaluation of a Primary As-Needed Light Sedation Protocol in Mechanically Ventilated Adults. *Crit Care Explor*. 2020; 2(12):e0264.
31. Riker RR, Shehabi Y, Bokesch PM, SEDCOM (Safety and Efficacy of Dexmedetomidine Compared With Midazolam) Study Group et al. Dexmedetomidine vs midazolam for sedation of critically ill patients: a randomized trial. *JAMA*. 2009; 301:489–99.
32. Pandharipande PP, Pun BT, Herr DL, et al. Effect of Sedation With Dexmedetomidine vs Lorazepam on Acute Brain Dysfunction in Mechanically Ventilated Patients: The MENDS Randomized Controlled Trial. *JAMA*. 2007; 298:2644–2653.
33. Reade MC, Eastwood GM, Bellomo R, Bailey M et al. Effect of dexmedetomidine added to standard care on ventilator-free time in patients with agitated delirium: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2016; 315:1460–1468.
34. He X, Cheng KM, Zhang L, Gu H, Qu X, Xu Y, Ma P, Zhou JX. Dexmedetomidine for the prevention of postoperative delirium in patients after intracranial operation for brain tumours (DEPOD study): a study protocol and statistical plan for a multicentre randomised controlled trial. *BMJ Open*. 2020; 10:e040939.
35. Chandrasekhar R, Hughes CG, Pun BT, Orun OM, Ely EW, Pandharipande PP. Statistical analysis plan for the Maximizing the Efficacy of Sedation and Reducing Neurological Dysfunction and Mortality in Septic Patients with Acute Respiratory Failure trial. *Crit Care Resusc*. 2020; 22:63–71.
36. Hughes CG, Mailloux PT, Devlin JW, et al. MENDS2 Study Investigators. Dexmedetomidine or Propofol for Sedation in Mechanically Ventilated Adults with Sepsis. *N Engl J Med*. 2021; 384(15):1424–1436.
37. W Lei, Xue. F-u-Shan; Hou, Hai-Jun. Assessing risk factors of delirium and its effects on adverse outcomes in patients admitted to the ICU after craniotomy. *Eur J Anaesthesiol* 2021; 38: 183–195.
38. Wang CM, Huang HW, Wang YM, He X, Sun XM, Zhou YM, Zhang GB, Gu HQ, Zhou JX. Incidence and risk factors of postoperative delirium in patients admitted to the ICU after elective intracranial surgery: A prospective cohort study. *Eur J Anaesthesiol*. 2020 Jan; 37:14–24.
39. Daou M, Telias I, Younes M, Brochard L, Wilcox ME. Abnormal Sleep, Circadian Rhythm Disruption, and Delirium in the ICU: Are They Related? *Front Neurol*. 2020; 11:549908.
40. Baumgartner L, Lam K, Lai J, Barnett M, Thompson A, Gross K, Morris A. Effectiveness of Melatonin for the Prevention of Intensive Care Unit Delirium. *Pharmacotherapy*. 2019; 39:280–287.
41. Page VJ, Casarin A. Missing link or not, mobilise against delirium. *Crit Care*. 2014; 18:105.
42. Burry L, Hutton B, Williamson DR, Mehta S et al. Pharmacological interventions for the treatment of delirium in critically ill adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2019; 9:C011749.
43. Smit L, Dijkstra-Kersten S, Zaal I., Mathieu van der Jagt, Slooter A. Haloperidol, clonidine and resolution of delirium in critically ill patients: a prospective cohort study. *Intensive Care Med*. 2021; 47:316–324.
44. Hov KR, Neerland BE, Andersen AM, et al. The use of clonidine in elderly patients with delirium; pharmacokinetics and hemodynamic responses. *BMC Pharmacol Toxicol*. 2018; 19:29.
45. Pun BT, Badenes R, Heras La Calle G, et al. COVID-19 Intensive Care International Study Group. Prevalence and risk factors for delirium in critically ill patients with COVID-19 (COVID-D): a multicentre cohort study. *Lancet Respir Med*. 2021; 9:239–250.
46. Kotfis K, Roberson SW, Wilson JE, et al. COVID-19: What do we need to know about ICU delirium during the SARS-CoV-2 pandemic? *Anesthesiol.Intensive Ther*. 2020; 52:132–138.
47. Kotfis K, Williams Roberson S, Wilson JE, Dabrowski W, Pun BT, Ely EW. COVID-19: ICU delirium management during SARS-CoV-2 pandemic. *Crit Care*. 2020; 24:176.
48. Mao L, Jin H, Wang M, et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol*. 2020; e201127.
49. Girard TD, Thompson JL, Pandharipande PP, et al. Clinical phenotypes of delirium during critical illness and severity of subsequent long-term cognitive impairment: a prospective cohort study. *Lancet Respir Med* 2018; 6: 213–222.
50. Pranata R, Huang I, Lim MA, Yonas E, Vania R, Kuswardhani RAT. Delirium and Mortality in Coronavirus Di-

sease 2019 (COVID-19) – A Systematic Review and Meta-analysis. *Arch Gerontol Geriatr.* 2021; 95:104388.

51. Ozga D, Krupa S, Witt P, Mędrzycka-Dąbrowska W. Nursing Interventions to Prevent Delirium in Critically Ill Patients in the Intensive Care Unit during the COVID19 Pandemic-Narrative Overview. *Healthcare (Basel).* 2020; 8:578.

52. Ostuzzi G, Gastaldon C, Papola D, et al. Pharmacological treatment of hyperactive delirium in people with COVID-19: rethinking conventional approaches. *Ther Adv Psychopharmacol.* 2020; 10:2045125320942703.

53. Zhao H, Davies R, Ma D. Potential therapeutic value of dexmedetomidine in COVID-19 patients admitted to ICU. *Br J Anaesth.* 2021; 126(1):e33–e35.

54. Shehabi Y, Riker RR, Bokesch PM, Wisemandle W, Shintani A, Ely EW; SEDCOM (Safety and Efficacy of Dexmedetomidine Compared With Midazolam) Study Group. Delirium duration and mortality in lightly sedated, mechanically ventilated intensive care patients. *Crit Care Med.* 2010; 38:2311–8.

55. Salluh JI, Wang H, Schneider EB, Nagaraja N, Yenokyan G, Damluji A, Serafim RB, Stevens RD. Outcome of delirium in critically ill patients: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2015; 350:h2538.