

ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟΝ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΝ ΑΘΗΝΩΝ

ΤΜΗΜΑ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗΣ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

ΕΙΔΙΚΕΥΣΗ: ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΚΑΙ ΕΠΕΙΓΟΥΣΑ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗ

ΚΑΤΕΥΘΥΝΣΗ: ΚΛΙΝΙΚΗ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗ

**Ο ΡΟΛΟΣ ΤΩΝ ΚΑΤΑΣΤΑΛΤΙΚΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ ΣΤΗΝ ΠΡΟΛΗΨΗ
ΤΟΥ ΠΑΡΑΛΗΡΗΜΑΤΟΣ ΣΤΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΤΗΣ ΜΟΝΑΔΑΣ
ΕΝΤΑΤΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ**

ΠΑΠΑΠΑΡΙΣΗ ΒΑΣΙΛΙΚΗΣ

ΝΟΣΗΛΕΥΤΡΙΑΣ

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

ΑΘΗΝΑ 2018

**Ο ΡΟΛΟΣ ΤΩΝ ΚΑΤΑΣΤΑΛΤΙΚΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ ΣΤΗΝ ΠΡΟΛΗΨΗ
ΤΟΥ ΠΑΡΑΛΗΡΗΜΑΤΟΣ ΣΤΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΤΗΣ ΜΟΝΑΔΑΣ
ΕΝΤΑΤΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ**

ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟΝ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΝ ΑΘΗΝΩΝ

ΤΜΗΜΑ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗΣ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

ΕΙΔΙΚΕΥΣΗ: ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΚΑΙ ΕΠΕΙΓΟΥΣΑ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗ

ΚΑΤΕΥΘΥΝΣΗ: ΚΛΙΝΙΚΗ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗ

**Ο ΡΟΛΟΣ ΤΩΝ ΚΑΤΑΣΤΑΛΤΙΚΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ ΣΤΗΝ ΠΡΟΛΗΨΗ
ΤΟΥ ΠΑΡΑΛΗΡΗΜΑΤΟΣ ΣΤΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΤΗΣ ΜΟΝΑΔΑΣ
ΕΝΤΑΤΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ**

ΠΑΠΑΠΑΡΙΣΗ ΒΑΣΙΛΙΚΗΣ

ΝΟΣΗΛΕΥΤΡΙΑΣ

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

ΑΘΗΝΑ 2018

ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Επίκουρος Καθηγητής Θ. Κατσούλας (ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ)

Καθηγητής Π. Μυριανθεύς

Καθηγητής Ε. Κωνσταντίνου

ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ

ΤΜΗΜΑ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗΣ

Η παρούσα Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία και τα συμπεράσματά της σε οποιαδήποτε μορφή, αποτελούν συνιδιοκτησία του Τμήματος Νοσηλευτικής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών και της φοιτήτριας. Οι προαναφερόμενοι διατηρούν το δικαίωμα ανεξάρτητης χρήσης και αναπαραγωγής (τμηματικά ή συνολικά) για διδακτικούς και ερευνητικούς σκοπούς. Σε κάθε περίπτωση, πρέπει να αναφέρεται ο τίτλος, η συγγραφέας, ο επιβλέπων καθηγητής και το εν λόγω τμήμα του ΕΚΠΑ.

Η έγκριση της παρούσας Πτυχιακής Εργασίας από το Τμήμα Νοσηλευτικής δεν υποδηλώνει απαραίτητως και αποδοχή των απόψεων της συγγραφέα εκ μέρους του Τμήματος.

Η υποφαινόμενη δηλώνω υπεύθυνα ότι η παρούσα Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία είναι εξ' ολοκλήρου δικό μου έργο και συγγράφηκε ειδικά για τις απαιτήσεις του προγράμματος μεταπτυχιακών σπουδών του Τμήματος Νοσηλευτικής. Δηλώνω υπεύθυνα ότι κατά την συγγραφή ακολούθησα την πρόπουσα ακαδημαϊκή δεοντολογία αποφυγής λογοκλοπής. Έχω, επίσης αποφύγει οποιαδήποτε ενέργεια που συνιστά παράπτωμα λογοκλοπής. Γνωρίζω ότι, η λογοκλοπή μπορεί να επισύρει ποινή ανάκλησης του πτυχίου μου.

Υπογραφή

Ονοματεπώνυμο Φοιτήτριας

Πίνακας Περιεχομένων

ΠΡΟΛΟΓΟΣ.....	8
ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	9
ΚΕΦΑΛΑΙΟ Α : Παραλήρημα (delirium)	11
1.1 Ορισμός	11
1.2 Τύποι παραληρήματος.....	11
1.3 Επιδημιολογία	12
1.4 Παθοφυσιολογία.....	13
1.5 Παράγοντες Κινδύνου Εμφάνισης Παραληρήματος.....	14
1.6 Επιπτώσεις.....	18
1.7 Θνητότητα	20
1.8 Διάγνωση παραληρήματος και κλίμακες μέτρησης	20
1.9 Διαφορική Διάγνωση.....	25
1.10 Αντιμετώπιση παραληρήματος	27
1.11 Μη φαρμακευτικά μέτρα πρόληψης του παραληρήματος	32
ΚΕΦΑΛΑΙΟ Β: Προληπτική Χορήγηση Κατασταλτικών στην Εμφάνιση Παραληρήματος	35
2.1 Σκοπός.....	35
2.2 Μέθοδος	35
2.3 Υλικό	35
2.4 Αποτελέσματα	36
2.4.1 Δεξμεδετομιδίνη vs Εικονικό φάρμακο (placebo).....	37
2.4.2 Δεξμεδετομιδίνη vs Μιδαζολάμη	43
2.4.3 Δεξμεδετομιδίνη vs Προποφόλη vs Μιδαζολάμη.....	45
2.4.4 Δεξμεδετομιδίνη vs Προποφόλη.....	46
2.4.5 Βενζοδιαζεπίνες vs Οπιοειδή	47
2.4.6 Δεξμεδετομιδίνη vs Ρεμιφεντανίλη	48
2.4.7 Δεξμεδετομιδίνη vs Μορφίνη	49
2.4.8 Δεξμεδετομιδίνη vs Λοραζεπάμη	50
2.4.9 Ρεμιφεντανίλη vs Φαιντανύλη	52
2.4.10 Κεταμίνη vs Εικονικό φάρμακο.....	54
2.4.11 Ριβαστιγμίνη vs Εικονικό φάρμακο.....	55
2.4.12 Ramelteon vs Εικονικό φάρμακο.....	56
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ-ΣΥΖΗΤΗΣΗ.....	57

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	61
ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	74
ABSTRACT	76

Περιεχόμενα Πινάκων

Πίνακας 1: Φάρμακα που δρουν πιθανά ως παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση παραληρήματος	17
Πίνακας 2: Η κλίμακα διέγερσης – καταστολής του Richmond	25
Πίνακας 3: Δεξμεδετομιδίνη vs Εικονικό φάρμακο (placebo)	37
Πίνακας 4: Δεξμεδετομιδίνη vs Εικονικό φάρμακο (placebo) (συνέχεια).....	38
Πίνακας 5: Δεξμεδετομιδίνη vs Εικονικό φάρμακο (placebo) (συνέχεια).....	38
Πίνακας 6: Δεξμεδετομιδίνη vs Μιδαζολάμη	43
Πίνακας 7: Δεξμεδετομιδίνη vs Προποφόλη vs Μιδαζολάμη	45
Πίνακας 8: Δεξμεδετομιδίνη vs Προποφόλη	46
Πίνακας 9: Βενζοδιαζεπίνες vs Οπιοειδή.....	47
Πίνακας 10: Δεξμεδετομιδίνη vs Ρεμιφεντανίλη.....	48
Πίνακας 11: Δεξμεδετομιδίνη vs Μορφίνη.....	49
Πίνακας 12: Δεξμεδετομιδίνη vs Λοραζεπάμη	50
Πίνακας 13: Ρεμιφεντανίλη vs Φαιντανύλη	52
Πίνακας 14: Κεταμίνη vs Εικονικό φάρμακο	54
Πίνακας 15: Ριβαστιγμίνη vs Εικονικό φάρμακο	55
Πίνακας 16: Ramelteon vs Εικονικό φάρμακο.....	56

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Στο πλαίσιο των μαθημάτων του συγκεκριμένου μεταπτυχιακού, μία έννοια με την οποία ήρθαμε σε επαφή ήταν το παραλήρημα. Στο μάθημα αναλύθηκαν τόσο ο ορισμός, όσο και τα συμπτώματα αλλά και οι επακόλουθες συνέπειες στον ασθενή που το βιώνει. Στη συνέχεια, αναζήτησα περαιτέρω πληροφορίες όσον αφορά το συγκεκριμένο σύνδρομο, παρακολούθησα ενημερωτικά βίντεο στο διαδίκτυο, διάβασα συνεντεύξεις ασθενών που το είχαν βιώσει. Αυτά που περιέγραφαν στις συνεντεύξεις, με σόκαραν, και με βοήθησαν να συνειδητοποιήσω βαθύτερα την σοβαρότητα της συγκεκριμένης κατάστασης.

Ακολούθησε η αναζήτηση τρόπων αντιμετώπισης και η μελέτη ερευνών που εξέταζαν διάφορες θεραπευτικές προσεγγίσεις. Δυστυχώς, ενώ εργάζομαι σε Μονάδα Εντατικής Θεραπείας (ΜΕΘ), και έχω έρθει σε επαφή πολλές φορές με ασθενείς που εμφάνισαν παραλήρημα, παρατήρησα ότι η αντιμετώπιση τέτοιων περιστατικών είναι λανθασμένη, ενώ πολλές φορές δεν λαμβάνεται καν υπόψιν, εκτός αν φτάσει σε ακραίες και βίαιες συμπεριφορές.

Όμως, οι εμπειρίες των ανθρώπων που είχαν βιώσει παραλήρημα ήταν αυτές που με ώθησαν στην αναζήτηση τρόπων πρόληψης αυτών των περιστατικών. Εξάλλου, η καλύτερη θεραπεία είναι η πρόληψη. Η παρούσα ανασκόπηση έχει σαν στόχο να συμπεριλάβει τις έρευνες που έχουν πραγματοποιηθεί στο πλαίσιο της ΜΕΘ όσον αφορά την χρήση των κατασταλτικών φαρμάκων στην πρόληψη του παραληρήματος.

Θα ήθελα να ευχαριστήσω ιδιαίτερα τον επιβλέποντα καθηγητή που, κύριο Θεόδωρο Κατσούλα Καθηγητή του Εθνικού Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, για την πολύτιμη βοήθεια, καθοδήγηση αλλά και στήριξη που μου προσέφερε.

Θα ήθελα να ευχαριστήσω, επίσης, την οικογένειά μου, τον Αποστόλη, την Κατερίνα και τη Φιλίτσα για τη συμπαράσταση και κατανόηση που έδειξαν μέχρι την ολοκλήρωση της εργασίας μου.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το παραλήρημα μέχρι σήμερα είναι δύσκολο να προσδιοριστεί πλήρως αλλά και να μελετηθεί. Θα αναλυθεί παρακάτω η έννοια του παραληρήματος στη διάρκεια των αιώνων. Ο όρος ντελίριο χρησιμοποιήθηκε για πρώτη φορά από τον Celsus (1), ο οποίος θέλησε να περιγράψει ψυχικές διαταραχές κατά τη διάρκεια πυρετού ή τραύματος στο κεφάλι. Ο Celsus χρησιμοποίησε τον όρο φρενίτις ως εναλλακτικό για το παραλήρημα. Ο όρος φρενίτις είχε χρησιμοποιηθεί από τον Ιπποκράτη το 500 π.Χ. (2) για να περιγράψει διανοητικές ανωμαλίες που προκαλούνται από πυρετό, δηλητηρίαση ή τραυματισμό στο κεφάλι. Έχει προταθεί ότι η τρέχουσα ονοματολογία για το παραλήρημα προκαλεί σύγχυση, λόγω των πολλών διαφορετικών ονομάτων που χρησιμοποιούνται για τον ορισμό και την περιγραφή του (3). Αξίζει να σημειωθεί ότι ο Ιπποκράτης χρησιμοποίησε περίπου δεκαέξι διαφορετικές λέξεις για να περιγράψει αυτό το σύνδρομο που σήμερα αποκαλείται ντελίριο, χαρακτηριστικά παραδείγματα είναι λήρος, μανία, παραφροσύνη, παράληρος, φρενίτις, λήθαργος (2).

Ο όρος ντελίριο προέρχεται από τα λατινικά *deliro-delirare* (*de-lira*, που σημαίνει το να βγαίνω από το αυλάκι), δηλαδή να αποκλίνει κάποιος από μια ευθεία γραμμή, να είναι αποπροσανατολισμένος, αποδιοργανωμένος, να φέρεται περίεργα, ανόητα (4). Μια δεύτερη πρόταση για την ετυμολογία της λέξης είναι ότι προήλθε από την ελληνική λέξη λήρος, που σημαίνει ανόητη συζήτηση, ανοησία (5).

Ο Ιπποκράτης χρησιμοποίησε τον όρο φρενίτιδα, για να περιγράψει μία οξεία έναρξη προβλημάτων συμπεριφοράς, διαταραχές ύπνου αλλά και γνωστικές διαταραχές, τα οποία συνήθως σχετίζονται με την εμφάνιση πυρετού, ενώ χρησιμοποίησε και τον όρο λήθαργο, για να περιγράψει την αδράνεια και την “θόλωση” των αισθήσεων, ενώ υποστήριξε ότι ο λήθαργος μπορεί να εναλλαχθεί με την φρενίτιδα (2). Ο Celsus ήταν, ίσως, ο πρώτος που ανέφερε περιστασιακά ντελίριο μη εμπύρετης αιτιολογίας (1). Στην εγκυκλοπαίδεια του Βαρθολομαίου του Αγγλικού, εισήχθη ο όρος “*paraphrenesis*” για να γίνει η διάκριση μεταξύ του παραληρήματος που προκαλείται από εμπύρετη νόσο, και του παραληρήματος που προκαλείται από νόσο του εγκεφάλου και των μεμβρανών του, χρησιμοποιώντας τον όρο “*phrenesis*” (6).

Ο Thomas Willis υποστήριξε ότι παραλήρημα μπορούσε να εμφανισθεί και σε συνθήκες που δεν συνοδεύονταν από πυρετό, όπως η μέθη και η υστερία, ενώ παρατήρησε ότι η πρόγνωση του εξαρτιόταν από τη φύση της εμπύρετης νόσου, την ηλικία του ασθενή και το ιστορικό του (7). Ο Quincey το 1719 δήλωσε ότι η μανία ή η τρέλα είναι ένα ντελίριο χωρίς πυρετό, και ότι το ντελίριο είναι τα όνειρα των ανθρώπων που ξυπνούν, ενώ ο James το 1745 επισήμανε ότι υπάρχει σχέση μεταξύ ντελίου και διαταραχών του κύκλου ύπνου-εγρήγορση (3).

Στη διάρκεια του 19^{ου} αιώνα, οι διάφοροι όροι που χρησιμοποιήθηκαν για να περιγράψουν το παραλήρημα εξαλείφθηκαν, και η προσοχή των ερευνητών στράφηκε στην παθοφυσιολογία του, και τις σχέσεις του με τα όνειρα και την διαταραχή της συνείδησης.

Το 1817 ο Greiner εισάγει την έννοια της θόλωσης της συνείδησης ως το κύριο χαρακτηριστικό του παραληρήματος, ενώ πιστεύει ότι ο πυρετός προκαλεί διαταραχές στον εγκέφαλο, και συγκεκριμένα στη συνείδηση (8).

Το 1959 οι Engel και Romano χρησιμοποίησαν το ηλεκτροεγκεφαλογράφημα για να διερευνήσουν το παραλήρημα και παρατήρησαν ότι σχετίζεται με μείωση του εγκεφαλικού μεταβολικού ρυθμού, όπως υποδεικνύεται με αύξηση της δραστηριότητας των αργών κυμάτων (3). Στα τέλη του 20^{ου} αιώνα, έγιναν προσπάθειες να προσδιοριστούν οι διανοητικές διαταραχές, συμπεριλαμβανομένου του παραληρήματος, ενώ προέκυψαν και δύο συστήματα ταξινόμησης, το DSM (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) της Αμερικανικής Ψυχιατρικής Εταιρείας και το ICD (International Classification of Diseases).

Οι Adamis et al (9), υποστηρίζουν ότι το παραλήρημα είναι μια ποικιλία συνδρόμων με ποικιλία αιτιών. Επομένως, θα πρέπει να μελετάται, αντιμετωπίζοντάς το ως μία τελική κοινή οδό συμπτωματολογίας, και να διερευνούνται θεραπευτικές παρεμβάσεις, βασιζόμενες στην αιτιολογία του παραληρήματος.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ Α : Παραλήρημα (delirium)

1.1 Ορισμός

Το παραλήρημα είναι ένα σύνδρομο που εμφανίζεται, κυρίως, στους ασθενείς της Μονάδας Εντατικής Θεραπείας και χαρακτηρίζεται από οξεία μεταβολή της ψυχικής κατάστασης, συμπεριλαμβανομένης της αποδιοργανωμένης σκέψης και του αλλοιωμένου επιπέδου συνείδησης. Η συγκεκριμένη κατάσταση έχει σημαντικές επιπτώσεις στη νοσηρότητα, στην οικονομία της υγείας, στην έκβαση των ασθενών και στο χρόνο νοσηλείας. Το παραλήρημα ή αλλιώς ντελίριο έχει χαρακτηριστεί ως ένα οξύ οργανικό ψυχοσύνδρομο ή μια οξεία συγχυτική κατάσταση, στην οποία διαταράσσεται η συνείδηση, η προσοχή, η γνωσιακή λειτουργία και αντίληψη. Μπορεί να συνυπάρχουν συναισθηματική αστάθεια, ψευδαισθήσεις ή παραισθήσεις και παρορμητική, ακόμα και βίαιη, συμπεριφορά. Συνήθως, αναπτύσσεται σε σύντομο χρονικό διάστημα, ώρες ή ημέρες, έχοντας την τάση να παρουσιάζει διακυμάνσεις κατά την διάρκεια της ημέρας (10).

1.2 Τύποι παραληρήματος

Το παραλήρημα είναι ένα σύνδρομο που εμφανίζεται με ένα εξαιρετικά ετερογενές και κυμαινόμενο φαινομενολογικό προφίλ. Ανάλογα με την κλινική εικόνα, δηλαδή τα σημεία και τα συμπτώματα που παρουσιάζει ο ασθενής, διακρίνεται σε τρεις υποτύπους (11):

- Υπερδραστήριος (hyperactive) τύπος: παρατηρείται έντονη ψυχοκινητική δραστηριότητα, ανησυχία (πχ προσπάθεια αφαίρεσης ιατρικού εξοπλισμού), μειωμένος έλεγχος της κινητικής δραστηριότητας, επιθετικότητα, συναισθηματική αστάθεια, και πιθανή εμφάνιση παραισθήσεων.
- Υποδραστήριος (hypoactive) τύπος: παρατηρούνται τουλάχιστον δύο από τα ακόλουθα: μειωμένη ψυχοκινητική δραστηριότητα, μειωμένη ταχύτητα δραστηριότητας, μειωμένη ευαισθησία από ερεθίσματα του περιβάλλοντος, μειωμένη ομιλία, μειωμένη ταχύτητα ομιλίας, νωθρότητα, μειωμένη εγρήγορση/απόσυρση
- Μικτός (mixed) τύπος: παρατηρείται διακύμανση και διαδοχική εμφάνιση κάποιων χαρακτηριστικών των δύο ανωτέρω τύπων στην διάρκεια της ημέρας.

Οι Ouimet et al, αναφέρουν σε μελέτη τους ότι το 33,3% των ασθενών στη ΜΕΘ εμφανίζει συμπτώματα ενός υποκλινικού (subsyndromal) τύπου παραληρήματος. Οι ασθενείς αυτοί δεν πληρούν τα κριτήρια για να τεθεί με ακρίβεια η διάγνωση του συνδρόμου, αλλά παρουσιάζουν ορισμένα συμπτώματα. Αυτός ο τύπος μπορεί να μείνει αδιάγνωστος, και να έχει σημαντικές επιπτώσεις στην έκβαση αυτών των ασθενών (12). Φαίνεται να σχετίζεται με τους ίδιους παράγοντες κινδύνου και να είναι πρόδρομη εικόνα του παραληρήματος, ενώ συνδέεται και με μεγαλύτερη διάρκεια νοσοκομειακής νοσηλείας και με μεγαλύτερο χρόνο παραμονής στη ΜΕΘ (13) (14).

Ο υπερδραστήριος και υποδραστήριος τύπος του παραληρήματος περιγράφηκε από την Αρχαία Ελλάδα, όπου οι συγκεκριμένες συμπεριφορές είχαν οριστεί ως «φρενίτις» και «ληθαργικότητα» αντίστοιχα (3). Ο υπερδραστήριος τύπος μπορεί πιο εύκολα να ανιχνευθεί σε σύγκριση με τον υποδραστήριο. Αυτό συμβαίνει γιατί οι ασθενείς, με υποδραστήριο παραλήρημα, έχουν λιγότερο θορυβώδη συμπτωματολογία και διαφεύγουν της κλινικής προσοχής, ενώ κάποιες φορές τα συγκεκριμένα συμπτώματα μπορεί να θεωρηθούν αποτέλεσμα κατάθλιψης, ιδίως σε ηλικιωμένους ασθενείς (15). Ένας ακόμη λόγος μη αναγνώρισης του υποδραστήριου τύπου παραληρήματος, είναι η σιωπηλή κλινική εικόνα που συχνά συνυπάρχει με την άνοια (16).

Διάφορες μελέτες έχουν οδηγήσει στο συμπέρασμα ότι οι παραπάνω τύποι του παραληρήματος μπορεί να διαφέρουν όσον αφορά τις σχέσεις τους με μη κινητικά συμπτώματα (17), την αιτιολογία (18) (19), την παθοφυσιολογία (20), το ποσοστό εμφάνισης και την έκβαση (21) (22).

1.3 Επιδημιολογία

Η συχνότητα εμφάνισης παραληρήματος στους νοσηλευόμενους ασθενείς διαφέρει από τμήμα σε τμήμα. Στο τμήμα των επειγόντων (ΤΕΠ), η επίπτωση του παραληρήματος ανέρχεται στο 10% περίπου, ενώ μεγάλο ποσοστό παραμένει αδιάγνωστο (23) (24). Το παραλήρημα, συχνά, εμφανίζεται μετά από κάποια χειρουργική επέμβαση (μετεγχειρητικό ντελίριο). Συγκεκριμένα, η επίπτωσή του φαίνεται να σχετίζεται με τη σοβαρότητα της επέμβασης. Για παράδειγμα, μετά από κάποια ωτολαρυγγολογική επέμβαση το ποσοστό επίπτωσης του παραληρήματος είναι 12% (25), μετά από γενική χειρουργική επέμβαση έως 17,9% (26), επέμβαση κοιλίας έως 50% (27) (28) (29), μετά από καρδιοχειρουργική επέμβαση έως 51% (19), και μετά από ενδοαγγειακή αορτική επέμβαση έως 59% (30). Η συχνότητα εμφάνισης του ντελίου σε Μονάδες Εντατικής Θεραπείας, παρουσιάζει μεγάλη

απόκλιση στις διάφορες μελέτες. Τα ποσοστά κυμαίνονται από 20% έως και 83% (13) (31) (32) (33) (34).

1.4 Παθοφυσιολογία

Η πλήρης κατανόηση των παθοφυσιολογικών μηχανισμών του παραληρήματος παραμένει αδιευκρίνιστη, παρά την βελτίωση των μεθόδων διάγνωσης και των πιθανών θεραπευτικών προσεγγίσεων. Διάφορες θεωρίες έχουν προταθεί για να εξηγήσουν την παθοφυσιολογία του. Για να γίνει κατανοητό το παραλήρημα και οι μακροπρόθεσμες συνέπειές του, είναι απαραίτητο να διερευνηθεί η οξεία δυσλειτουργία του εγκεφάλου σε νευρολογικό επίπεδο. Λόγω της πολύπλοκης πολυπαραγοντικής αιτίας του παραληρήματος, κάθε μεμονωμένο επεισόδιο είναι αποτέλεσμα ενός μοναδικού συνόλου συνιστωσών. Αυτές οι συνιστώσες αφορούν διάφορους βιολογικούς παράγοντες, που αλληλεπιδρούν και οδηγούν σε διάσπαση των νευρωνικών δικτύων μεγάλης κλίμακας στον εγκέφαλο, με αποτέλεσμα την οξεία νοητική δυσλειτουργία (35).

Ορισμένοι από τους κύριους μηχανισμούς, που φαίνεται πως συμβάλλουν στο παραλήρημα, είναι οι νευροδιαβιβαστές, η φλεγμονή, φυσιολογικοί στρεσογόνοι παράγοντες, μεταβολικές και ηλεκτρολυτικές διαταραχές καθώς και γενετικοί παράγοντες. Παράλληλα, φαρμακευτικοί παράγοντες που επηρεάζουν την χολινεργική και ντοπαμινεργική οδό φαίνεται να διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην εκδήλωση του παραληρήματος (36). Οι Gibson et al (37), πρότειναν ότι η εξασθενημένη χολινεργική διαβίβαση αντιπροσωπεύει την τελική κοινή οδό για την ανάπτυξη του παραληρήματος.

Οι Han et al (38), διαπίστωσαν ότι η έκθεση σε αντιχολινεργικά φάρμακα συνδέεται με επακόλουθη αύξηση της σοβαρότητας των συμπτωμάτων του παραληρήματος σε ηλικιωμένους ασθενείς, με διαγνωσμένο παραλήρημα. Ωστόσο, σε έρευνα των Mulsant et al (39), φαίνεται πως διαταραχές στο χολινεργικό σύστημα μπορούν να εμφανιστούν ανεξάρτητα της φαρμακευτικής αγωγής, ενώ ακόμα και μικρή αντιχολινεργική δραστηριότητα συνδέεται με γνωστικές διαταραχές. Οι Flacker et al (40) μελέτησαν ηλικιωμένους ασθενείς και διαπίστωσαν ότι αυξημένα επίπεδα αντιχολινεργικής δραστηριότητας στον ορό σχετίζεται με την εμφάνιση παραληρήματος, και μάλιστα υψηλότερα ποσοστά συνδέονται με πιο βαριά συμπτωματολογία.

Οι εξελιγμένες τεχνικές νευροαπεικόνισης θα μπορούσαν να παρέχουν περαιτέρω πληροφορίες για την παθοφυσιολογία του παραληρήματος. Τοπικοί και απομακρυσμένοι

παράγοντες συμβάλλουν στις διαταραχές διάχυσης που παρατηρούνται στον εγκέφαλο ατόμων που βιώνουν το παραλήρημα (41) (42) (43). Η συνολική εγκεφαλική και περιφερειακή αιμάτωση μειώνεται, ως αποτέλεσμα της εξασθενημένης καρδιακής παροχής (44) και της απώλειας της εγκεφαλικής αυτορρύθμισης (45). Οι Yokota et al (43) έκαναν αξονική τομογραφία σε ασθενείς την ώρα που βίωναν παραλήρημα, αλλά και μετά την οξεία παραληρητική κατάσταση. Οι ασθενείς κατά την διάρκεια της αξονικής εισέπνεαν αέριο ξένιο. Αυτό που διαπιστώθηκε ήταν ότι οι ασθενείς που βίωναν το ντελίριο παρουσίασαν μείωση κατά 42% της συνολικής εγκεφαλικής αιματικής ροής. Σε έρευνα των Fong et al (41), χρησιμοποιήθηκε υπολογιστική τομογραφία εκπομπής μονοφωτονίων για την εξέταση ηλικιωμένων ασθενών κατά την διάρκεια και μετά από οξεία παραληρητικά επεισόδια και τα αποτελέσματα έδειξαν σημαντική μείωση στην περιφερειακή εγκεφαλική αιματική ροή. Η εγκεφαλική αιμάτωση μπορεί να επηρεαστεί από ιατρικές καταστάσεις ή ακόμα και από φαρμακευτικούς παράγοντες, προκαλώντας διακυμάνσεις της γνωστικής επεξεργασίας και να εκδηλωθεί ως οξεία σύγχυση ή παραλήρημα.

1.5 Παράγοντες Κινδύνου Εμφάνισης Παραληρήματος

Τα τελευταία χρόνια ολοένα και περισσότερες έρευνες πραγματοποιούνται όσον αφορά τους παράγοντες κινδύνου, με απώτερο στόχο την πρόληψη του παραληρήματος.

Το 2015 οι Zaal et al, δημοσίευσαν μία συστηματική ανασκόπηση για τους αιτιολογικούς παράγοντες κινδύνου του ντελίου και κατέληξαν σε 11 πιθανούς παράγοντες (ηλικία, άνοια, υπέρταση, επείγουσα χειρουργική επέμβαση ή τραύμα, APACHE II score, μηχανική υποστήριξη της αναπνοής, μεταβολική οξέωση, ντελίριο την προηγούμενη ημέρα και κόμα) (46). Οι πιο γνωστοί παράγοντες κινδύνου είναι η άνοια, το εγκεφαλικό επεισόδιο και το Parkinson. Συγκεκριμένα, η άνοια είναι ο πιο σταθερά παρατηρούμενος παράγοντας που συνδέεται με την εκδήλωση παραληρήματος (47) (48). Άλλες έρευνες, ανέδειξαν την προϋπάρχουσα γνωστική εξασθένηση, την κατάθλιψη και τον αλκοολισμό (49), ενώ άλλες τις διαταραχές όρασης και τη σοβαρή ασθένεια (50) ως σημαντικούς παράγοντες κινδύνου.

Σε έρευνα των Schor et al (51), διερευνήθηκαν οι παράγοντες κινδύνου εμφάνισης του παραληρήματος. Διαπιστώθηκε, λοιπόν, ότι οι σημαντικότεροι ανεξάρτητοι παράγοντες είναι η προϋπάρχουσα γνωστική εξασθένηση, η ηλικία άνω των 80 ετών, η συμπτωματική μόλυνση, κάταγμα κατά την εισαγωγή στο νοσοκομείο, ενώ οι άντρες εμφάνισαν περισσότερα επεισόδια παραληρήματος σε σύγκριση με τις γυναίκες. Τέλος, φάνηκε πως τα

νευροληπτικά και ναρκωτικά φάρμακα συνδέονται ανεξάρτητα με την εμφάνιση του συνδρόμου.

Σε άλλη έρευνα, όπου ο μελετώμενος πληθυσμός ήταν ασθενείς που χειρουργήθηκαν για κάταγμα ισχίου, ανεξάρτητοι παράγοντες αναδείχθηκαν η χρήση πολλαπλών φαρμάκων, μικρές βαθμολογίες σε γνωστικές εξετάσεις, επίπεδο αλβουμίνης μικρότερο από 3,5g/dL, επίπεδο αιματοκρίτη μικρότερο του 33% και ηλικία μεγαλύτερη των 81 ετών (52). Σε μηχανικά υποστηριζόμενους ασθενείς, τα χαμηλά επίπεδα αλβουμίνης και η σήψη αυξάνουν τον κίνδυνο εμφάνισης παραληρήματος (33).

Μια προοπτική μελέτη κοόρτης, έχοντας ως μελετώμενο πληθυσμό ασθενείς που είχαν υποβληθεί σε χειρουργική επέμβαση παράκαμψης στεφανιαίας αρτηρίας (CABG), συσχέτισαν το υψηλό επίπεδο κορτιζόλης στον ορό με αυξημένο κίνδυνο μετεγχειρητικού παραληρήματος. Άλλοι ανεξάρτητοι παράγοντες κινδύνου για εμφάνιση μετεγχειρητικού παραληρήματος περιλάμβαναν την αυξημένη ηλικία, το ιστορικό σακχαρώδους διαβήτη, την παρατεταμένη διάρκεια χειρουργικής επέμβασης και την εμφάνιση επιπλοκών εντός της πρώτης ημέρας μετά την επέμβαση (19).

Τα τελευταία χρόνια ιδιαίτερο ενδιαφέρον έχει δημιουργηθεί στους ερευνητές για τη μελέτη του ύπνου και των κιρκάρδιων ρυθμών των ασθενών, κατά τη διάρκεια παραμονής τους στη ΜΕΘ, αλλά και της συσχέτισής τους με την εμφάνιση παραληρήματος. Σε έρευνα του 2001, μελετήθηκε ο κύκλος ύπνου-αφύπνισης σε ασθενείς, με μηχανική υποστήριξη αναπνοής, και διαπιστώθηκε ότι οι ασθενείς της ΜΕΘ παρουσίασαν διαταραγμένο κύκλο ύπνου-αφύπνισης, καθώς στερούνται ποιοτικό χρόνο ύπνου, χωρίς να παρουσιάζουν απαραίτητα μειωμένες ώρες ύπνου (53). Άλλη έρευνα του 2007, όπου μελετήθηκαν ασθενείς σε χειρουργική ΜΕΘ παρατηρήθηκε ότι οι ασθενείς επιτύγχαναν περίπου 8,28 ώρες ύπνο το άτομο, ωστόσο, η ποιότητα του ύπνου δεν ήταν καλή, καθώς μειωνόταν η διάρκεια των σταδίων του ύπνου που είναι περισσότερο αποκαταστατικά (στάδιο 3 και 4 του ύπνου, καθώς και ο ύπνος REM), ενώ παράλληλα παρατηρήθηκαν πολυάριθμες διακοπές κατά τη διάρκειά του (54). Ο ύπνος συμβάλλει στην επίτευξη της ομοιόστασης τόσο σωματικά όσο και ψυχολογικά. Το ανοσοποιητικό σύστημα, καθώς και οι μηχανισμοί που ρυθμίζουν το νευροενδοκρινικό σύστημα συνδέονται στενά με τον κύκλο ύπνου-αφύπνισης (55), με πιθανό αποτέλεσμα οι διαταραχές του ύπνου να οδηγήσουν σε εξασθένιση της άμυνας του οργανισμού (56).

Σε έρευνα των Kamdar et al (57), μελετήθηκε εάν η βελτίωση της ποιότητας του ύπνου (χωρίς φαρμακευτική παρέμβαση) μπορεί να έχει κάποιο θετικό αντίκτυπο στη γνωστικότητα και την εμφάνιση παραληρήματος. Διαπιστώθηκε, λοιπόν, ότι η βελτίωση του ύπνου σχετίζεται με μικρότερη συχνότητα εμφάνισης παραληρήματος. Δύο χρόνια μετά, οι Kamdar et al (58) μελέτησαν τη συσχέτιση της ποιότητας του ύπνου και άλλων παραγόντων κινδύνου σε ασθενείς της ΜΕΘ, που εμφάνισαν παραλήρημα και διαπίστωσαν ότι δεν υπήρξε συσχέτιση μεταξύ του ύπνου και της εκδήλωσης παραληρήματος. Ακόμη, διάφορες μελέτες έχουν δείξει ότι ο παρατεταμένος σωματικός περιορισμός και η ακινητοποίηση είναι ένας σημαντικός ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για εκδήλωση του συνδρόμου στη ΜΕΘ (59) (60).

Η σήψη είναι μία από τις συνήθεις αιτίες νοσηρότητας και θνητότητας στους ασθενείς που νοσηλεύονται στη ΜΕΘ, και συχνά συνοδεύεται με παραλήρημα. Η σήψη αποτελεί έναν αιτιώδη παράγοντα για το ντελίριο, κάτι που μπορεί να εξηγηθεί, καθώς η σήψη μπορεί να προκαλέσει οξεία δυσλειτουργία του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ) και εγκεφαλική βλάβη, μέσω της αποικοδόμησης του αιματεγκεφαλικού φραγμού (61), ενώ παράλληλα μειώνεται η εγκεφαλική αιματική ροή (62) (63), αλλά και η τριχοειδική αιματική ροή, με αποτέλεσμα την περιορισμένη παροχή οξυγόνου και θρεπτικών ουσιών στα κύτταρα (64) (65). Οι Sharshar et al (66), μελέτησαν ασθενείς με σηπτικό σοκ και αφού πραγματοποίησαν μαγνητική τομογραφία (MRI), διαπίστωσαν ότι η πλειοψηφία παρουσίαζε μη φυσιολογική MRI, ισχαιμικά εγκεφαλικά επεισόδια αλλά και βλάβες της λευκής ουσίας του εγκεφάλου.

Ως παράγοντες κινδύνου έχουν μελετηθεί και διάφορες φαρμακευτικές ουσίες. Οι κύριοι φαρμακευτικοί παράγοντες που φαίνεται πως επιδρούν στη μετάβαση στο παραλήρημα είναι τα κατασταλτικά και αναλγητικά φάρμακα. Οι Pandharipande et al (67), μελέτησαν την επίδραση κατασταλτικών και αναλγητικών φαρμάκων στην εμφάνιση παραληρήματος και διαπίστωσαν ότι η λοραζεπάμη είναι ένας ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για την εμφάνιση παραληρήματος, ενώ δύο χρόνια αργότερα διαπίστωσαν σε άλλη έρευνα πως και η μιδαζολάμη αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου (68). Οι Dubois et al (69) σε έρευνά τους συμπέραναν ότι η μορφίνη σχετίζεται με το παραλήρημα σε ασθενείς της ΜΕΘ. Η Justic (70) εφιστά την προσοχή στον πιθανό ρόλο των αντιχολινεργικών φαρμάκων, τα οποία παρεμποδίζουν τη μετάδοση της ακετυλοχολίνης. Η φυσιολογική λειτουργία του εγκεφάλου εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από αυτόν το νευροδιαβιβαστή για τη νευρική του αγωγιμότητα, και συνεπώς ο αποκλεισμός του θα οδηγήσει σε γνωστικά και συμπεριφορικά

επακόλουθα (71). Οι Arend και Christensen (72), σε έρευνά τους, παρουσίασαν σε ένα πίνακα τα φάρμακα που δρουν πιθανά ως παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση παραληρήματος, και τα ομαδοποίησαν σε τέσσερις κατηγορίες τα αντιχολινεργικά φάρμακα, τα κατασταλτικά, τα αντιβιοτικά και άλλα (Σφάλμα! Το αρχείο προέλευσης της αναφοράς δεν βρέθηκε.).

Πίνακας 1: Φάρμακα που δρουν πιθανά ως παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση παραληρήματος

Αντιχολινεργικά	Κατασταλτικά	Αντιβιοτικά	Άλλα
Ατροπίνη	Κλονιδίνη	Γενταμυκίνη	Ρανιτιδίνη
Ιπρατρόπιο βρωμιούχο	Βενζοδιαζεπίνες	Μετρονιδαζόλη	Αμινοφυλλίνη
	Κεταμίνη	ΡΙφαμπίνη	Ατενολόλη
	Μορφίνη	Βανκομυκίνη	Κορτικοστεροειδή
	Φαιντανύλη	Πενικιλίνη	Κυκλιζίνη
		Ιμιπενέμη	Αλιπεριδόλη
		Σιπροφλοξασίνη	

Έχουν περιγραφεί διάφοροι αιτιολογικοί παράγοντες για το παραλήρημα που εμφανίζεται μετεγχειρητικά, υποδηλώνοντας ότι η παθογένεση της οξείας σύγχυσης είναι πολυπαραγοντική (73) (74). Είναι συχνά δύσκολο να καθοριστεί αν ο παράγοντας κινδύνου είναι η χειρουργική επέμβαση αυτή καθαυτή ή το κλινικό πλαίσιο κάτω από το οποίο πραγματοποιείται. Μπορούν να υπάρχουν διάφοροι περιεγχειρητικοί παράγοντες ικανοί να προκαλέσουν την ανάπτυξη μετεγχειρητικού παραληρήματος. Παραδείγματα αποτελούν η εξασθενημένη παροχή οξυγόνου στον εγκέφαλο, που μπορεί να οδηγήσει σε παροδική ή ακόμα και μη αναστρέψιμη νευρολογική διαταραχή, αλλά και η περιφερική υπόταση και η μειωμένη αιμοσφαιρίνη αίματος (75). Ορισμένες έρευνες απέτυχαν να δείξουν μια σύνδεση μεταξύ μέτριας υποξαιμίας και μετεγχειρητικών επιπλοκών (76) (77). Πρέπει να σημειωθεί ότι το μετεγχειρητικό παραλήρημα μπορεί να προκληθεί και από φαρμακευτικές ουσίες, που μπορεί να επηρεάσουν την σωστή λειτουργία του κεντρικού νευρικού συστήματος, όπως αναφέρθηκε παραπάνω.

Παρόλο που το παραλήρημα θα μπορούσε να εμφανιστεί σε οποιαδήποτε ηλικία, τα παιδιά και οι ηλικιωμένοι παρουσιάζουν τον υψηλότερο κίνδυνο. Στα παιδιά, τα νευρωνικά δίκτυα που είναι υποανάπτυκτα και λιγότερο σύνθετα, θα μπορούσαν πιο εύκολα να

διαταραχθούν (46). Στα ηλικιωμένα άτομα, η σταδιακή συσσώρευση μόνιμων βλαβών σε νευρώνες, δενδρίτες, υποδοχείς και μικρόγλοια (47), καθώς και η επίδραση πιθανής εγκεφαλοαγγειακής νόσου, τους καθιστούν περισσότερο επιρρεπείς στην εμφάνιση παραληρήματος. Αυτό γίνεται ακόμα πιο έντονο όταν υποβάλλονται σε στρεσογόνες καταστάσεις, όπως μια επέμβαση, μια νοσηλεία, ιδίως εάν προϋπάρχει υποκείμενη γνωστική εξασθένηση (35).

Βέβαια, είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι, οι καταστάσεις στέρησης είναι από τα συχνότερα αίτια παραληρήματος στα γενικά νοσοκομεία και δεν θα πρέπει να διαφεύγει της προσοχής του ιατρονοσηλευτικού προσωπικού. Σε ορισμένες περιπτώσεις, ο ασθενής πιθανόν να αποκρύπτει ή να είναι ανίκανος να δώσει πληροφορίες για χρήση ναρκωτικών ή αλκοόλ. Οι συγγενείς και οι φίλοι ίσως μπορέσουν να βοηθήσουν για την επιβεβαίωση της διάγνωσης (78). Αυτού του είδους το παραλήρημα αποτελεί επείγουσα ιατρική κατάσταση, όπου τα συμπτώματα του στερητικού συνδρόμου, όπως ταχυκαρδία, εφίδρωση, τρόμος, δεκατική πυρετική κίνηση, συνδυάζονται με οπτικές ψευδαισθήσεις, σύγχυση κι ανησυχία. Σε έρευνα των Αβράμη και συν. (79) διαπιστώθηκε ότι η χρήση αλκοόλ αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου εμφάνισης ντελίριου σε ασθενείς της ΜΕΘ. Τέλος, στην ίδια έρευνα, το κάπνισμα εμφανίζεται ως ένας ακόμη παράγοντας κινδύνου, καθώς εμφάνισε παραλήρημα ποσοστό 47% των καπνιζόντων, σε σύγκριση με το 20% των μη καπνιζόντων.

1.6 Επιπτώσεις

Πολλές είναι οι έρευνες που έχουν μελετήσει τις επιπτώσεις εμφάνισης του παραληρήματος τόσο άμεσες όσο και περισσότερο μακροπρόθεσμες. Όσον αφορά τις άμεσες συνέπειές του, πρώτη κατατάσσεται η αύξηση του χρόνου παραμονής στην ΜΕΘ αλλά και στο νοσοκομείο γενικότερα (19). Σε έρευνα, που πραγματοποιήθηκε στην Ελλάδα, διαπιστώθηκε ότι το 61,3% των ασθενών που παρουσίασαν παραλήρημα είχαν παρατεταμένη διάρκεια νοσηλείας, από τρεις έως οκτώ ημέρες εξαιτίας του παραληρήματος (80). Μελέτες σε ασθενείς υπό μηχανικό αερισμό, το ντελίριο σχετίστηκε με αύξηση της παραμονής σε μηχανική υποστήριξη της αναπνοής σε σχέση με τους ασθενείς που δεν εμφάνισαν ντελίριο, αλλά και με μεγαλύτερο ποσοστό ενδονοσοκομειακής πνευμονίας (33).

Παρόλο που το παραλήρημα ορίζεται από την οξεία έναρξή του, είναι πλέον σαφές, ότι σχετίζεται με την επακόλουθη απώλεια της ανεξαρτησίας, τον αυξημένο κίνδυνο θνησιμότητας και τη μακροχρόνια παρακώλυση της νοημοσύνης και την άνοια, ακόμη και αν δεν υπάρχει γνωστική εξασθένηση (34) (81).

Σε μελέτη παρακολούθησης που πραγματοποίησαν οι Lundstrom et al (82), διερευνήθηκε η πιθανότητα εμφάνισης άνοιας σε ηλικιωμένους, μη ανοϊκούς ασθενείς, οι οποίοι είχαν χειρουργηθεί για κάταγμα ισχίου 5 χρόνια νωρίτερα. Παρατηρήθηκε, λοιπόν, ότι το 69% των ασθενών που είχαν εμφανίσει ντελίριο μετεγχειρητικά, είχαν αναπτύξει άνοια, σε σύγκριση με το 20% των ασθενών που δεν εμφάνισαν. Οι Rockwood et al (83) μελέτησαν τον κίνδυνο εμφάνισης άνοιας, σε διάστημα τριών ετών από το εξιτήριό τους από το νοσοκομείο, συγκρίνοντας ασθενείς που εμφάνισαν ή όχι παραλήρημα κατά την διάρκεια της νοσηλείας τους. Συμπέραναν ότι, η πιθανότητα εμφάνισης άνοιας ήταν 5,6% κάθε χρόνο στους μη παραληρηματικούς ασθενείς, ενώ σε αυτούς που βίωσαν παραλήρημα η πιθανότητα ήταν τριπλάσια.

Σε έρευνα παρακολούθησης, που πραγματοποίησαν οι Ringdal et al (84), μέσω ενός ερωτηματολογίου σε ασθενείς, 6 μήνες με ένα χρόνο και 4,5 έως 5,5 χρόνια μετά την νοσηλεία τους σε ΜΕΘ, με στόχο τον προσδιορισμό της ποιότητας ζωής τους μετά το εξιτήριό τους, συμπέραναν ότι είχαν για αρκετό διάστημα χαμηλή ποιότητα ζωής, η οποία σταδιακά βελτιώθηκε σημαντικά με το πέρασμα των χρόνων. Ασθενείς, που βίωσαν έντονα το παραλήρημα κατά την διάρκεια της νοσηλείας τους στη ΜΕΘ, παρουσίασαν αυξημένα ποσοστά άγχους και κατάθλιψης σε σύγκριση με αυτούς που δεν είχαν εκδηλώσει παραλήρημα. Ακόμη, παρατηρήθηκε ότι δεν υπήρξε σημαντική διαφορά στο ποσοστό επιστροφής των ασθενών στην εργασία τους μεταξύ των δύο ομάδων σύγκρισης, παρά την μειωμένη ποιότητα ζωής των ασθενών που είχαν εμφανίσει παραλήρημα.

Σε έρευνα που πραγματοποίησαν οι Norman et al (85), διερεύνησαν τους παράγοντες κινδύνου που σχετίζονται με την επανένταξη στον εργασιακό χώρο των ασθενών, που νοσηλεύονταν σε ΜΕΘ σε βαριά κατάσταση, μετά το εξιτήριό τους από το νοσοκομείο. Μελέτησαν ασθενείς που νοσηλεύτηκαν σε ΜΕΘ, με αρχικό κριτήριο να είχαν δουλειά πριν την εισαγωγή τους στο νοσοκομείο, και ελέγχθηκε εάν σημειώθηκε μείωση της εργασιακής τους απασχόλησης, δηλαδή αν διατήρησαν την συγκεκριμένη δουλειά ή αν από πλήρη απασχόληση μετέβηκαν σε μερική. Συμπέραναν, λοιπόν, ότι δεν υπάρχει σημαντική συσχέτιση με την διάρκεια του παραληρήματος, αλλά παρατήρησαν ότι η καλή γνωστική λειτουργία κατά την διάρκεια παραμονής στην ΜΕΘ, σχετίζεται με χαμηλότερες πιθανότητες μείωσης της εργασιακής τους απασχόλησης, σε διάρκεια παρακολούθησης 12 μηνών.

1.7 Θνητότητα

Ως τελική επίπτωση του παραληρήματος, που είναι και η σημαντικότερη όλων, μελετήθηκε η θνητότητα. Μέσω διάφορων μελετών και ερευνών γίνεται προσπάθεια να αναδειχθεί εάν υπάρχει συσχέτιση μεταξύ της εμφάνισης του παραληρήματος και της αύξησης ή όχι της θνητότητας.

Σε έρευνα των Lin et al (33), οι οποίοι μελέτησαν τους παράγοντες κινδύνου της πρώιμης εμφάνισης του ντελίριου και την επακόλουθη κλινική έκβαση σε ασθενείς με μηχανική υποστήριξη αναπνοής, παρατήρησαν ότι οι ασθενείς, που εμφάνισαν παραλήρημα, είχαν αυξημένα ποσοστά ενδονοσοκομειακής θνησιμότητας και μάλιστα με ποσοστό 67,7% έναντι του 33,9% του πληθυσμού που δεν εμφάνισε. Ακόμα και μετά το εξιτήριο από το νοσοκομείο, οι ασθενείς που εμφάνισαν παραλήρημα κατά τη διάρκεια της νοσηλείας τους, παρουσίασαν περίπου το μισό χρόνο επιβίωσης σε σύγκριση με αυτούς που δεν εμφάνισαν παραλήρημα, σε διάστημα παρακολούθησης τριών ετών (83). Σε έρευνα των Leslie et al (86), οι ασθενείς που είχαν βιώσει ντελίριο στο νοσοκομείο, είχαν 62% μεγαλύτερο κίνδυνο θνητότητας σε σχέση με τους ασθενείς που δεν βίωσαν ντελίριο, ενώ στην έρευνα που πραγματοποιήθηκε στην ΜΕΘ Γενικού Νοσοκομείου Αττικής, το ποσοστό των παραληρηματικών ασθενών που απεβίωσε ήταν 52%, έναντι του 36% των μη παραληρηματικών ασθενών (79).

Οι Cyryto et al (87), στην έρευνά τους διαπίστωσαν ότι οι ασθενείς που βίωσαν παραλήρημα κατά την νοσηλεία τους, είχαν ποσοστό θνητότητας 75%, σε σύγκριση με τους μη παραληρηματικούς ασθενείς που είχαν 51%. Σε μια περισσότερο στοχοποιημένη μελέτη ασθενών που νοσούσαν από Alzheimer, οι ασθενείς που εμφάνισαν παραλήρημα είχαν μεγαλύτερα ποσοστά θνητότητας από αυτούς που δεν εμφάνισαν (88). Τέλος, και στους ηλικιωμένους ο κίνδυνος θνητότητας αυξάνεται εάν εμφάνισαν παραλήρημα κατά την νοσηλεία τους στο νοσοκομείο, σύμφωνα με την έρευνα των Francis et al (89).

1.8 Διάγνωση παραληρήματος και κλίμακες μέτρησης

Στο παρελθόν, το παραλήρημα αποτελούσε μια αναπόφευκτη επιπλοκή του μεγάλου χρόνου νοσηλείας των ασθενών στη ΜΕΘ, ως πιθανό αποτέλεσμα της υπάρχουσας νόσου και της χορηγούμενης καταστολής. Οι έρευνες, που έχουν πραγματοποιηθεί τα τελευταία χρόνια, αναδεικνύοντας τις σοβαρές επιπτώσεις του συνδρόμου στη διάρκεια νοσηλείας,

στη νοσηρότητα αλλά και στη θνητότητα, έχουν αλλάξει τα δεδομένα όσον αφορά την σπουδαιότητα της διάγνωσης και αντιμετώπισής του (10).

Οι διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες συνιστούν ότι οι ασθενείς που νοσηλεύονται σε ΜΕΘ, θα πρέπει να ελέγχονται καθημερινά για παραλήρημα (δύο ή περισσότερες φορές την ημέρα) με τη χρήση ενός έγκυρου κλινικού εργαλείου αξιολόγησης (90).

Η διάγνωση του παραληρήματος γίνεται δύσκολα στις ΜΕΘ, με αποτέλεσμα ένα μεγάλο ποσοστό ασθενών με ντελίριο να μη διαγιγνώσκεται (91). Η Elliott (92) σε έρευνά της μοίρασε ερωτηματολόγια σε νοσηλευτικό και ιατρικό προσωπικό για να ελέγξει τις γνώσεις και την κατανόησή τους, όσον αφορά το παραλήρημα στη ΜΕΘ. Τα αποτελέσματα της έρευνας αποκάλυψαν, ότι οι περισσότεροι από τους ερωτηθέντες δεν είχαν εκπαιδευτεί σχετικά με το παραλήρημα στη ΜΕΘ. Η έγκαιρη αναγνώριση του παραληρήματος στη ΜΕΘ παραμένει μια διεθνής πρόκληση που αντιμετωπίζουν τα μέλη του προσωπικού που εργάζονται στις ΜΕΘ. Μέχρι να υπάρξουν στρατηγικές αξιολόγησης και να χρησιμοποιηθούν με συνέπεια, η διαχείριση του παραληρήματος θα παραμένει αναποτελεσματική για τους ασθενείς που τη χρειάζονται περισσότερο.

1.8.1 Κλινικά Χαρακτηριστικά

Τα κύρια κλινικά χαρακτηριστικά του παραληρήματος βασίζονται σε τέσσερα κύρια συμπτώματα, σε ασθενείς που ήταν υγιείς, και είναι τα εξής (93):

- α) οξεία έναρξη
- β) κυμαινόμενη πορεία
- γ) έλλειψη προσοχής και μειωμένο επίπεδο συνείδησης
- δ) διαταραγμένη γνωστική λειτουργία και αποπροσανατολισμός

1.8.2 Confusion Assessment Method (CAM)

Η μέθοδος αξιολόγησης CAM είναι ένα τυποποιημένο εργαλείο που βασίζεται σε τεκμήρια και επιτρέπει σε ιατρονοσηλευτικό προσωπικό, όχι ψυχιατρικά εκπαιδευμένο, να εντοπίζει και να αναγνωρίζει το παραλήρημα γρήγορα και με ακρίβεια. Περιλαμβάνει τέσσερα χαρακτηριστικά που έχουν βρεθεί ότι έχουν τη μεγαλύτερη δυνατότητα να διακρίνουν το παραλήρημα από άλλους τύπους γνωστικής βλάβης. Το CAM έχει φανεί ότι έχει υψηλή ευαισθησία (94-100%) και υψηλή εξειδίκευση (89-95%) (94) και μπορεί να

ενσωματωθεί στη ρουτίνα αξιολόγησης των ασθενών και έχει μεταφραστεί σε πολλές γλώσσες. Η εκπαίδευση για τη διαχείριση και βαθμολόγηση του εργαλείου είναι απαραίτητη για την επίτευξη έγκυρων αποτελεσμάτων. Το συγκεκριμένο εργαλείο εντοπίζει την παρουσία ή απουσία του παραληρήματος, αλλά δεν αξιολογεί τη σοβαρότητα της κατάστασης, καθιστώντας το λιγότερο χρήσιμο για την διαπίστωση κλινικής βελτίωσης ή όχι (95).

Τα χαρακτηριστικά που μελετά το CAM είναι τα εξής:

- (1) Οξεία έναρξη και κυμαινόμενη διάρκεια και σοβαρότητα
- (2) Αμέλεια – διαταραχή προσοχής
- (3) Αποδιοργανωμένη σκέψη
- (4) Μεταβλητό επίπεδο συνείδησης

1.8.3 Confusion Assessment Method for Intensive Care Unit (CAM-ICU)

Η έκδοση CAM-ICU αφορά την χρήση του παραπάνω εργαλείου σε ασθενείς που δε μπορούν να επικοινωνήσουν λεκτικά, και υποστηρίζονται αναπνευστικά με μηχανικό αερισμό. Σύμφωνα με την CAM-ICU, οι ασθενείς διαγιγνώσκονται με παραλήρημα όταν μια οξεία έναρξη της μεταβολής της διανοητικής κατάστασης ή μια διακύμανση της πορείας και της έλλειψης προσοχής, συνοδεύεται είτε από αποδιοργανωμένη σκέψη, είτε από αλλοιωμένο επίπεδο συνείδησης (96).

1.8.4 Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM IV)

Τα κριτήρια DSM έχουν ως χαρακτηριστικά που απαιτούνται για την διάγνωση του παραληρήματος, τις μεταβολές στην προσοχή και στο επίπεδο διέγερσης. Το DSM-III χρησιμοποίησε τον όρο «θόλωση της συνείδησης». Το DSM-III-R και το DSM-IV διατήρησαν τον όρο συνείδηση, συνδέοντάς τον με την έλλειψη προσοχής. Αυτή η προσθήκη της προσοχής οφείλεται στην αναγνώριση ότι ήταν δύσκολο να εκτιμηθεί αντικειμενικά η συνείδηση (97). Στο DSM-5, ο όρος συνείδηση δεν χρησιμοποιείται καθόλου. Η διάγνωση του παραληρήματος στηρίζεται αποκλειστικά σε γνωστικά χαρακτηριστικά, ενώ το επίπεδο διέγερσης που εμπεριέχεται στα προηγούμενα κριτήρια DSM έχει αφαιρεθεί.

Στις έρευνες που συμπεριλήφθηκαν στην παρούσα εργασία, χρησιμοποιήθηκαν τα κριτήρια DSM-IV, γι' αυτό θα αναλυθούν τα συγκεκριμένα κριτήρια και όχι τα νεότερα DSM-5. Τα κριτήρια αυτά περιλαμβάνουν:

(Α) Διαταραχή της συνείδησης, δηλαδή μειωμένη σαφήνεια της συνειδητοποίησης του περιβάλλοντος, με μειωμένη ικανότητα εστίασης, υποστήριξης ή μετατόπισης της προσοχής.

(Β) Αλλαγή στην γνωστική λειτουργία ή η ανάπτυξη μιας διαταραχής της αντίληψης που δεν οφείλεται σε μια προϋπάρχουσα, καθιερωμένη ή εξελισσόμενη άνοια.

(Γ) Η διαταραχή αναπτύσσεται σε σύντομο χρονικό διάστημα (συνήθως ώρες έως μέρες) και τείνει να κυμαίνεται η σοβαρότητα κατά την διάρκεια της ημέρας.

(Δ) Από το ιστορικό, την φυσική εξέταση ή τα εργαστηριακά ευρήματα προκύπτει ότι η διαταραχή προκαλείται από τις άμεσες φυσιολογικές συνέπειες μιας γενικής ιατρικής πάθησης.

1.8.5 Intensive Care Delirium Screening Checklist (ICDSC)

Η κλίμακα ICDSC αξιολογεί (32) (98):

- (1) το επίπεδο συνείδησης,
- (2) την έλλειψη προσοχής,
- (3) τον αποπροσανατολισμό,
- (4) τις ψευδαισθήσεις,
- (5) την ψυχοκινητική δραστηριότητα,
- (6) τη διαταραχή ομιλίας ή της διάθεσης,
- (7) τη διαταραχή ύπνου και
- (8) τη διακύμανση των συμπτωμάτων.

Σύμφωνα με το ICDSC, οι ασθενείς έχουν παραλήρημα, όταν συγκεντρώνουν τουλάχιστον 4 από τα παραπάνω 8 στοιχεία, όμως ένα σκορ μεγαλύτερο του 4 δεν αναδεικνύει την σοβαρότητα του παραληρήματος.

1.8.6 Memorial Delirium Assessment Scale (MDAS)

Η κλίμακα MDAS αξιολογεί (99):

- (1) Το μειωμένο επίπεδο συνείδησης (εγρήγορση)
- (2) Τον αποπροσανατολισμό
- (3) Τη μείωση της βραχυχρόνιας μνήμης
- (4) Τη μειωμένη ικανότητα επανάληψης ψηφίων
- (5) Τη μείωση της ικανότητας για διατήρηση της προσοχής
- (6) Την αποδιοργανωμένη σκέψη
- (7) Την εμφάνιση παρερμηνειών, ψευδαισθήσεων
- (8) Την εμφάνιση παραισθήσεων
- (9) Την αυξημένη ή μειωμένη ψυχοκινητική δραστηριότητα
- (10) Τη διαταραχή του κύκλου ύπνου-αφύπνισης

Η βαθμολογία στην κλίμακα κυμαίνεται από 0 έως 30. Ένα σκορ 13/30 θέτει τη διάγνωση του παραληρήματος. Προτέρημα της συγκεκριμένης κλίμακας είναι ότι μετράει και τη σοβαρότητα του παραληρήματος, και όχι μόνο την παρουσία του.

1.8.7 Richmond Agitation Sedation Scale (RASS)

Η κλίμακα διέγερσης – καταστολής του Richmond είναι μια ιατρική κλίμακα που χρησιμοποιείται για τον έλεγχο του επιπέδου διέγερσης ή καταστολής ενός ασθενούς και μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε όλους τους νοσηλευόμενους ασθενείς. Χρησιμοποιείται, όμως, κυρίως σε μηχανικά αεριζόμενους ασθενείς προκειμένου να αποφευχθεί η υπέρ- ή υπό-καταστολή (100). Το RASS σχεδιάστηκε για να έχει σαφείς ορισμούς για τα επίπεδα καταστολής, που βασίζονται σε μια αξιολόγηση της διέγερσης και της γνώσης, χρησιμοποιώντας κοινές απαντήσεις και ερεθίσματα, παρουσιαζόμενα σε μία λογική σειρά. Η συγκεκριμένη κλίμακα δεν αξιολογεί το παραλήρημα, αλλά αναλύεται σε αυτό το σημείο διότι έχει χρησιμοποιηθεί από μια μελέτη ως εργαλείο εκτίμησής του.

Πίνακας 2: Η κλίμακα διέγερσης – καταστολής του Richmond

ΣΚΟΡ	ΟΡΟΣ	ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ
+4	Μαχητικός	Εξαιρετικά μαχητικός ή βίαιος – άμεσος κίνδυνος για το προσωπικό
+3	Πολύ διεγερτικός	Τραβάει ή αφαιρεί τους σωλήνες ή τους καθετήρες ή έχει επιθετική συμπεριφορά προς το προσωπικό
+2	Διεγερτικός	Συχνή μη σκόπιμη κίνηση ή δυσκολία συγχρονισμού με τον αναπνευστήρα του ασθενή
+1	Ανήσυχος	Άγχος ή ανησυχία χωρίς να είναι οι κινήσεις επιθετικές ή έντονες
0	Σε εγρήγορση και ηρεμία	Απευθύνεται αυθόρμητα στο φροντιστή
-1	Νυσταγμένος	Όχι πλήρως σε εγρήγορση, αλλά διατηρεί επαφή οπτικά και φωνητικά, και παραμένει αφυπνισμένος (περισσότερο από 10 δευτερόλεπτα)
-2	Ελαφρά καταστολή	Παραμένει αφυπνισμένος για λιγότερο από 10 δευτερόλεπτα, διατηρώντας οπτική και φωνητική επαφή
-3	Μέτρια καταστολή	Κάνει οποιαδήποτε κίνηση ως ανταπόκριση σε φωνητικό ερέθισμα (χωρίς οπτική επαφή)
-4	Βαθιά καταστολή	Χωρίς ανταπόκριση σε φωνητικό ερέθισμα, αλλά πραγματοποιεί οποιαδήποτε κίνηση σε σωματικό ερέθισμα
-5	Καμία αντίδραση	Καμία ανταπόκριση είτε σε φωνητικό είτε σε σωματικό ερέθισμα

1.9 Διαφορική Διάγνωση

Τα συμπτώματα του παραληρήματος μπορεί να επικαλύπτονται από συμπτώματα άλλων νευροψυχιατρικών διαταραχών, και αποτελεί πρόκληση για τους κλινικούς ιατρούς και το νοσηλευτικό προσωπικό η αναγνώριση και η διαφορική διάγνυσή του. Για την ορθή κλινική διάγνωση του παραληρήματος είναι αναγκαία η γνώση της αρχικής νοητικής κατάστασης του ασθενή, διότι η σοβαρή κατάθλιψη μπορεί να συγχέεται με τον υποδραστήριο τύπο του παραληρήματος, λόγω της απόσυρσης, της μειωμένης συγκέντρωσης και της διαταραχής της μνήμης, ενώ η οξεία ψύχωση στη σχιζοφρένεια μπορεί να εκληφθεί εσφαλμένα ως παραλήρημα.

Στους ασθενείς της ΜΕΘ, ειδικά στους διασωληνωμένους, όπου η επικοινωνία είναι ιδιαίτερα δύσκολη, το παραλήρημα μπορεί να προσομοιάζει με άλλες καταστάσεις. Χαρακτηριστικά παραδείγματα είναι η ανησυχία, η υποκείμενη ψύχωση, το κακοήθες νευροληπτικό σύνδρομο, η κατάθλιψη, η διαταραχή προσωπικότητας και η άνοια (78).

Πρέπει να σημειωθεί ότι η ανησυχία εμφανίζεται συχνά σε ασθενείς της ΜΕΘ, λόγω του στρες και του άγχους για την κατάσταση υγείας, αλλά και λόγω του αφιλόξενου περιβάλλοντος του νοσοκομείου. Πολλοί ασθενείς θα εμφανίσουν ανησυχία, λίγοι όμως θα έχουν παραλήρημα, αν και αυτό μπορεί να εμφανιστεί με έντονο εκνευρισμό και φόβο. Βέβαια, οι ασθενείς με ανησυχία δεν εμφανίζουν διαταραχές στη γνωστική λειτουργία και στην αντίληψη, χαρακτηριστικά του παραληρήματος.

Ακόμη, οι ασθενείς της ΜΕΘ μπορεί να πάσχουν από κάποια υποκείμενη ψύχωση ή διαταραχή προσωπικότητας που μπορούν να αναγνωριστούν ψευδώς ως παραλήρημα ή και το αντίστροφο. Είδος ψύχωσης, που συναντάται συχνά είναι η σχιζοφρένεια. Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι τόσο οι ψυχώσεις όσο και οι διαταραχές προσωπικότητας δεν κάνουν την εμφάνισή τους ξαφνικά. Οι παραληρηματικοί ασθενείς, αντιθέτως, έχουν ταχέως αναπτυσσόμενες παρανοϊκές ιδέες σε σύγκριση, για παράδειγμα, με τους σχιζοφρενείς, ενώ οι διαταραχές προσωπικότητας αφορούν διαταραχές της συμπεριφοράς, για παράδειγμα, μη συμμορφούμενη συμπεριφορά για μεγάλα χρονικά διαστήματα στη ζωή του ασθενή, εκτός νοσοκομειακού περιβάλλοντος. Σίγουρα, αυτές οι συμπεριφορές μπορεί να επιδεινωθούν από το στρες της νόσου, όμως δεν αναπτύσσονται οξέως. Στην αναγνώριση τέτοιων περιστατικών, σημαντική βοήθεια μπορούν να παράσχουν το οικογενειακό και φιλικό περιβάλλον.

Οι ασθενείς που λαμβάνουν νευροληπτικά φάρμακα, είναι σε κίνδυνο να εμφανίσουν κακοήθες νευροληπτικό σύνδρομο (78). Το συγκεκριμένο σύνδρομο χαρακτηρίζεται από διαταραχές στην διανοητική κατάσταση, στο αυτόνομο νευρικό σύστημα και εξωπυραμιδικά συμπτώματα, όπως «ακαμψία δίκην μολύβδινου σωλήνα». Ο ασθενής είναι συνήθως συχτικός, αμίλητος και πολλές φορές μπορεί να παρουσιάζει ταυτόχρονα πυρετό. Η διάγνωση στηρίζεται σε αυξημένα επίπεδα της κρεατινοφωσφοκινάσης (CPK), τη μυοσφαιρινουρία και τα μειωμένα επίπεδα σιδήρου στο αίμα.

Ένας ήσυχος ασθενής, που δεν κινείται και δε μιλάει πολύ, μπορεί να θεωρηθεί ότι πάσχει από κατάθλιψη και όχι από παραλήρημα υποδραστήριου τύπου. Βέβαια, πρέπει να σημειωθεί ότι ένας άνθρωπος καταθλιπτικός εμφανίζει καταθλιπτικές σκέψεις για τη ζωή,

αίσθημα αναξιότητας, ενοχής. Πρόκειται για μια συναισθηματική διαταραχή που αποδεικνύεται από μια δυσφορική διάθεση, αλλά το πιο διαδεδομένο σύμπτωμα είναι η απώλεια της ικανότητας να απολαμβάνει τις συνήθεις δραστηριότητες (101). Φαρμακευτική αγωγή για αντιμετώπιση της κατάθλιψης, θα βελτιώσει την εικόνα ενός καταθλιπτικού, ενώ ένας παραληρητικός ασθενής μπορεί να γίνει περισσότερο ανήσυχος.

Ακόμη, η άνοια είναι μια κατάσταση που μπορεί να παρερμηνευθεί σε σχέση με το παραλήρημα. Όμως και σε αυτήν την περίπτωση, υπάρχουν κάποιες χαρακτηριστικές διαφορές που μπορούν να εντοπιστούν και να βοηθήσουν στη διαφοροδιάγνωση. Η άνοια είναι μια χρόνια απώλεια πνευματικής ή γνωστικής λειτουργίας, αρκετά σοβαρή, ώστε να παρεμβαίνει στην κοινωνική ή επαγγελματική λειτουργία (101) (102). Οι μεταβολές στην εικόνα του ασθενή είναι περισσότερο σταθερές στην διάρκεια του χρόνου και δεν παρουσιάζουν διακυμάνσεις στην διάρκεια της ημέρας. Οι ψευδαισθήσεις είναι λιγότερο συνήθεις σε ανοϊκούς ασθενείς, σε σύγκριση με τους παραληρηματικούς, ενώ οι τελευταίοι παρουσιάζουν μεγαλύτερη θόλωση της συνείδησης (103).

1.10 Αντιμετώπιση παραληρήματος

Το παραλήρημα είναι ένα σύνδρομο, που αυτό καθαυτό αποτελεί δυσάρεστη εμπειρία στον ασθενή. Ο ασθενής μπορεί να το εκδηλώσει με ποικίλους τρόπους, μπορεί να αποπροσανατολιστεί, να αισθανθεί άγχος και στρες, μη γνωρίζοντας που βρίσκεται, να έχει ψευδαισθήσεις (κάποιοι αναφέρουν σε συνεντεύξεις ότι στη διάρκεια του παραληρήματος, πίστευαν ότι το προσωπικό τους χλεύαζε, ότι οι ίδιοι είχαν γίνει πειραματόζωα, ότι ήταν φυλακισμένοι), να αποκτήσει συμπεριφορές έντονες, ακόμα και επικίνδυνες τόσο για τον ίδιο όσο και για το προσωπικό της ΜΕΘ, ενώ μπορεί να παρουσιάσει νωθρότητα και μειωμένο επίπεδο συνείδησης. Εφόσον, λοιπόν, αναγνωριστεί και διαγνωστεί ένας ασθενής με παραλήρημα, με την χρήση αξιόπιστων και έγκυρων εργαλείων, είναι πολύ σημαντική η ανεύρεση της κατάλληλης μεθόδου για την αντιμετώπισή του.

Η κατάλληλη αντιμετώπιση μπορεί να αφορά είτε στη θεραπεία της υποκείμενης νόσου, που ουσιαστικά είναι αυτή που πυροδοτεί την εμφάνιση του παραληρήματος, είτε τη διαχείριση της επικίνδυνης συμπεριφοράς και επιθετικότητας, είτε την υποστηρικτική θεραπεία, μειώνοντας τη διάρκεια των συμπτωμάτων, αποτρέποντας πιθανώς την επανεμφάνισή τους.

1.10.1 Φαρμακευτική

Πολλές είναι οι φαρμακευτικές ουσίες που έχουν μελετηθεί για την αντιμετώπιση του παραληρήματος. Σε αυτά περιλαμβάνονται διάφορα κατασταλτικά φάρμακα, όπως ηρεμιστικά, γενικά αναισθητικά, ψυχοτρόπα.

1.10.1.1 Αντιψυχωσικά φάρμακα

Μια ουσία που έχει μελετηθεί, αλλά και χρησιμοποιηθεί ευρέως για τη διαχείριση του παραληρήματος είναι η αλοπεριδόλη. Συγκαταλέγεται στα κλασικά αντιψυχωσικά φάρμακα. Δρα ανταγωνιστικά στους υποδοχείς της ντοπαμίνης (D2) στις συνάψεις του εγκεφάλου και στα βασικά γάγγλια. Μπορεί να χορηγηθεί είτε ενδοφλέβια είτε ενδομυϊκά. Η αρχική δόση εξαρτάται από την ηλικία και τις σωματικές διαστάσεις του ασθενή. Η συγκεκριμένη ουσία έχει πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες στο καρδιαγγειακό σύστημα, με χαμηλή όμως επίπτωση. Η αλοπεριδόλη παρατείνει το QT διάστημα (90) και έχει συνδεθεί με σπάνιες περιπτώσεις πολύμορφης κοιλιακής ταχυκαρδίας (torsade de pointes), κοιλιακής μαρμαρυγής και αιφνίδιου θανάτου. Αυτές οι επιδράσεις εμφανίζονται σε υψηλές δόσεις του φαρμάκου και έχουν υπαγορεύσει οδηγίες για λήψη βασικού ΗΚΓ και ακόλουθης παρακολούθησης του QT διαστήματος. Επιπρόσθετες οδηγίες είναι η παρακολούθηση των επιπέδων καλίου και μαγνησίου του ορού. Οι περισσότερες περιπτώσεις υπότασης από αλοπεριδόλη ήταν σε συνδυασμό με υποογκαιμία. Η χορήγησή της σε αργή έγχυση 5-10 λεπτών, μπορεί να βοηθήσει στην πρόληψη της υπότασης, επομένως συστήνεται να αποφεύγεται η γρήγορη έγχυση (78).

Η αλοπεριδόλη άρχισε να χρησιμοποιείται ευρέως στο περιβάλλον της ΜΕΘ, στις αρχές της δεκαετίας του 1990 όταν οι Riker et al (104) κατέδειξαν ότι η συνεχής έγχυση αλοπεριδόλης θα μπορούσε να αντιμετωπίσει επιτυχώς την αναταραχή του ασθενή, μειώνοντας παράλληλα τις απαιτήσεις σε ηρεμιστικά, αλλά και της νοσηλευτικής προσοχής. Δεκαπέντε χρόνια αργότερα, οι Milbrandt et al (105) δημοσίευσαν μια αναδρομική ανάλυση κοόρτης 989 ασθενών, η οποία διαπίστωσε ότι οι μηχανικά αεριζόμενοι ασθενείς που έλαβαν αλοπεριδόλη, είχαν σημαντικά χαμηλότερη νοσοκομειακή θνησιμότητα σε σύγκριση με αυτούς που δεν έλαβαν αλοπεριδόλη, γεγονός που υποδηλώνει όφελος επιβίωσης, με αποτέλεσμα να αυξήσει τη χρήση της στη ΜΕΘ. Βέβαια, σε έρευνα των Van Den Boogard et al (106), που δημοσιεύτηκε το 2018, με μελετώμενο πληθυσμό 1789, συμπέρανε ότι η προφυλακτική χορήγηση της αλοπεριδόλης δεν βελτίωσε τα ποσοστά επιβίωσης, ούτε τα ποσοστά εμφάνισης του παραληρήματος.

Ορισμένοι μελετητές σύγκριναν την ασφάλεια και αποτελεσματικότητα των άτυπων αντιψυχωσικών με την αλοπεριδόλη. Στηρίχτηκαν στο γεγονός ότι, τα άτυπα αντιψυχωσικά μπορεί να είναι εξίσου αποτελεσματικά όσον αφορά την αντιμετώπιση του παραληρήματος και συνδέονται με λιγότερα εξωπυραμидικά συμπτώματα ή παρενέργειες σε σύγκριση με την αλοπεριδόλη και άλλα νευροληπτικά αντιψυχωσικά (107) (108). Οι Skrobik et al (109), κατέδειξαν ότι η ολανζαπίνη ήταν μια ασφαλής εναλλακτική λύση έναντι της αλοπεριδόλης για τους παραληρητικούς ασθενείς στη ΜΕΘ, με παρόμοια κλινική βελτίωση και λιγότερα εξωπυραμидικά συμπτώματα. Σε μια προοπτική, τυφλή, τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη έλεγξε την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της αλοπεριδόλης, ολανζαπίνης και ρισπεριδόνης στη θεραπεία του παραληρήματος (110). Έδειξε, λοιπόν, ότι η ρισπεριδόνη και η ολανζαπίνη ήταν εξίσου αποτελεσματικές με την αλοπεριδόλη, χωρίς να διαπιστωθεί διαφορά μεταξύ των τριών ομάδων όσον αφορά τη μείωση του παραληρήματος ή τις παρενέργειες.

Σε έρευνα του 2018, οι Wada et al (111), εξετάστηκε, με μια αναδρομική ανασκόπηση, η φαρμακευτική θεραπεία πρώτης και δεύτερης γραμμής για το παραλήρημα, με στόχο τον προσδιορισμό των φαρμάκων που επιλέχθηκαν, πως και πότε ξεκίνησε η χορήγηση των φαρμάκων 2^{ης} γραμμής, όπως επίσης η αποτελεσματικότητα και ανεκτικότητα αυτών των θεραπειών. Μελετήθηκαν 194 ασθενείς, εκ των οποίων οι 100 έλαβαν σαν φάρμακο 1^{ης} εκλογής την τραζοδόνη, οι 57 την κουετιαπίνη και οι υπόλοιποι άλλες φαρμακευτικές ουσίες. Οι 59 από τους 100 που λάβανε τραζοδόνη, λάβανε την ίδια ουσία και σαν 2^{ης} γραμμής, και 52 από τους 57 που λάβανε κουετιαπίνη, λάβανε κουετιαπίνη και σαν φάρμακο 2^{ης} γραμμής. Συμπέραναν, λοιπόν, ότι η τραζοδόνη μπορεί να είναι ένα υποψήφιο φάρμακο ως ένα από τα φάρμακα 1^{ης} γραμμής για το παραλήρημα, καθώς είχε παρόμοια αποτελέσματα με την κουετιαπίνη.

Πολλά είναι τα συγκρουόμενα δεδομένα σχετικά με την αποτελεσματικότητα των αντιψυχωσικών για την θεραπεία του παραληρήματος στη ΜΕΘ. Οι Weaver et al (112) προσπάθησαν με μια αναδρομική έρευνα κοόρτης να συγκρίνουν τον χρόνο που απαιτήθηκε για να αντιμετωπιστεί το παραλήρημα σε ασθενείς μετά από θεραπεία με και χωρίς αντιψυχωσικά. Συμπέραναν, λοιπόν, ότι οι ασθενείς που έλαβαν αντιψυχωσικά χρειάστηκαν περισσότερο χρόνο για την επίλυση του παραληρήματος, ενώ παρέμειναν για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα στη ΜΕΘ.

1.10.1.2 Βενζοδιαζεπίνες

Οι βενζοδιαζεπίνες έχουν αγχολυτικές, υπνωτικές, αντιεπιληπτικές και μυοχαλαρωτικές ιδιότητες, με κύρια ένδειξη τη βραχυχρόνια συμπτωματική αντιμετώπιση του έντονου παθολογικού άγχους και της αϋπνίας. Όλες οι βενζοδιαζεπίνες έχουν παρόμοιες φαρμακολογικές ιδιότητες και διαφοροποιούνται ως προς την κατασταλτική τους δράση, την ισχύ και τη φαρμακοκινητική συμπεριφορά.

Δεδομένου ότι, οι βενζοδιαζεπίνες είναι γνωστό ότι προκαλούν παραλήρημα, δε συνιστώνται ως θεραπεία για το παραλήρημα, εκτός από ειδικές περιπτώσεις (113). Σε ασθενείς, στους οποίους το παραλήρημα οφείλεται σε έλλειψη αλκοόλ ή απόσυρση από ηρεμιστικά, οι βενζοδιαζεπίνες αποτελούν την κατάλληλη επιλογή. Οι βενζοδιαζεπίνες επίσης μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε ασθενείς, με γνωστή άνοια Lewy Bodies ή νόσο Parkinson, λόγω της νευροληπτικής τους ευαισθησίας (113) (114). Σε αυτές τις περιπτώσεις, είναι προτιμότερο να χρησιμοποιείται βραχείας δράσης βενζοδιαζεπίνη, όπως λοραζεπάμη, σε μικρές δόσεις (114). Οι ασθενείς που λαμβάνουν συστηματικά βενζοδιαζεπίνες, θα πρέπει να συνεχίσουν να λαμβάνουν αυτά τα φάρμακα, ακόμα και κατά την περίοδο μιας χειρουργικής επέμβασης, ίσως σε μειωμένη δόση, ώστε να αποφευχθεί το παραλήρημα που προκαλείται από την απότομη διακοπή τους.

Βέβαια, η αντιμετώπιση του παραληρήματος με φαρμακευτικά σκευάσματα είναι καλό να αποφεύγεται και να εφαρμόζονται μη φαρμακευτικές παρεμβάσεις.

1.10.2 Μη φαρμακευτική

Λίγες είναι οι μελέτες που έχουν ασχοληθεί με τη χρήση μη φαρμακευτικών παρεμβάσεων για την αντιμετώπιση του παραληρήματος. Όπως προαναφέρθηκε, παράγοντες κινδύνου για την εκδήλωση του παραληρήματος είναι διαταραχές όρασης (50) αλλά και ακοής, όπως και το ίδιο το περιβάλλον της ΜΕΘ (έντονος θόρυβος, ομιλίες, φώτα, νοσηλεία στην διάρκεια της νύχτας) (53) (54). Οι μη φαρμακευτικές παρεμβάσεις, λοιπόν, εστιάζουν στους παραπάνω παράγοντες κινδύνου. Μερικές από αυτές αποτελούν η λήψη μέτρων αποκατάστασης αισθητηριακών ελλειμμάτων, όπως είναι η χρήση οπτικών γυαλιών και ακουστικών βοηθημάτων, αλλά και η βελτίωση του περιβάλλοντα χώρου, με μείωση των θορύβων, καθώς επίσης η βελτίωση της ποιότητας και ποσότητας ύπνου και η έγκαιρη κινητοποίηση.

Έρευνες έχουν δείξει ότι, ένα καλά εκπαιδευμένο ιατρονοσηλευτικό προσωπικό όσον αφορά τόσο την αναγνώριση όσο και τη διαχείριση του παραληρήματος, παρουσιάζουν θετικά αποτελέσματα στην εμφάνιση, αλλά και στην πρόγνωσή του. Οι Lundström et al (115), μελέτησαν την αποτελεσματικότητα της εκπαίδευσης του νοσηλευτικού προσωπικού με στόχο την καλύτερη κατανόηση του παραληρήματος. Ακολούθησαν ένα ανθρωποκεντρικό πλάνο φροντίδας, και διαπιστώθηκε ότι ένα πρόγραμμα διεπιστημονικής παρέμβασης, συμπεριλαμβανομένης της εκπαίδευσης, της καθοδήγησης και της μετατροπής της φροντίδας σε ανθρωποκεντρική, μπορεί να μειώσει τη διάρκεια τόσο του παραληρήματος όσο και της παραμονής στο νοσοκομείο, αλλά και του ποσοστού θνησιμότητας.

Σε έρευνα των Milisen et al (116), μελετήθηκε η αποτελεσματικότητα της έγκαιρης αναγνώρισης και θεραπείας του παραληρήματος σε ασθενείς ηλικιωμένους με κατάγμα ισχίου, μετά από κατάλληλη εκπαίδευση του νοσηλευτικού προσωπικού. Διαπιστώθηκε, λοιπόν ότι, τόσο η διάρκεια όσο και η σοβαρότητα των συμπτωμάτων του παραληρήματος ήταν μικρότερες στην ομάδα παρέμβασης, ενώ δεν σημειώθηκε σημαντική διαφορά στην επίπτωση του παραληρήματος, μεταξύ των δύο ομάδων. Βέβαια, είναι σημαντικό να αναφερθεί ότι σε μελέτη που πραγματοποιήθηκε από τον Cole et al (117), δεν αναδείχθηκε κάποια σχέση μεταξύ των αντίστοιχων παρεμβάσεων και της διάρκειας του παραληρήματος, καθώς και της παραμονής των ασθενών στο νοσοκομείο.

Οι Ουζούνη και Νακάκης (118), πραγματοποίησαν μια συγχρονική έρευνα με τη χρήση ερωτηματολογίου σε νοσηλευτές σε νοσοκομεία της Αθήνας και σε τρία επαρχιακά, με στόχο να διαπιστώσουν το επίπεδο των γνώσεών τους όσον αφορά το παραλήρημα. Τα αποτελέσματα της συγκεκριμένης έρευνας κατέδειξαν ότι, οι νοσηλευτές, στην πλειοψηφία τους, δεν ήταν γνώστες τόσο του τρόπου αναγνώρισης του παραληρήματος, όσο και των τρόπων αντιμετώπισής του, ενώ το 80,5% έδωσε ως απάντηση για τον έλεγχο ανησυχίας του ασθενή την εφαρμογή σωματικού περιορισμού. Τέλος, η συγκεκριμένη έρευνα επισήμανε ότι είναι σημαντικό να ενσωματωθεί και η μελέτη του παραληρήματος στο προπτυχιακό πρόγραμμα σπουδών των φοιτητών της νοσηλευτικής, αλλά και να λειτουργήσουν προγράμματα συνεχιζόμενης εκπαίδευσης, με στόχο την έγκαιρη εκτίμηση του ντελίριου, καθώς και τον σχεδιασμό αποτελεσματικής νοσηλευτικής φροντίδας των ασθενών.

Οι νοσηλευτές για να αναγνωρίσουν το παραλήρημα χρειάζεται να αφιερώσουν χρόνο στον ασθενή, να γνωρίζουν τα χαρακτηριστικά του αλλά και τις παρεμβάσεις που χρειάζεται να εφαρμοστούν για την αντιμετώπισή του. Πολλές είναι οι έρευνες που διαπίστωσαν ελλιπή γνώση των νοσηλευτών αναφορικά με τον παραλήρημα (119) (120), ενώ σε μελέτη των Eden και Foreman (120) διαπιστώθηκε ότι μια ακόμη δυσκολία στην αναγνώριση του παραληρήματος έγκειται στη διεπαγγελματική επικοινωνία μεταξύ νοσηλευτών και ιατρών, καθώς οι ιατροί δεν παρέχουν σαφείς οδηγίες, όταν τους αναφέρονται τα συμπτώματα των ασθενών από τους νοσηλευτές.

Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι αρχικά πρέπει να διακοπεί η χορήγηση φαρμακευτικών ουσιών που έχουν κατηγορηθεί για την πρόκληση παραληρήματος, όπως οι αντιχολινεργικοί παράγοντες και οι ψυχοδραστικές κατασταλτικές ουσίες.

Έχει προταθεί ένα εναλλακτικό μοντέλο διαχείρισης του παραληρήματος, το οποίο ονομάζεται δωμάτιο παραληρήματος (delirium room) και θεωρείται πολλά υποσχόμενο. Πρόκειται για ένα δωμάτιο τεσσάρων κλινών, που παρέχει 24ωρη νοσηλευτική φροντίδα, δίνει έμφαση σε μη φαρμακολογικές προσεγγίσεις και είναι απαλλαγμένο από σωματικούς περιορισμούς των ασθενών. Εκπαιδευμένο προσωπικό χρησιμοποιεί εξειδικευμένες τακτικές για την κινητοποίηση των παραληρηματικών ασθενών, αλλά και τακτικές προσανατολισμού και βελτίωσης του κιρκάδιου ρυθμού (121).

1.11 Μη φαρμακευτικά μέτρα πρόληψης του παραληρήματος

Πολύ σημαντικό ρόλο στην πρόληψη και αντιμετώπιση του παραληρήματος είναι η ομάδα Διασυνδεδετικής Ψυχιατρικής του νοσοκομείου, η οποία επωμίζεται την εκπαίδευση και εξοικείωση των επαγγελματιών υγείας ώστε να αναγνωρίζουν έγκαιρα το παραλήρημα, να εξοικειώνονται με την αντιμετώπιση των περιστατικών με την βοήθεια τόσο φαρμακευτικών όσο και μη φαρμακευτικών μέτρων, αλλά και με τα μέτρα πρόληψης του συνδρόμου (122). Αρχικά, πολύ σημαντική είναι η περιεγχειρητική ενημέρωση και συμβουλευτική, τόσο των ασθενών, όσο και των συγγενών και φροντιστών τους με στόχο την καλύτερη δυνατή επίγνωση της κατάστασης που είναι πιθανόν να βιώσουν. Στη συνέχεια, το πρώτο βήμα για την πρόληψη του παραληρήματος είναι η διόρθωση λοιπών επιβαρυντικών παραγόντων, όπως οι ηλεκτρολυτικές διαταραχές, η ρύθμιση του ισοζυγίου, η υποξυγοναιμία, η διαχείριση του άλγους, καθώς έχει αποδειχθεί ότι μειώνει την επίπτωση και τη διάρκεια του παραληρήματος σε ασθενείς με κάταγμα ισχίου ή κάταγμα αυχένα του μηριαίου οστού (123) (124). Ως η σημαντικότερη μη φαρμακολογική παρέμβαση θεωρείται

η πρόωμη κινητοποίηση των ασθενών. Διάφορες έρευνες έχουν αποδείξει ότι η πρόωμη επιθετική κινητοποίηση είναι ευεργετική για τους ασθενείς της ΜΕΘ, με παράλληλη μείωση του κόστους νοσηλείας (125) (126), ενώ σημαντικός είναι ο άμεσος επαναπροσανατολισμός των ασθενών (127) στον οποίο μπορεί να συμβάλλει ο έγκαιρος απογαλακτισμός από την μηχανική υποστήριξη αναπνοής (128). Μία τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή των Brahmbhatt et al (129), που έγινε σε ασθενείς ΜΕΘ, έδειξε ότι η καθημερινή διακοπή της καταστολής σε συνδυασμό με ένα πρόγραμμα πρόωμης κινητοποίησης, υποδιπλασίασε τη διάρκεια του παραληρήματος.

Σε έρευνα των Balas et al (125), χρησιμοποιήθηκε η δέσμη μέτρων ABCDE (Awakening, Breathing Coordination, Delirium monitoring/management, Early exercise/mobility). Πρόκειται για ένα μικρό σύνολο πρακτικών, που όταν εκτελούνται συλλογικά και αξιόπιστα, έχει αποδειχθεί ότι βελτιώνουν τα αποτελέσματα των ασθενών της ΜΕΘ, όπως πρόληψη εμφάνισης του παραληρήματος και της μυϊκής αδυναμίας. Το ABCDE συνοπτικά περιλαμβάνει:

- Καθημερινή αφύπνιση με διακοπή της καταστολής και δοκιμασία αυτόματης αναπνοής
- Καταγραφή και επιλογή της καταστολής για τον κάθε ασθενή
- Καθημερινή αξιολόγηση του παραληρήματος, με τη βοήθεια των κλιμάκων RASS και CAM-ICU
- Καθημερινή φυσικοθεραπεία και πρόωμη κινητοποίηση και άσκηση

Όπως προαναφέρθηκε στους παράγοντες κινδύνου συμπεριλαμβάνεται η ποιότητα του ύπνου των ασθενών. Μελέτες έχουν δείξει ότι οι ασθενείς στη ΜΕΘ παρουσιάζουν έλλειψη ποιοτικού ύπνου, συχνές αφυπνίσεις, έλλειψη του ύπνου REM, παρόλο που το σύνολο ωρών ύπνου είναι ικανοποιητικό. Για την εξασφάλιση καλύτερου περιβάλλοντος, με στόχο την προαγωγή του ύπνου, μπορούν να εφαρμοστούν απλές τεχνικές, όπως χρήση ωτασπίδων, η μείωση του θορύβου κατά το ελάχιστο δυνατό κατά τη διάρκεια της νύχτας, η μείωση της έντασης των alarm, οι μάσκες ύπνου, η χρήση μουσικής που φαίνεται από τις μελέτες ότι έχουν βοηθήσει στη βελτίωση της ποιότητας ύπνου (127) (130).

Το National Institute for Health and Clinical Excellence της Βρετανίας, έχει συνοψίσει σε μία λίστα τις ενέργειες που πρέπει να πραγματοποιούνται και συστήνει μια σειρά μέτρων πρόληψης του παραληρήματος σε ασθενείς υψηλού κινδύνου (131). Αυτά περιλαμβάνουν:

- την αντιμετώπιση της γνωστικής εξασθένησης και του αποπροσανατολισμού, με χρήση κατάλληλου φωτισμού, παροχή ρολογιού και ημερολογίου, παροχή πληροφοριών από το ιατρονοσηλευτικό προσωπικό για το που βρίσκεται και ποιος ο ρόλος τους, δυνατότητα τακτικών επισκέψεων από το οικογενειακό και φιλικό περιβάλλον
- την αντιμετώπιση αφυδάτωσης/δυσκοιλιότητας, με την εξασφάλιση επαρκούς πρόσληψης υγρών για αποφυγή της αφυδάτωσης, ενθαρρύνοντας τον ασθενή να πίνει νερό, ή εάν χρειαστεί να του χορηγηθούν υγρά ενδοφλεβίως, πάντα σε συνδυασμό με τις απαιτήσεις του ιατρικού του προβλήματος
- την αξιολόγηση της υποξίας και βελτιστοποίηση του SatO₂, εάν κρίνεται απαραίτητο
- την αντιμετώπιση της λοίμωξης, με την εφαρμογή κατάλληλης θεραπείας και αποφυγή περιττού καθετηριασμού
- τη βελτίωση της κινητικότητας, με την ενθάρρυνση των ασθενών να κινητοποιούνται άμεσα εάν αυτό είναι εφικτό και την παροχή κατάλληλων βοηθημάτων, αλλά και με την ενθάρρυνση των ασθενών που δεν είναι δυνατόν να περπατήσουν, να πραγματοποιούν ενεργές ασκήσεις εμβέλειας
- την αντιμετώπιση του πόνου, με τη σωστή αξιολόγησή του και χορήγηση κατάλληλων αναλγητικών
- την ανασκόπηση των προσλαμβανόμενων φαρμάκων, ειδικά σε ασθενείς που λαμβάνουν πληθώρα φαρμακευτικών ουσιών
- την αντιμετώπιση της κακής διατροφής, με την εφαρμογή κατάλληλου διαιτολογίου ανά ασθενή, αλλά και την παροχή οδοντοστοιχιών στους ασθενείς που χρειάζονται
- την εξασφάλιση ότι τα ακουστικά και οπτικά βοηθήματα των ασθενών, είναι σε προσβάσιμο σημείο σε αυτούς και σε καλή κατάσταση λειτουργίας
- την εξασφάλιση καλής ποιότητας και ποσότητας ύπνου, με την αποφυγή ιατρονοσηλευτικών διαδικασιών κατά την διάρκεια της νύχτας, εάν αυτό είναι δυνατόν, και τη μείωση του θορύβου στο ελάχιστο κατά τις περιόδους ύπνου.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ Β: Προληπτική Χορήγηση Κατασταλτικών στην Εμφάνιση Παραληρήματος

2.1 Σκοπός

Σκοπός της παρούσας εργασίας είναι η διερεύνηση της αποτελεσματικότητας της χορήγησης κατασταλτικών φαρμάκων σχετικά με την πρόληψη του παραληρήματος στη ΜΕΘ. Ανασκοπήθηκε η βιβλιογραφία από τις ηλεκτρονικές βιβλιοθήκες PubMed, ScienceDirect, GoogleScholar, έτσι ώστε να διερευνηθούν οι θεραπευτικές προσεγγίσεις για την πρόληψη του συνδρόμου.

2.2 Μέθοδος

Η επιλογή των μελετών που συμπεριλήφθηκαν στην παρούσα συστηματική μελέτη πραγματοποιήθηκε χρησιμοποιώντας τα κριτήρια PICO (ασθενής, παρέμβαση, σύγκριση, αποτελέσματα).

Ασθενής: ο πληθυσμός που συμπεριλήφθηκε ήταν άτομα άνω των 18 ετών. Όλες οι έρευνες είχαν αποκλείσει ασθενείς με προϋπάρχουσα άνοια ή κάποια άλλη ψυχιατρική διαταραχή.

Παρέμβαση: συμπεριλήφθηκαν όλες οι παρεμβάσεις που αφορούσαν τη σύγκριση δύο ή περισσότερων φαρμακευτικών ουσιών, ενώ ένα από τα ερωτήματα που έδιναν απάντηση ήταν η αποτελεσματικότητα των ουσιών αυτών στην πρόληψη του παραληρήματος και η σύγκρισή τους.

Αποτελέσματα: τα αποτελέσματα των μελετών και η αξιολόγηση του παραληρήματος γινόταν με ανάλυση των κλιμάκων που χρησιμοποιήθηκαν.

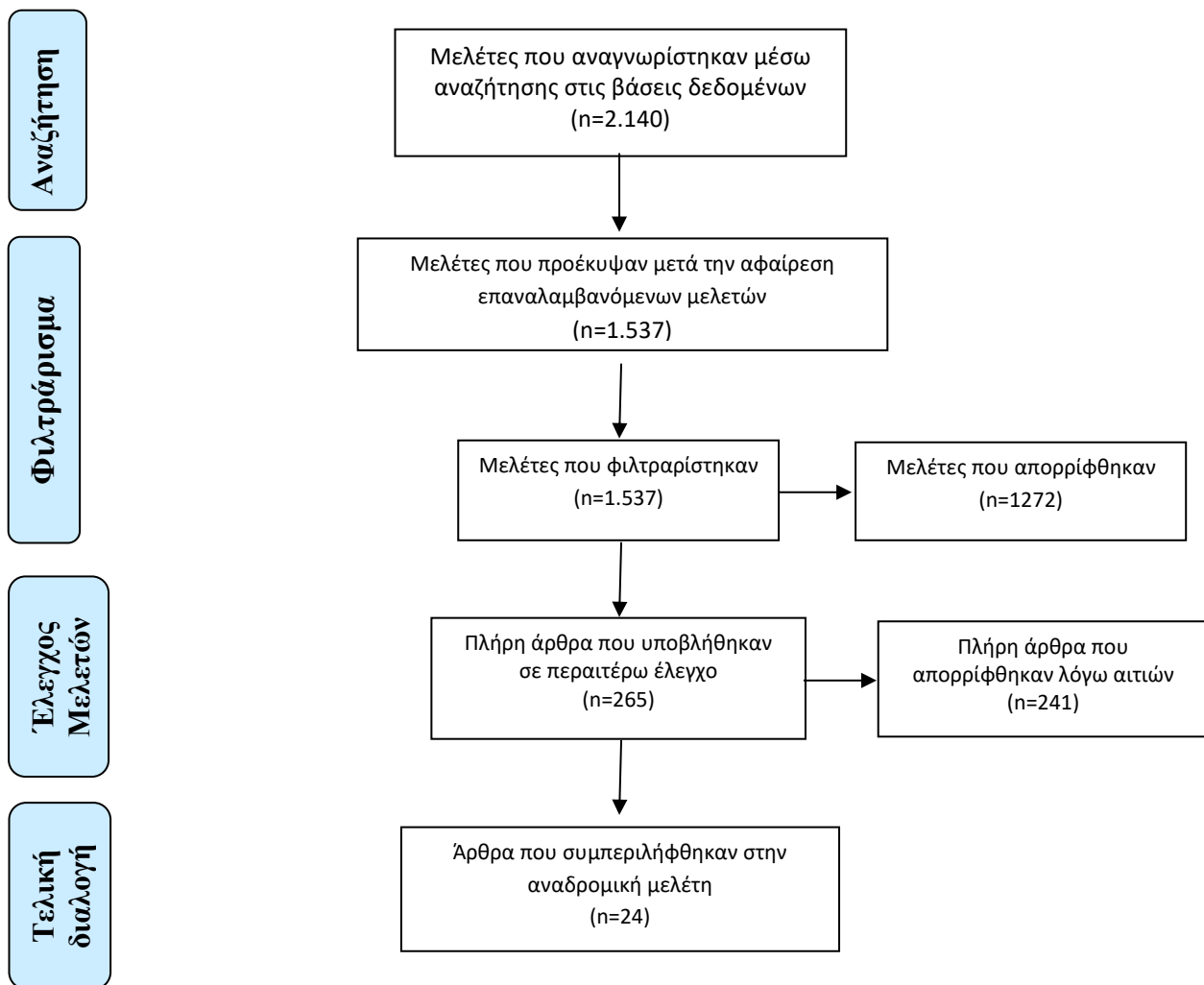
2.3 Υλικό

Πραγματοποιήθηκε βιβλιογραφική αναζήτηση, μέσω διαδικτύου, στις ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων Pubmed, Science-Direct, Google scholar και στο Εθνικό Κέντρο Τεκμηρίωσης, για άρθρα που δημοσιεύτηκαν έως τον Φεβρουάριο του 2018, με τις ακόλουθες λέξεις-κλειδιά: “delirium”, “prevent”, “icu”, “sedatives”. Οι μελέτες που κρίθηκαν ως αποδεκτές ήταν πρωτογενή άρθρα, στην αγγλική γλώσσα, αφορούσαν ανθρώπους και όχι πειραματόζωα, περιλάμβαναν τη χρήση κάποιας κατασταλτικής

φαρμακευτικής ουσίας, με εξαίρεση των ερευνών που χρησιμοποίησαν κάποιο αντιψυχωσικό φάρμακο, ενώ εξαιρέθηκαν και οι μελέτες που αφορούσαν παιδιά, ηλικίας κάτω των 18 ετών

2.4 Αποτελέσματα

Εικόνα 1: Διάγραμμα Ροής Επιλογής Ερευνών



Prisma 2009 flow diagram Πηγή: Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Med 6(7): e1000097. doi:10.1371/journal.pmed1000097

Προκειμένου να συγκεντρωθούν οι απαραίτητες μελέτες πραγματοποιήθηκε βιβλιογραφική αναζήτηση μελετών στις βάσεις δεδομένων με βάση την χρήση των λέξεων-κλειδών, από την οποία προέκυψαν 2.140 μελέτες. Από αυτές οι 603 ήταν επαναλαμβανόμενες μελέτες, επομένως απορρίφθηκαν. Ακολούθησε το πρώτο φιλτράρισμα των υπόλοιπων μελετών, από τις οποίες οι 1272 απορρίφθηκαν διότι είτε δεν πληρούσαν τα κριτήρια της πρωτογενούς μελέτης, είτε δεν είχε χρησιμοποιηθεί η αγγλική γλώσσα. Τέλος, μελετήθηκαν τα πλήρη άρθρα ώστε να ελεγχθεί το περιεχόμενό τους. Από αυτά συμπεριλήφθηκαν 24 μελέτες, οι οποίες σύγκριναν δύο ή περισσότερες φαρμακευτικές ουσίες, εκτός των αντιψυχωσικών φαρμάκων, έχοντας ως μελετώμενο πληθυσμό ενήλικες ασθενείς, χωρίς προϋπάρχουσα άνοια ή κάποια άλλη ψυχιατρική διαταραχή.

2.4.1 Δεξμεδετομιδίνη vs Εικονικό φάρμακο (placebo)

Πίνακας 3: Δεξμεδετομιδίνη vs Εικονικό φάρμακο (placebo)

Μελέτη	Deiner et al (2017)	Yang et al (2015)
Είδος Μελέτης	πολυκεντρική, διπλά τυφλή, τυχαιοποιημένη μελέτη	προοπτική τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή μελέτη
N	390	80
Ηλικία	>68 χρ.	18-80 χρ.
Κλίμακα Αξιολόγησης	CAM-ICU	CAM - ICU
Παρέμβαση	Χορήγηση δεξμεδετομιδίνης (0,5 μg/kg/h) ή φυσιολογικού ορού κατά την διάρκεια της χειρουργική επέμβασης έως και 2 ώρες μετά.	Χορήγηση δεξμεδετομιδίνης (0,5 μg/kg) ή φυσιολογικού ορού μια ώρα πριν την ολοκλήρωση της επέμβασης και εν συνεχεία δεξμεδετομιδίνη 0,2 - 0,7 μg/kg/h ή φυσιολογικό ορό έως το επόμενο πρωί.
Αποτελέσματα	Η διεγχειρητική χορήγηση δεξμεδετομιδίνης δεν προλαμβάνει την εμφάνιση του παραληρήματος (p=0,77)	Η δεξμεδετομιδίνη δεν προλαμβάνει την εμφάνιση παραληρήματος εντός 5 ημερών μετεγχειρητικά. (p=0,432)

Πίνακας 4: Δεξμεδετομιδίνη vs Εικονικό φάρμακο (placebo) (συνέχεια)

Μελέτη	Li et al (2017)	Wu et al (2016)	Su et al (2016)
Είδος Μελέτης	τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή μελέτη	πilotική, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή ελεγχόμενη δοκιμή	τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή μελέτη
N	285	76	700
Ηλικία	>60 χρ.	>65 χρ.	>65 χρ.
Κλίμακα Αξιολόγησης	CAM-ICU	CAM	CAM
Παρέμβαση	Διεγχειρητική χορήγηση δεξμεδετομιδίνης (0,6 μg/kg για τα πρώτα 10 λεπτά, και εν συνεχεία 0,4 μg/kg/h μέχρι το τέλος του χ/ου, ενώ συνεχίστηκε και μετεγχειρητικά με ροή 0,1 μg/kg/h μέχρι το τέλος της ΜΥΑ) ή φυσιολογικού ορού.	Χορήγηση δεξμεδετομιδίνης (με ροή 0,1 μg/kg/h) ή placebo για 15 ώρες σε ασθενείς που υπέστησαν χειρουργική επέμβαση χωρίς να χρειάζονται ΜΥΑ.	Συνεχής έγχυση δεξμεδετομιδίνης iv (0,1 μg/kg/h) ή φυσιολογικού ορού την ημέρα της χειρουργικής επέμβασης (συνήθως 1ώρα από την εισαγωγή στη ΜΕΘ) έως στις 8πμ την 1η μετχ μέρα.
Αποτελέσματα	Η διεγχειρητική και μετεγχειρητική χορήγηση δεξμεδετομιδίνης δεν φαίνεται να μειώνει την εμφάνιση μετεγχειρητικού παραληρήματος. (p=0,341)	Δεν υπήρξαν στατιστικά σημαντικές διαφορές ανάμεσα στις δύο ομάδες. (p>0,999)	Η προφυλακτική χορήγηση δεξμεδετομιδίνης μειώνει την εμφάνιση παραληρήματος μετά το χ/ο. (p<0,0001)

Πίνακας 5: Δεξμεδετομιδίνη vs Εικονικό φάρμακο (placebo) (συνέχεια)

Μελέτη	Ji et al (2013)	Cheng et al (2016)
Είδος Μελέτης	αναδρομική μελέτη κοόρτης	αναδρομική μελέτη
N	1134	505
Ηλικία	Μέση ηλικία 63 χρ.	>65 χρ.
Κλίμακα Αξιολόγησης	Παραληρηματικές ψευδαισθήσεις	Το παραλήρημα ορίστηκε ως ψευδαισθήσεις, σύγχυση κατά την διάρκεια της παραμονής στο νοσοκομείο και με συγκριτικά σύντομη πορεία.
Παρέμβαση	Διεγχειρητική χορήγηση ή μη δεξμεδετομιδίνης (0.24 to 0.6mcg/kg/hr) μετά την ολοκλήρωση του bypass, η οποία συνεχίστηκε για λιγότερο από 24 ώρες.	Χορήγηση δεξμεδετομιδίνης (0,24-0,6 μg/kg/h) διεγχειρητικά με έναρξη ακριβώς μετά την καρδιοπνευμονική παράκαμψη κ συνέχισή της για λιγότερο από 24h μετεγχειρητικά στη ΜΕΘ.

Αποτελέσματα	Η διεγχειρητική χορήγηση δεξμεδετομιδίνης μείωσε τα περιστατικά του μετεγχειρητικού παραληρήματος ($p=0,003$)	Δεν υπήρξε στατιστικά σημαντικό αποτέλεσμα που να έδειξε ότι η διεγχειρητική χορήγηση δεξμεδετομιδίνης μείωσε τα περιστατικά του παραληρήματος στους ηλικιωμένους ασθενείς. ($p=0,146$)
---------------------	---	---

Οι Deiner et al (132), μελέτησαν εάν μετά την διεγχειρητική έγχυση δεξμεδετομιδίνης, μειώνεται το μετεγχειρητικό παραλήρημα. Πραγματοποίησαν μια πολυκεντρική, διπλά τυφλή, τυχαιοποιημένη μελέτη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, που διήρκησε από τον Φεβρουάριο του 2008 έως τον Μάιο του 2014. Η έρευνα συμπεριέλαβε ασθενείς άνω των 68 ετών που έκαναν κάποια σοβαρή χειρουργική επέμβαση, μη καρδιοχειρουργική, συμπεριλαμβανομένων επεμβάσεων στην σπονδυλική στήλη, στο θώρακα, και γενικής χειρουργικής, αλλά και ορθοπεδικών και ουρολογικών επεμβάσεων, με κριτήριο την χρήση γενικής αναισθησίας. Για αξιολόγηση του παραληρήματος χρησιμοποιήθηκε η κλίμακα CAM-ICU κατά την παραμονή των ασθενών στη ΜΕΘ ή στη Μονάδα αυξημένης φροντίδας (ΜΑΦ), ενώ όταν διακομίστηκαν στην κλινική χρησιμοποιήθηκε η κλίμακα CAM και η Memorial Delirium Assessment Scale. Συνολικά στο τέλος, συμπεριλήφθηκαν 390 ασθενείς, οι οποίοι τυχαιοποιήθηκαν, με αποτέλεσμα να λάβουν οι 189 δεξμεδετομιδίνη ($0.5 \mu\text{g/kg/h}$) και οι υπόλοιποι 201 να λάβουν φυσιολογικό ορό (normal saline 0.9%), με μέση ηλικία τα 74 χρόνια, κατά τη διάρκεια της επέμβασης έως και δύο ώρες μετά. Από αυτούς, το 12,2% των ασθενών που έλαβαν δεξμεδετομιδίνη εμφάνισαν παραλήρημα σε σύγκριση με το 11,4% των ασθενών που λάβανε εικονικό φάρμακο, με $p=0.77$, ένα αποτέλεσμα που καταδεικνύει ότι δεν υπάρχει κλινικά και στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις δύο ομάδες. Η συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν παρόμοια στις δύο ομάδες ασθενών, με την εξαίρεση ότι διεγχειρητική βραδυκαρδία παρατηρήθηκε περισσότερο σε ασθενείς που λάβανε δεξμεδετομιδίνη.

Σε ανάλογο αποτέλεσμα, οδηγήθηκαν οι Yang et al (133), στην προοπτική τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή μελέτη ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο. Προσπάθησαν να ελέγξουν εάν η χορήγηση δεξμεδετομιδίνης μετεγχειρητικά, ως καταστολή, θα μπορούσε να μειώσει την ανησυχία και την εμφάνιση παραληρήματος, σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε χειρουργική επέμβαση. 80 ασθενείς, ηλικίας 18-80 ετών, τυχαιοποιήθηκαν σε δύο ομάδες και χορηγήθηκε στην ομάδα παρέμβασης δεξμεδετομιδίνη $0,5 \mu\text{g/kg}$ μια ώρα πριν την

ολοκλήρωση της επέμβασης, και εν συνεχεία 0,2-0,7 $\mu\text{g/kg/h}$ έως το επόμενο πρωί, ενώ η ομάδα ελέγχου έλαβε ως εικονικό φάρμακο φυσιολογικό ορό (normal saline 0,9%). Οι ασθενείς και των δύο ομάδων έλαβαν σουφεντανίλη και μιδαζολάμη για καταστολή και αναλγητική αγωγή, στις περιπτώσεις που χρειαζόταν. Η κλίμακα που χρησιμοποιήθηκε για τον έλεγχο εμφάνισης του παραληρήματος ήταν η CAM-ICU. Από την παραπάνω μελέτη δεν παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά στο ποσοστό εμφάνισης παραληρήματος μεταξύ των δύο ομάδων (5,1% εμφάνισαν παραλήρημα στην ομάδα παρέμβασης vs 12,5% στην ομάδα ελέγχου) τις πρώτες 5 μέρες μετεγχειρητικά, με $p=0.432$. Δεν υπήρξαν διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων για υπόταση, βραδυκαρδία, μετεγχειρητική μόλυνση και επιπλοκές όπως αναπνευστική ανεπάρκεια ($p>0.05$).

Ομοίως, μια τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή έρευνα των Li et al (134), που πραγματοποιήθηκε σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε καρδιοχειρουργική επέμβαση σε δύο νοσοκομεία τριτοβάθμιας φροντίδας στο Πεκίνο μεταξύ Δεκεμβρίου του 2014 και Ιουλίου 2015, διαπίστωσε ότι δεν παρατηρήθηκε μείωση στην εμφάνιση παραληρήματος στους ασθενείς που έλαβαν δεξμεδετομιδίνη σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Συγκεκριμένα 285 ασθενείς, ηλικίας άνω των 60 ετών, τυχαιοποιήθηκαν σε δύο ομάδες. Η ομάδα παρέμβασης έλαβε δεξμεδετομιδίνη διεγχειρητικά, τα πρώτα 10 λεπτά 0,6 $\mu\text{g/kg}$ και εν συνεχεία με ροή 0,4 $\mu\text{g/kg/h}$ μέχρι το τέλος τους χειρουργείου, ενώ συνεχίστηκε και μετεγχειρητικά με ροή 0,1 $\mu\text{g/kg/h}$ μέχρι το τέλος της μηχανικής υποστήριξης αναπνοής, ενώ η ομάδα ελέγχου έλαβε εικονικό φάρμακο φυσιολογικό ορό (normal saline 0,9%). Η κλίμακα που χρησιμοποιήθηκε για την αξιολόγηση του παραληρήματος ήταν η CAM-ICU. Το παραλήρημα εκδηλώθηκε σε ποσοστό 4.9% των ασθενών που έλαβαν δεξμεδετομιδίνη έναντι του 7,7% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο, με $p=0.341$. Επομένως δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων. Το ποσοστό των ασθενών που χρειάστηκαν θεραπευτική παρέμβαση διεγχειρητικά για την αντιμετώπιση της ταχυκαρδίας ήταν χαμηλότερο στην ομάδα παρέμβασης απ' ό,τι στην ομάδα ελέγχου ($p=0.019$). Από την άλλη πλευρά, το ποσοστό των ασθενών που χρειάστηκε μετεγχειρητική θεραπεία για την υπόταση ήταν υψηλότερο στην ομάδα δεξμεδετομιδίνης ($p=0.003$).

Οι Wu et al (135) πραγματοποίησαν μια πιλοτική, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή ελεγχόμενη δοκιμή σε 76 ασθενείς, ηλικίας 65 ετών και άνω, που εισήχθησαν στη ΜΕΘ μετά από μια μη καρδιοχειρουργική επέμβαση και δεν χρειάστηκαν μηχανικό αερισμό. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε δύο ομάδες. Η ομάδα παρέμβασης έλαβε δεξμεδετομιδίνη σε

συνεχή έγχυση με ροή 0,1 μg/kg/h ή εικονικό φάρμακο, για 15 ώρες (από τις 5 μ.μ. την ημέρα του χειρουργείου έως τις 8 π.μ. την 1^η μετεγχειρητική ημέρα). Η εκδήλωση του παραληρήματος αξιολογήθηκε με τη βοήθεια της κλίμακας CAM. Το ποσοστό εκδήλωσης παραληρήματος στην ομάδα παρέμβασης ήταν 5,3% έναντι του 7,9% στην ομάδα ελέγχου, με $p > 0.999$, μια μη στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις δύο ομάδες. Η επίπτωση της υπότασης ήταν υψηλότερη στην ομάδα των ασθενών που έλαβε δεξμεδετομιδίνη, απ' ό,τι στην ομάδα ελέγχου ($p = 0.002$), ενώ η συχνότητα εμφάνισης υπέρτασης ήταν μικρότερη στην ομάδα παρέμβασης ($p = 0.026$). Δεν υπήρξαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων όσον αφορά την εμφάνιση άλλων ανεπιθύμητων ενεργειών (βραδυκαρδία, ταχυκαρδία και αποκορεσμός), ενώ δεν παρατηρήθηκε αναπνευστική καταστολή σε καμία από τις δύο ομάδες κατά τη διάρκεια των 24 πρώτων ωρών από τη χειρουργική επέμβαση.

Οι Su et al (136), δημοσίευσαν το 2016 την έρευνά τους, μια τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή μελέτη, όπου διερεύνησαν την αποτελεσματικότητα της προφυλακτικής χορήγησης δεξμεδετομιδίνης στην εμφάνιση παραληρήματος σε χειρουργημένους ασθενείς, με εξαίρεση τους ασθενείς που είχαν κάνει κάποια καρδιοχειρουργική επέμβαση. Το συνολικό δείγμα του πληθυσμού ήταν 700 ασθενείς της ΜΕΘ, από δύο νοσοκομεία τριτοβάθμιας φροντίδας στο Πεκίνο, οι οποίοι τυχαιοποιήθηκαν σε δύο ομάδες. Η πρώτη ομάδα ήταν η ομάδα παρέμβασης, που έλαβε δεξμεδετομιδίνη (0,1 μg/kg/h) από την ώρα εισαγωγής του ασθενή στη ΜΕΘ την ημέρα της επέμβασης έως και την πρώτη μετεγχειρητική ημέρα, στις 8 π.μ, και η δεύτερη ομάδα ήταν η ομάδα ελέγχου που έλαβε εικονικό φάρμακο (normal saline 0,9%). Η ηλικία του δείγματος του πληθυσμού ήταν άνω των 65 ετών, η μελέτη διήρκησε από τον Αύγουστο του 2011 έως τον Νοέμβριο του 2013 και η κλίμακα που χρησιμοποιήθηκε για την αξιολόγηση του παραληρήματος ήταν η CAM. Τα αποτελέσματα της έρευνας έδειξαν ότι το ποσοστό εμφάνισης παραληρήματος ήταν 9% στην ομάδα ασθενών που έλαβε δεξμεδετομιδίνη, σημαντικά μικρότερο, έναντι του 23% που έλαβε εικονικό φάρμακο, με $p < 0.0001$. Οι Su et al, υποστήριξαν, ότι σύμφωνα με τα παραπάνω αποτελέσματα, η προφυλακτική χορήγηση δεξμεδετομιδίνης σε ασθενείς ηλικίας άνω των 65 ετών που εισάγονται στη ΜΕΘ μετά από επέμβαση, μη καρδιοχειρουργική, μειώνει σημαντικά την εμφάνιση του παραληρήματος κατά την διάρκεια των 7 πρώτων ημερών μετά τη χειρουργική επέμβαση. Οι βαθμολογίες πόνου τόσο σε κατάσταση ηρεμίας όσο και κατά την κίνηση ήταν σημαντικά χαμηλότερες στην ομάδα που έλαβε τη μελετώμενη ουσία στις 3, 6 και 24 ώρες μετά τη χειρουργική επέμβαση ($p < 0.0001$). Η συχνότητα της βραδυκαρδίας και της υπότασης δε διέφερε μεταξύ των ομάδων ούτε το ποσοστό των ασθενών που

χρειάστηκε παρέμβαση γι' αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες. Από την άλλη πλευρά, τα περιστατικά εμφάνισης ταχυκαρδίας ($p=0.002$), υπέρτασης ($p=0.002$) και υποξαιμίας ($p=0.001$) ήταν σημαντικά χαμηλότερα στην ομάδα που έλαβε δεξμεδετομιδίνη.

Όμως, και σε έρευνα που σαν μελετώμενο πληθυσμό είχε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε καρδιοχειρουργική επέμβαση, φάνηκε ότι η περιεγχειρητική χρήση της δεξμεδετομιδίνης είχε ως αποτέλεσμα την μείωση της εκδήλωσης παραληρήματος μετεγχειρητικά. Χαρακτηριστικά παραδείγματα είναι η αναδρομική μελέτη κοόρτης των Ji et al (137), οι οποίοι συμπεριέλαβαν σε αυτήν 1134 ασθενείς, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε καρδιοχειρουργική επέμβαση από τον Ιανουάριο του 2006 έως τον Δεκέμβριο του 2011 σε ένα Πανεπιστημιακό Ιατρικό Κέντρο. 568 ασθενείς έλαβαν δεξμεδετομιδίνη περιεγχειρητικά ($0,24-0,6 \text{ mcg/kg/h}$) ακριβώς μετά την ολοκλήρωση του bypass και συνεχίστηκε για λιγότερο από 24 ώρες, ενώ οι 566 δεν έλαβαν. Οι παραπάνω ασθενείς έλαβαν γενική αναισθησία με μιδαζολάμη, προποφόλη/ετομιδάτη, φαιντανύλη/σουφεντανίλη, λιδοκαΐνη και ροκουρόνιο. Διαπιστώθηκε ότι οι ασθενείς που έλαβαν δεξμεδετομιδίνη εμφάνισαν παραληρηματικές ψευδαισθήσεις σε ποσοστό 37%, ενώ εκείνοι που δεν έλαβαν εμφάνισαν παραληρηματικές ψευδαισθήσεις σε ποσοστό 75%, με $p=0.003$. Η διεγχειρητική χορήγηση δεξμεδετομιδίνης σχετίστηκε με μείωση των περιστατικών που εμφάνισαν σήψη αλλά και οποιασδήποτε άλλης επιπλοκής.

Στην αναδρομική μελέτη των Cheng et al (138), διερευνήθηκε η επίδραση της περιεγχειρητικής χρήσης της δεξμεδετομιδίνης στους ηλικιωμένους ασθενείς, που υποβλήθηκαν σε καρδιοχειρουργική επέμβαση, σε ένα νοσοκομείο τριτοβάθμιας φροντίδας. Συνολικά 505 ασθενείς, ηλικίας 65 ετών και άνω, που υποβλήθηκαν σε αορτοστεφανιαία παράκαμψη (CABG) ή αντικατάσταση/πλαστική βαλβίδας, χωρίστηκαν σε δύο ομάδες. Η μία ομάδα, που αποτελούνταν από 283 ασθενείς, έλαβε δεξμεδετομιδίνη ($0,24-0,6 \text{ mcg/kg/h}$) μετά την ολοκλήρωση της επέμβασης, έως και 24 ώρες μετεγχειρητικά στη ΜΕΘ, ενώ η άλλη ομάδα δεν έλαβε δεξμεδετομιδίνη. Η ομάδα ασθενών που είχε λάβει δεξμεδετομιδίνη εμφάνισε παραλήρημα σε ποσοστό 7,21% έναντι του 10,95% της ομάδας που δεν έλαβε τη συγκεκριμένη ουσία, με $p=0.146$. Το παραλήρημα ορίστηκε ως η παρουσία ψευδαισθήσεων και σύγχυσης κατά τη διάρκεια παραμονής στο νοσοκομείο, και με συγκριτικά σύντομη διάρκεια. Βέβαια, πρέπει να σημειωθεί ότι οι δύο τελευταίες μελέτες δε μπορούν να θεωρηθούν πολύ αξιόπιστες, καθώς δε χρησιμοποιείται κάποια κλίμακα ευρέως αποδεκτή και εξειδικευμένη για την αξιολόγηση του παραληρήματος από τους ερευνητές. Μεταξύ των δύο ομάδων, δεν παρατηρήθηκαν διαφορές στις μετεγχειρητικές επιπλοκές όπως κώμα

($p=0.375$), καρδιακή ανακοπή ($p=0.858$), νεφρική ανεπάρκεια ($p=0.523$), σηψαιμία ($p=0.808$), χρόνος αερισμού και θνησιμότητας εντός 1 έτους ($p=0.700$).

2.4.2 Δεξμεδετομιδίνη vs Μιδαζολάμη

Πίνακας 6: Δεξμεδετομιδίνη vs Μιδαζολάμη

Μελέτη	Riker et al (2009)	Allam (2016)
Είδος Μελέτης	προοπτική, διπλά τυφλή τυχαιοποιημένη μελέτη	προοπτική διπλά τυφλή μελέτη
N	375	200
Ηλικία	>18 χρ.	>18 χρ.
Κλίμακα Αξιολόγησης	CAM - ICU	RASS
Παρέμβαση	Χορήγηση δεξμεδετομιδίνης (0,2-1,4 $\mu\text{g/kg/h}$) ή μιδαζολάμης (0,02-0,1 $\mu\text{g/kg/h}$) για την επίτευξη ελαφράς καταστολής έως και την ημέρα αποσωλήνωσης ή έως 30 ημέρες.	Χορήγηση μιδαζολάμης (0.05-0.1 mg/kg/h) ή δεξμεδετομιδίνης (0.2-0.7 mg/kg/h) στους ασθενείς με οξεία υποξαιμία, υπέστησαν μη επεμβατικό αερισμό και βραχυχρόνια διασωλήνωση, με MYA (5 ημέρες)
Αποτελέσματα	Οι ασθενείς που έλαβαν δεξμεδετομιδίνη εμφάνισαν παραλήρημα σε μικρότερο ποσοστό. ($p<0,001$)	Λιγότερα περιστατικά παραληρήματος εμφανίστηκαν στους ασθενείς που λάβανε δεξμεδετομιδίνη. ($p=0,013$)

Το 2009 οι Riker et al (139), πραγματοποίησαν μια προοπτική, διπλά τυφλή τυχαιοποιημένη μελέτη, που διήρκεσε από τον Μάρτιο του 2005 έως τον Αύγουστο του 2007 σε 5 χώρες σε 375 ασθενείς της ΜΕΘ, ηλικίας άνω των 18 ετών, με αναμενόμενη χρήση μηχανικού αερισμού τουλάχιστον για 24 ώρες. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε δύο ομάδες, με αναλογία 2:1. Η πρώτη ομάδα έλαβε δεξμεδετομιδίνη και η δεύτερη μιδαζολάμη, εντός 96 ωρών μετά τη διασωλήνωση. Προαιρετικές δόσεις εφόδου των δύο φαρμάκων μπορούσαν να χορηγηθούν ανάλογα με την κρίση του ερευνητή, και συγκεκριμένα έως $1\mu\text{g/kg}$ δεξμεδετομιδίνη ή $0,05\text{mg/kg}$ μιδαζολάμη. Στη συνέχεια χορηγήθηκε στους ασθενείς της πρώτης ομάδας δεξμεδετομιδίνη με ροή $0,8\mu\text{g/kg/h}$ και στους ασθενείς της δεύτερης μιδαζολάμη με ροή $0,006\text{mg/kg/h}$ έως και την ημέρα της αποδιασωλήνωσης ή έως 30 ημέρες. Στους ασθενείς που δεν επιτυγχανόταν πλήρης καταστολή, η οποία ελεγχόταν με την κλίμακα RASS, μπορούσε να χορηγηθεί και bolus δόση της εκάστοτε φαρμακευτικής ουσίας, ενώ χορηγούνταν και φαιντανύλη ως αναλγητικό (με bolus δόσεις $0,5-1,0\mu\text{g/kg}$) ανάλογα με τις ανάγκες των ασθενών. Η εκδήλωση του παραληρήματος αξιολογήθηκε με τη βοήθεια της κλίμακας CAM-ICU. Διαπιστώθηκε ότι οι ασθενείς που

είχαν λάβει δεξμεδετομιδίνη εμφάνισαν σε μικρότερο ποσοστό παραλήρημα, συγκεκριμένα 54%, σε σύγκριση με αυτούς που έλαβαν μιδαζολάμη με ποσοστό 76,6%, με $p<0.001$). Παρατηρήθηκε μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης βραδυκαρδίας ($p<0.001$) στην ομάδα ασθενών που έλαβαν δεξμεδετομιδίνη, ενώ σημειώθηκε μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης ταχυκαρδίας ($p<0.001$) αλλά και υπέρτασης ($p=0.02$) στην ομάδα που έλαβε μιδαζολάμη. Η συχνότητα εμφάνισης λοιμώξεων που εμφανίστηκαν κατά την διάρκεια της διπλά τυφλής μελέτης ήταν μικρότερη στην ομάδα που έλαβε δεξμεδετομιδίνη ($p=0.02$), ενώ υπεργλυκαιμία εμφανίστηκε σε μεγαλύτερο ποσοστό στην ομάδα δεξμεδετομιδίνης .

Σε παρόμοια αποτελέσματα οδηγήθηκε και ο Allam (140), στην προοπτική διπλά τυφλή μελέτη του που δημοσιεύτηκε το 2016. Ο πληθυσμός μελέτης του ήταν 200 ασθενείς, ηλικίας άνω των 18 ετών, οι οποίοι τυχαιοποιήθηκαν σε δύο ομάδες, εκ των οποίων η μία έλαβε μιδαζολάμη (με ροή 0,05-0,1 mg/kg/h) και η άλλη δεξμεδετομιδίνη (με ροή 0,2-0,7 mg/kg/h). Πριν την έναρξη της συνεχόμενης έγχυσης των συγκεκριμένων ουσιών χορηγήθηκε και στις δύο ομάδες μια δόση εφόδου, που αντιστοιχούσε σε 0,05mg/kg μιδαζολάμης στην μια ομάδα, και 1mg/kg δεξμεδετομιδίνη στην άλλη ομάδα. Η έρευνα συμπεριέλαβε όλους τους ασθενείς που μετέβησαν στο Ειδικό Νοσοκομείο Βασιλιά Αμπντουλάζι, Τάιφ, με οξεία υποξαιμία ($SpO_2 < 80\%$) και υπέστησαν μη επεμβατικό αερισμό και βραχυχρόνια διασωλήνωση και μηχανικό αερισμό, για 5 ημέρες σε χρονική διάρκεια από τον Μάιο του 2011 έως τον Δεκέμβρη του 2013. Οι ασθενείς που λάβανε μιδαζολάμη εμφάνισαν παραλήρημα σε ποσοστό 83,6% ενώ οι ασθενείς που λάβανε δεξμεδετομιδίνη εμφάνισαν παραλήρημα σε ποσοστό 48,15%, με $p=0.013$. Η συγκεκριμένη έρευνα όρισε ως παραλήρημα ένα σκορ στην κλίμακα RASS από +1 και πάνω, γι' αυτό το λόγο δεν μπορεί να θεωρηθεί αξιόπιστη, από την στιγμή που δεν αξιολογεί το παραλήρημα με κάποια εξειδικευμένη κλίμακα. Μεγαλύτερος αριθμός ασθενών, από την ομάδα που έλαβε δεξμεδετομιδίνη, εμφάνισε βραδυκαρδία ($p=0.001$) αλλά και υπόταση ($p=0.002$), σε σύγκριση με την ομάδα ασθενών που έλαβε μιδαζολάμη. Διαπιστώθηκε σημαντική μείωση του παρατεταμένου αερισμού ($p=0.011$) αλλά και του αριθμού των ασθενών που εμφάνισε πνευμονία σχετιζόμενη με τον αναπνευστήρα ($p=0.021$) στην ομάδα που έλαβε δεξμεδετομιδίνη. Ίδια αποτελέσματα βρέθηκαν όσον αφορά την θνησιμότητα, και συγκεκριμένα του θανάτου λόγω πνευμονίας σχετιζόμενης με τον αναπνευστήρα. Μεγαλύτερο ήταν το ποσοστό των ασθενών που απεβίωσαν από την ομάδα που έλαβε μιδαζολάμη απ' ότι από την ομάδα που έλαβε δεξμεδετομιδίνη. Σύμφωνα με τον Allam, αυτό μπορεί να αποδοθεί στην δυνατότητα να διατηρείται η επαφή με τον ασθενή ακόμη

κατά την διάρκεια της καταστολής, να ενθαρρύνεται να βήξει, και να ανταποκριθεί στις οδηγίες του φυσιοθεραπευτή, αλλά και να του προσφερθεί ψυχολογική στήριξη ώστε να απογαλακτιστεί πιο γρήγορα από τη μηχανική υποστήριξη αναπνοής.

2.4.3 Δεξμεδετομιδίνη vs Προποφόλη vs Μιδαζολάμη

Πίνακας 7: Δεξμεδετομιδίνη vs Προποφόλη vs Μιδαζολάμη

Μελέτη	Maldonado et al (2009)
Είδος Μελέτης	προοπτική τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη
N	90
Ηλικία	18-90 χρ.
Κλίμακα Αξιολόγησης	DSM-IV
Παρέμβαση	Διαχωρισμός ασθενών που θα υποβάλλονταν σε καρδιοχειρουργική επέμβαση σε 3 ομάδες. Η πρώτη ομάδα έλαβε δεξμεδετομιδίνη (0,4 μg/kg/h, η δεύτερη ομάδα προποφόλη (25-50 μg/kg/min) και η τρίτη μιδαζολάμη (0,5-2 mg/h).
Αποτελέσματα	Η μετεγχειρητική καταστολή με δεξμεδετομιδίνη συνδέεται με χαμηλότερα ποσοστά μετεγχειρητικού παραληρήματος. ($p < 0,001$)

Το 2009 οι Maldonado et al (141), δημοσίευσαν μια προοπτική τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη, στόχος της οποίας ήταν να ανακαλύψουν ποια ουσία, ανάμεσα στη δεξμεδετομιδίνη, την μιδαζολάμη και την προποφόλη, βοηθά στην μείωση της εμφάνισης του παραληρήματος μετά από μία καρδιοχειρουργική επέμβαση, και συγκεκριμένα επέμβαση αντικατάστασης βαλβίδας. Στη μελέτη συμπεριλήφθηκαν 90 ασθενείς, ηλικίας 18-90 ετών, που πληρούσαν τα κριτήρια ένταξης και έγιναν δεκτοί σε ένα μεγάλο ιατρικό κέντρο τριτοβάθμιας φροντίδας, εξειδικευμένο για τέτοιες επεμβάσεις. Η αναισθησία για τη χειρουργική επέμβαση ήταν προκαθορισμένη για τους ασθενείς και των τριών ομάδων. Όλοι έλαβαν φαιντανύλη, μιδαζολάμη, ροκουρόνιο. Η πρώτη ομάδα έλαβε δεξμεδετομιδίνη με ροή 0,4μg/kg/h, η δεύτερη προποφόλη με ροή 25-50μg/kg/min και η τρίτη μιδαζολάμη με ροή 0,5-2mg/h. Η παρουσία του μετεγχειρητικού παραληρήματος καθορίστηκε από έναν νευροψυχίατρο, χρησιμοποιώντας τα διαγνωστικά κριτήρια DSM-IV. Το παραλήρημα εμφανίστηκε σε ποσοστό 3% των ασθενών της 1^{ης} ομάδας, 50% των ασθενών της 2^{ης} ομάδας και 50% των ασθενών της 3^{ης} ομάδας, με $p < 0.001$.

2.4.4 Δεξμεδετομιδίνη vs Προποφόλη

Πίνακας 8: Δεξμεδετομιδίνη vs Προποφόλη

Μελέτη	Wanat et al (2014)	Djaiani et al (2016)
Είδος Μελέτης	αναδρομική μελέτη κοόρτης	προοπτική, τυφλή, τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή
N	352	183
Ηλικία	>63 χρ.	>60 χρ.
Κλίμακα Αξιολόγησης	CAM-ICU	CAM-ICU
Παρέμβαση	Χορήγηση δεξμεδετομιδίνης ή προποφόλης σε συνεχή έγχυση για μικρό χρονικό διάστημα μετά την καρδιοχειρουργική επέμβαση που υπέστησαν.	Χορήγηση δεξμεδετομιδίνης (0,4 μg/kg bolus, και εν συνεχεία 0,2-0,07 μg/kg/h) ή προποφόλης (25 μg/kg/min) από την στιγμή της εισαγωγής στη ΜΕΘ έως και την 5η μετεγχειρητική μέρα.
Αποτελέσματα	Το ποσοστό εμφάνισης του παραληρήματος ήταν ίδιο και στις δύο ομάδες. (p=0,747)	Η δεξμεδετομιδίνη φαίνεται να μειώνει τα περιστατικά εμφάνισης του παραληρήματος, καθυστερεί την έναρξη και μειώνει την διάρκειά του. (p=0,028)

Στην αναδρομική μελέτη κοόρτης των Wanat et al (142), συγκρίθηκε η αποτελεσματικότητα καταστολής με δεξμεδετομιδίνη σε σύγκριση με προποφόλη, σε μηχανικά αεριζόμενους ασθενείς μετά από καρδιοχειρουργική επέμβαση. Η συλλογή δεδομένων διήρκησε από Ιανουάριο έως Ιούνιο 2011, και συμπεριέλαβε 352 ηλικιωμένους ασθενείς της ΜΕΘ, άνω των 63 ετών, του νοσοκομείου του Χιούστον, που είχαν υποβληθεί σε καρδιοχειρουργική επέμβαση. Από αυτούς οι 33 έλαβαν δεξμεδετομιδίνη και οι 319 προποφόλη. Η κλίμακα RASS είχε συμπληρωθεί για όλους τους ασθενείς, ενώ η CAM-ICU στο 79% των ασθενών που είχαν λάβει δεξμεδετομιδίνη και στο 84% αυτών που έλαβαν προποφόλη. Τα ποσοστά εμφάνισης παραληρήματος ήταν παρόμοια, 9,09% της ομάδας που είχε λάβει δεξμεδετομιδίνη έναντι του 7,52% που έλαβε προποφόλη, $p=0.747$. Οι ασθενείς που έλαβαν δεξμεδετομιδίνη είχαν στατιστικά σημαντική μείωση του χρόνου του μηχανικού αερισμού σε σχέση με αυτούς που έλαβαν προποφόλη ($p=0.042$).

Τέλος, το 2016 οι Djaiani et al (143), πραγματοποίησαν μια προοπτική, τυφλή, τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή σε 183 ασθενείς, ηλικίας άνω των 60 ετών, με στόχο να βρουν απάντηση στο ίδιο ερώτημα. Η συλλογή των δεδομένων διήρκησε από τον Αύγουστο 2011 έως Ιούλιο 2014. Την στιγμή που οι ασθενείς έκαναν εισαγωγή στην ΜΕΘ, έλαβαν είτε bolus δεξμεδετομιδίνη 0,4 μg/kg ακολουθούμενη από συνεχόμενη ροή 0,2-0,7 μg/kg/h έως και 24 ώρες, είτε προποφόλη με ροή 25-50 μg/kg/min έως την ώρα αποδιασωλήνωσης,

ανάλογα σε ποια ομάδα είχαν τυχαιοποιηθεί. Το επίπεδο καταστολής αξιολογήθηκε με την κλίμακα SAS (Sedation Agitation Scale). Οι δόσεις ροής των δύο ουσιών τιτλοποιήθηκε στον εκάστοτε ασθενή, ώστε να επιτευχθεί ελαφρά καταστολή με σκορ 4 στην κλίμακα SAS. Και οι δύο ομάδες ασθενών έλαβαν συνδυασμό οπιοειδών και μη, για τον έλεγχο του μετεγχειρητικού πόνου. Η εκτίμηση του παραληρήματος πραγματοποιήθηκε με την βοήθεια της κλίμακας CAM-ICU. Το ποσοστό των ασθενών που έλαβαν δεξμεδετομιδίνη και εμφάνισαν παραλήρημα ήταν 17,5% έναντι του 31,5% που είχε λάβει προποφόλη ($p=0.028$), ενώ ακόμα παρατηρήθηκε ότι η καταστολή με τη βοήθεια της δεξμεδετομιδίνης είχε ως αποτέλεσμα καθυστερημένη έναρξη ($p=0.027$) του μετεγχειρητικού παραληρήματος αλλά και συντομότερη διάρκεια ($p=0.04$). Η συνολική επίπτωση των σημαντικών αρνητικών επιπτώσεων, όπως η ανάγκη για χρήση ινóτροπων/αγγειοσυσταλτικών και η διάρκεια νοσηλείας ήταν παρόμοιες μεταξύ των δύο ομάδων.

2.4.5 Βενζοδιαζεπίνες vs Οπιοειδή

Πίνακας 9: Βενζοδιαζεπίνες vs Οπιοειδή

Μελέτη	Pandhari-pande et al (2008)	Agarwal et al (2013)
Είδος Μελέτης	Προοπτική μελέτη	Προοπτική μελέτη
N	97	82
Ηλικία	>18 χρ.	>18 χρ.
Κλίμακα Αξιολόγησης	CAM-ICU	CAM-ICU & ICDSC
Παρέμβαση	Πραγματοποιήθηκε έλεγχος της αποτελεσματικότητας βενζοδιαζεπινών και οπιοειδών στην πρόληψη εμφάνισης παραληρήματος.	Έλεγχος εμφάνισης παραληρήματος μεταξύ των εγκαυματιών ασθενών που λάβανε είτε βενζοδιαζεπίνες (μιδαζολάμη, λοραζεπάμη ή διαζεπάμη), είτε οπιοειδή (μορφίνη ή φαιντανύλη), είτε μεθαδόνη.
Αποτελέσματα	Η μιδαζολάμη αύξησε το ποσοστό εμφάνισης παραληρήματος ($p=0,002$). Η φαιντανύλη συνδέθηκε με αύξηση του παραληρήματος στην χερ/κή ΜΕΘ ($p=0,007$) όχι όμως στη ΜΕΘ πολυτραυματία ($p=0,936$). Η μορφίνη μείωσε την εμφάνιση παραληρήματος ($p=0,024$).	Η χορήγηση οπιοειδών και μεθαδόνης μείωσε τον κίνδυνο εμφάνισης παραληρήματος σε σύγκριση με τις βενζοδιαζεπίνες ($p=0,02$). Οι ασθενείς που έλαβαν μιδαζολάμη εμφάνισαν παραλήρημα σε μεγάλο ποσοστό ($p<0,001$).

Οι Pandharipande et al (68), το 2008 δημοσίευσαν την έρευνά τους με θέμα την πρόληψη και τους παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση του παραληρήματος σε ασθενείς της ΜΕΘ. 97 ασθενείς, μεγαλύτεροι των 18 ετών, που αναμενόταν να χρειαστούν μηχανική υποστήριξη αναπνοής για χρονικό διάστημα μεγαλύτερο των 24 ωρών, συμπεριλήφθηκαν στην έρευνα. Το επίπεδο καταστολής υπολογίστηκε με τη βοήθεια της κλίμακας RASS, ενώ η εμφάνιση παραληρήματος με τη βοήθεια της κλίμακας CAM-ICU, πάντα σε συνδυασμό με την κλίμακα RASS. Πολλαπλές αναλύσεις κατέδειξαν ότι οι ασθενείς που έλαβαν μιδαζολάμη, εμφάνισαν παραλήρημα σε μεγαλύτερο ποσοστό ($p=0.002$). Ακόμη, η έκθεση σε οπιοειδή κατέδειξε ένα ασαφές αποτέλεσμα, καθώς η λήψη φαιτανύλης συνδέθηκε με αύξηση των περιστατικών του παραληρήματος στη χειρουργική ΜΕΘ ($p=0.007$), όχι όμως στη ΜΕΘ πολυτραυματία ($p=0.936$), ενώ η έκθεση στη μορφίνη συσχετίστηκε με χαμηλότερο κίνδυνο παραληρήματος ($p=0.024$).

Οι Agarwal et al (144), πραγματοποίησαν έρευνα για να διαπιστώσουν ποιες ουσίες συμβάλλουν στην πρόληψη του παραληρήματος σε εγκαυματίες ασθενείς στο περιβάλλον της ΜΕΘ. Στη μελέτη συμπεριλήφθηκαν 82 εγκαυματίες ασθενείς, μηχανικά αεριζόμενους, ηλικίας μεγαλύτερης των 18 ετών. Η αξιολόγηση του παραληρήματος έγινε με τη βοήθεια της κλίμακας CAM-ICU. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι οι ασθενείς που είχαν λάβει μιδαζολάμη εμφάνισαν παραλήρημα σε μεγάλο ποσοστό ($p<0.001$), ενώ η έκθεση σε ενδοφλέβια οπιοειδή και μεθαδόνη ($p=0.02$) συσχετίστηκαν με χαμηλότερο κίνδυνο εκδήλωσής του.

2.4.6 Δεξμεδετομιδίνη vs Ρεμφεντανίλη

Πίνακας 10: Δεξμεδετομιδίνη vs Ρεμφεντανίλη

Μελέτη	Park et al (2014)
Είδος Μελέτης	τυχαιοποιημένη μελέτη
N	142
Ηλικία	19-90 χρ.
Κλίμακα Αξιολόγησης	CAM-ICU
Παρέμβαση	Χορήγηση δεξμεδετομιδίνης (0,2-0,8 $\mu\text{g/kg/h}$) ή ρεμφεντανίλης (1000-2500 $\mu\text{g/kg/h}$) στους ασθενείς από την στιγμή της εισόδου τους στην ΜΕΘ μετά την καρδιοχειρουργική επέμβαση στην οποία υποβλήθηκαν.
Αποτελέσματα	Η δεξμεδετομιδίνη ως μετεγχειρητικό κατασταλακτικό οδηγεί σε μικρότερο ποσοστό εμφάνισης παραληρήματος μετά από καρδιοχειρουργική επέμβαση. ($p<0,05$)

Οι Park et al (145), πραγματοποίησαν μία τυχαιοποιημένη μελέτη με στόχο να συγκρίνουν τη δεξμεδετομιδίνη και τη ρεμφεντανίλη, όσον αφορά τα νευροχημικά, αιμοδυναμικά και ηρεμιστικά χαρακτηριστικά τους σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε καρδιοχειρουργική επέμβαση. Για την έρευνα επιλέχθηκαν 142 ασθενείς, ηλικίας μεταξύ 19-90 ετών, που υποβλήθηκαν σε επέμβαση καρδιοπνευμονικής παράκαμψης (bypass) μεταξύ Απριλίου 2012 και Μαρτίου 2013, οι οποίοι τυχαιοποιήθηκαν σε δύο ομάδες. Η 1^η ομάδα έλαβε δεξμεδετομιδίνη με ροή 0,2-0,8μg/kg/h, και η 2^η ομάδα έλαβε ρεμφεντανίλη με ροή 1,000-2,500μg/h. Το επίπεδο καταστολή αξιολογήθηκε με την κλίμακα Ramsay Sedation Scale, ενώ το παραλήρημα με την CAM-ICU. Η εμφάνιση του παραληρήματος ήταν σημαντικά μικρότερη στην ομάδα που έλαβε δεξμεδετομιδίνη, και συγκεκριμένα ποσοστό 8,96% έναντι του 22,67% της 2^{ης} ομάδας που έλαβε ρεμφεντανίλη, με $p < 0.05$. Δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στη διάρκεια της μηχανικής υποστήριξης αναπνοής, του χρόνου διαμονής στη ΜΕΘ και άλλων μετεγχειρητικών επιπλοκών μεταξύ των δύο ομάδων μελέτης ($p > 0.05$).

2.4.7 Δεξμεδετομιδίνη vs Μορφίνη

Πίνακας 11: Δεξμεδετομιδίνη vs Μορφίνη

Μελέτη	Shebabi et al (2009)
Είδος Μελέτης	τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή μελέτη
N	306
Ηλικία	>60 χρ.
Κλίμακα Αξιολόγησης	CAM-ICU
Παρέμβαση	Χορήγηση δεξμεδετομιδίνης (0,1-0,7 μg/kg/h) ή μορφίνης (10-70 μg/kg/h) στους ασθενείς που υπέστησαν καρδιοχειρουργική επέμβαση.
Αποτελέσματα	Η δεξμεδετομιδίνη μειώνει την διάρκεια αλλά όχι τα περιστατικά εμφάνισης παραληρήματος μετά από καρδιοχειρουργική επέμβαση σε σύγκριση με την μορφίνη. ($p=0,088$)

Οι Shebabi et al (146), θέλησαν να συγκρίνουν τη δεξμεδετομιδίνη με την μορφίνη στην πρόληψη του παραληρήματος, και πραγματοποίησαν μια τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή μελέτη διάρκειας από τον Αύγουστο 2004 έως τον Δεκέμβρη 2007. Ο πληθυσμός που μελετήθηκε ήταν 306 ασθενείς, ηλικίας μεγαλύτερης των 60 ετών, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε καρδιοχειρουργική επέμβαση (συμπεριλαμβανομένων της καρδιοπνευμονικής παράκαμψης, της βαλβιδικής αντικατάστασης ή και συνδυασμού των δύο επεμβάσεων), οι οποίοι τυχαιοποιήθηκαν σε δύο ομάδες. Και οι δύο ομάδες έλαβαν την ίδια περιεγχειρητική

αγωγή. Η 1^η ομάδα έλαβε δεξμεδετομιδίνη, με ροή 0,1-0,7μg/kg/h, ενώ η 2^η ομάδα έλαβε μορφίνη με ροή 10-70μg/kg/h. Η έναρξη της χορήγησης των δύο ουσιών πραγματοποιήθηκε εντός μίας ώρας από την εισαγωγή στη ΜΕΘ. Το επίπεδο καταστολής αξιολογήθηκε με την κλίμακα Motor Activity Assessment Method (MASS) με στόχο ένα σκορ 2-4, ενώ το παραλήρημα αξιολογήθηκε με την κλίμακα CAM-ICU. Τα αποτελέσματα της αξιολόγησης των ασθενών έδειξαν ότι η δεξμεδετομιδίνη μειώνει την διάρκεια ($p=0.001$), αλλά όχι τα περιστατικά εμφάνισης του παραληρήματος μετά από καρδιοχειρουργική επέμβαση σε σύγκριση με τη μορφίνη. Συγκεκριμένα, το ποσοστό εμφάνισης παραληρήματος στην 1^η ομάδα ήταν 8,6% έναντι του 15% της 2^{ης} ομάδας, με $p=0.088$, μία μη σημαντική στατιστικά διαφορά. Η σημαντικότερη παρατηρούμενη διαφορά ήταν η μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης βραδυκαρδίας στην ομάδα που έλαβε δεξμεδετομιδίνη ($p=0.006$), και η μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης υπότασης στην ομάδα που έλαβε μορφίνη ($p=0.006$).

2.4.8 Δεξμεδετομιδίνη vs Λοραζεπάμη

Πίνακας 12: Δεξμεδετομιδίνη vs Λοραζεπάμη

Μελέτη	Pandharipande et al (2007)	Pandharipande et al (2010)
Είδος Μελέτης	τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή μελέτη	Προοπτική μελέτη
N	103	104
Ηλικία	>18 χρ.	>18 χρ.
Κλίμακα Αξιολόγησης	CAM-ICU	CAM-ICU
Παρέμβαση	Οι ασθενείς της έρευνας (όλοι διασωληνωμένοι) τυχαιοποιήθηκαν σε δύο ομάδες. Η μια έλαβε δεξμεδετομιδίνη (max δόση 1,5 μg/kg/h) και η άλλη λοραζεπάμη (max δόση 10mg/h). Η έγχυση των δύο μελετώμενων κατασταλτικών συνεχίστηκε μέχρι την αποσωλήνωση ή έως 120h.	Οι ασθενείς του κάθε γκρουπ (με σήψη ή χωρίς) τυχαιοποιήθηκαν σε δύο ομάδες. Στην μία χορηγήθηκε καταστολή με βάση την δεξμεδετομιδίνη (max δόση 1,5 μg/kg/h) και στην άλλη καταστολή με βάση την λοραζεπάμη (max δόση 10 mg/h) για πέντε ημέρες και παρακολούθηση για 12 ημέρες.
Αποτελέσματα	Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις δύο ομάδες ούτε όσον αφορά τον αριθμό περιστατικών παραληρήματος ($p=0,71$), ούτε όσον αφορά τον αριθμό ημερών ελεύθερων παραληρήματος ($p=0,09$).	Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο ουσιών ούτε μεταξύ των σηπτικών ασθενών ($p=0,06$), ούτε μεταξύ των μη σηπτικών ασθενών ($p=0,8$), όσον αφορά την εμφάνιση παραληρήματος

Οι Pandharipande et al (147), σύγκριναν τη δεξμεδετομιδίνη και τη λοραζεπάμη όσον αφορά την επίδραση της καταστολής της κάθε ουσίας στη διάρκεια του παραληρήματος και του κώματος σε μηχανικά αεριζόμενους ασθενείς, με οξεία δυσλειτουργία εγκεφάλου. Πρόκειται για μια τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή μελέτη, που συμπεριέλαβε 103 ενήλικες ασθενείς, από δύο νοσοκομεία τριτοβάθμιας φροντίδας, σε διάστημα από Αύγουστο 2004 έως τον Απρίλιο 2006. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε δύο ομάδες, εκ των οποίων στην 1^η χορηγήθηκε δεξμεδετομιδίνη (με συνεχή έγχυση με ροή 0,15-1,5μg/kg/h) και στη 2^η λοραζεπάμη (με συνεχή έγχυση με ροή 1-10 mg/h). Η τιτλοποίηση του φαρμάκου ανατέθηκε στο νοσηλευτικό προσωπικό, ανάλογα με το επίπεδο καταστολής, που αξιολογούσαν με την κλίμακα RASS, ενώ παράλληλα αξιολογούσαν δύο φορές την ημέρα την εκδήλωση παραληρήματος με τη βοήθεια της κλίμακας CAM-ICU. Η συγκεκριμένη έρευνα έδειξε ότι τα περιστατικά παραληρήματος ήταν ίδια σε αριθμό μεταξύ των δύο ομάδων, και συγκεκριμένα στην 1^η ομάδα παραλήρημα εμφανίστηκε σε ποσοστό 79% και στη 2^η 82% ($p=0,71$). Ομοίως, δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις δύο ομάδες σχετικά με τις ημέρες ελεύθερες παραληρήματος (μέσος όρος ημερών 9 στην 1^η ομάδα και 7 στη 2^η, $p=0.09$). Οι ασθενείς στις δύο συγκρινόμενες ομάδες είχαν παρόμοιες μετρήσεις στην πίεση του αίματος και στην χρήση αγγειοδραστικών φαρμάκων κατά την διάρκεια της μελέτης. Οι ασθενείς στην ομάδα της δεξμεδετομιδίνης είχαν υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης φλεβοκομβικής ταχυκαρδίας από τους ασθενείς που λάβανε λοραζεπάμη. Δεν υπήρξαν στατιστικές διαφορές στις εργαστηριακές τιμές της τροπονίνης, της χολερυθρίνης ορού, τρανσαμινάσης πυροσταφυλικού, κορτιζόλης, τεστοστερόνης και προλακτίνης οποιαδήποτε στιγμή κατά τη διάρκεια της μελέτης ($p>0.3$).

Τρία χρόνια αργότερα, οι Pandharipande et al (148) αξιοποιώντας την προκαθορισμένη ανάλυση υποομάδων της προαναφερόμενης τυχαιοποιημένης, διπλά τυφλής μελέτης, δημοσίευσαν μια μελέτη στην οποία διερευνούσαν την αποτελεσματικότητα της δεξμεδετομιδίνης σε σύγκριση με τη λοραζεπάμη, σε ασθενείς με ή χωρίς σήψη. Οι σηπτικοί ασθενείς που λάβανε δεξμεδετομιδίνη εμφάνισαν 3,2 περισσότερες ημέρες ελεύθερες κώματος/παραληρήματος και 1,5 περισσότερες ημέρες ελεύθερες παραληρήματος σε σύγκριση με τους σηπτικούς ασθενείς που λάβανε λοραζεπάμη ($p=0.06$), ένα αποτέλεσμα που δεν είναι στατιστικά σημαντικό. Τα ευεργετικά αποτελέσματα της δεξμεδετομιδίνης δεν ήταν τόσο εμφανή στους μη σηπτικούς ασθενείς ($p=0.8$). Παρολαυτά, η καταστολή με δεξμεδετομιδίνη, συγκρινόμενη με τη λοραζεπάμη, μείωσε τον ημερήσιο κίνδυνο εκδήλωσης παραληρήματος και στις δύο ομάδες ασθενών. Δεν παρατηρήθηκαν διαφορές

μεταξύ των ομάδων ασθενών, όσον αφορά την υπόταση, την χρήση αντιυπερτασικών φαρμάκων ($p=0.004$) και καρδιακών αρρυθμιών. Παράλληλα δεν υπήρξαν διαφορές στις καρδιακές, ηπατικές, νεφρικές παραμέτρους μεταξύ των ομάδων δεξμεδετομιδίνης και λοραζεπάμης ($p>0.10$).

2.4.9 Ρεμιφεντανίλη vs Φαιντανύλη

Πίνακας 13: Ρεμιφεντανίλη vs Φαιντανύλη

Μελέτη	Spies et al (2011)	Liu et al (2017)
Είδος Μελέτης	προοπτική, τυχαιοποιημένη, τριπλά τυφλή μελέτη	τυχαιοποιημένη μελέτη
N	60	105
Ηλικία	>18 χρ.	18-85 χρ.
Κλίμακα Αξιολόγησης	CAM-ICU	CAM-ICU
Παρέμβαση	Χορήγηση ρεμιφεντανίλης (δόση 0,1-0,4 $\mu\text{g/kg}$ του ιδανικού ΣΒ/min) στην πρώτη ομάδα και φαιντανύλης (με δόση 0,02-0,08 $\mu\text{g/kg}$ του ιδανικού ΣΒ/min) στην δεύτερη ομάδα.	Χορήγηση ρεμιφεντανίλης (δόση 1 $\mu\text{g/kg/h}$) στην 1η ομάδα, φαιντανύλης (δόση 1 $\mu\text{g/kg/h}$) στην 2η ομάδα και placebo στην 3η.
Αποτελέσματα	Δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική σχέση όσον αφορά την εμφάνιση παραληρήματος μεταξύ των δύο ομάδων ($p=0,57$).	Η ρεμιφεντανίλη προλαμβάνει το παραλήρημα ($p=0,007$) συγκρινόμενη με placebo. Σε σύγκριση με την φαιντανύλη φαίνεται επίσης να πλεονεκτεί ($p=0,011$).

Το 2011 δημοσιεύτηκε η προοπτική, τυχαιοποιημένη, τριπλά τυφλή μελέτη των Spies et al (149), οι οποίοι συμπεριέλαβαν σε αυτήν ενήλικους ασθενείς της ΜΕΘ, που χρειάζονταν μηχανική υποστήριξη αναπνοής για περισσότερες από 24 ώρες. Στόχος τους ήταν να συγκρίνουν τη ρεμιφεντανίλη και τη φαιντανύλη, όσον αφορά στην αναλγητική τους ικανότητα. Ένα από τα δευτερεύοντα ερωτήματα που ερευνήθηκαν ήταν η αποτελεσματικότητά τους όσον αφορά την πρόληψη του παραληρήματος. Το σύνολο των ασθενών ήταν 60, οι οποίοι τυχαιοποιήθηκαν σε δύο ομάδες, εκ των οποίων η 1^η έλαβε ρεμιφεντανίλη (σε συνεχή έγχυση με ροή 0,1-0,4 $\mu\text{g/kg}$ ιδανικού σωματικού βάρους/min) και η 2^η φαιντανύλη (σε συνεχή έγχυση με ροή 0,02-0,08 $\mu\text{g/kg}$ ιδανικού σωματικού βάρους/min). Και οι δύο ομάδες λάβανε για καταστολή προποφόλη (με μέγιστη δόση 4mg/kg ιδανικού σωματικού βάρους/h) και εφόσον θεωρήθηκε αναγκαίο μιδαζολάμη (με δόση 0,01-0,18mg/kg ιδανικού σωματικού βάρους/h). Η καταστολή αξιολογήθηκε με την

κλίμακα RASS, με στόχο ένα σκορ 0 έως -1, ενώ η διάγνωση του παραληρήματος τέθηκε με τη βοήθεια της κλίμακας CAM-ICU. Μεταξύ των δύο ουσιών δε φάνηκε να υπάρχει στατιστικά σημαντική σχέση όσον αφορά την εμφάνιση παραληρήματος. Για την ακρίβεια, στην 1^η ομάδα 29% των ασθενών εμφάνισε παραλήρημα, σε σύγκριση με το 22% των ασθενών της 2^{ης} ομάδας, με $p=0.57$. Παράλληλα, δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων, όσον αφορά τις παρενέργειες, όπως πνευμονία σχετιζόμενη με τον αναπνευστήρα, νεφρική ανεπάρκεια, μόλυνση τραύματος, έμετοι ($p>0.7$).

Οι Liu et al (150), διερεύνησαν την επίδραση της υποστηριζόμενης από αναλγησία καταστολής με μιδαζολάμη στην εμφάνιση του παραληρήματος. Η έρευνά τους διήρκησε από Σεπτέμβριο 2014 έως Ιανουάριο 2015 στο Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο του Πεκίνου. 105 ασθενείς, ηλικίας 18 έως 85 ετών, τυχαιοποιήθηκαν σε 3 ομάδες των 35 ατόμων. Στην 1^η ομάδα χορηγήθηκε ρεμιφεντανίλη (με δόση 1μg/kg/h), στην 2^η ομάδα φαιντανύλη (με δόση 1μg/kg/h) και στην 3^η εικονικό φάρμακο. Και οι τρεις ομάδες έλαβαν μιδαζολάμη (με δόση εφόδου 0,05mg/kg, και στη συνέχεια συνεχή έγχυση με ροή 0,02-0,1 mg/kg/h). Διαπιστώθηκαν σημαντικές διαφορές στη συχνότητα εμφάνισης παραληρήματος, η οποία αξιολογήθηκε με την κλίμακα CAM-ICU, μεταξύ των τριών ομάδων. Συγκεκριμένα στην 1^η ομάδα 22,9% των ασθενών εμφάνισαν παραλήρημα, στη 2^η ομάδα 40% και στην ομάδα ελέγχου που έλαβε εικονικό φάρμακο 57,1%. Σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου, οι ασθενείς στην ομάδα που έλαβε ρεμιφεντανίλη είχαν σημαντικά χαμηλότερο ποσοστό παραληρήματος ($p=0.007$). Αν και το ποσοστό παραληρήματος στην ομάδα που έλαβε φαιντανύλη ήταν μικρότερο από αυτό της ομάδας ελέγχου, δεν ήταν στατιστικά σημαντικό. Αυτό συνέβαινε, επίσης, όταν η ομάδα που έλαβε ρεμιφεντανίλη συγκρίθηκε με αυτήν που έλαβε φαιντανύλη. Επομένως, συμπεράναν ότι σε σύγκριση με τη φαιντανύλη, η ρεμιφεντανίλη έχει ένα πλεονέκτημα στη μείωση του παραληρήματος ($p=0.011$). Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές στη διάρκεια του παραληρήματος μεταξύ των τριών ομάδων ($p=0.494$). Ωστόσο, οι ασθενείς που έλαβαν ρεμιφεντανίλη είχαν την τάση να έχουν μικρότερη διάρκεια παραληρήματος. Δεν παρατηρήθηκαν διαφορές στην εκδήλωση παρενεργειών, όπως η υπόταση, μεταξύ των τριών ομάδων ($p>0.07$).

2.4.10 Κεταμίνη vs Εικονικό φάρμακο

Πίνακας 14: Κεταμίνη vs Εικονικό φάρμακο

Μελέτη	Hudetz et al (2009)	Avidan et al (2017)
Είδος Μελέτης	προοπτική τυχαιοποιημένη μελέτη	διεθνής, πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή κλινική δοκιμή
N	58	672
Ηλικία	>55 χρ.	>60 χρ.
Κλίμακα Αξιολόγησης	ICDSC	CAM & CAM-ICU
Παρέμβαση	Χορήγηση κεταμίνης (0,5 mg/kg) ή φυσιολογικού ορού ενδοφλεβίως κατά την διάρκεια της αναισθησίας, σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε καρδιοχειρουργική επέμβαση.	Οι ασθενείς που θα υποβάλλονταν σε σοβαρή χειρουργική επέμβαση τυχαιοποιήθηκαν σε 3 ομάδες. Η 1η ομάδα έλαβε placebo (N/S 0,9%), η 2η 0,5 mg/kg κεταμίνη και η 3η 1 mg/kg κεταμίνη.
Αποτελέσματα	Η κεταμίνη μειώνει την εμφάνιση μετεγχειρητικού παραληρήματος. (p=0,01)	Δεν υπήρξε σημαντική διαφορά ανάμεσα στις 3 ομάδες όσον αφορά την εμφάνιση μετεγχειρητικού παραληρήματος. (p=0,92)

Οι Hudetz et al (151) στην προοπτική τυχαιοποιημένη μελέτη τους θέλησαν να διερευνήσουν εάν η κεταμίνη μειώνει την εμφάνιση παραληρήματος στους ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε καρδιοχειρουργική επέμβαση, και συγκεκριμένα σε bypass. Στην μελέτη πήραν μέρος 58 άντρες ασθενείς, ηλικίας 55 ετών και άνω, οι οποίοι τυχαιοποιήθηκαν σε 2 ομάδες. Η 1^η ήταν η ομάδα ελέγχου, που έλαβε εικονικό φάρμακο (normal saline 0,9%), ενώ η 2^η ήταν η ομάδα παρέμβασης, η οποία έλαβε ενδοφλέβια άπαξ δόση κεταμίνης (0,5 mg/kg) στην έναρξη της αναισθησίας. Και οι δύο ομάδες έλαβαν φαιντανύλη και ετομιδάτη. Το παραλήρημα αξιολογήθηκε με την κλίμακα Intensive Care Delirium Screening Checklist (ICDSC) πριν και μετά την επέμβαση. Τα περιστατικά του παραληρήματος ήταν λιγότερα στους ασθενείς που έλαβαν κεταμίνη (3%), έναντι αυτών που έλαβαν εικονικό φάρμακο (31%), p=0.01. Όσον αφορά τις παρενέργειες, δεν παρατηρήθηκε διαφορά στον καρδιακό ρυθμό και στην αρτηριακή πίεση μεταξύ των δύο ομάδων, αν και η μέση αρτηριακή πίεση (ΜΑΠ) ήταν μεγαλύτερη στην ομάδα που έλαβε κεταμίνη στο τέλος της χειρουργικής επέμβασης (p<0.05), και χαμηλότερη την πρώτη μετεγχειρητική ημέρα σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου (p<0.001).

Ομοίως, οι Avidan et al (152), διερεύνησαν την αποτελεσματικότητα της κεταμίνης στην πρόληψη του παραληρήματος, όταν αυτή χορηγείται διεγχειρητικά, σε ηλικιωμένους

ασθενείς που υποβάλλονται σε σοβαρή χειρουργική επέμβαση. Γι' αυτό τον σκοπό πραγματοποίησαν μία διεθνή, πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή κλινική δοκιμή, που διήρκησε από το Φεβρουάριο 2014 έως τον Ιούνιο 2016. Στην έρευνα συμπεριλήφθηκαν 672 ηλικιωμένοι ασθενείς άνω των 60 ετών, οι οποίοι τυχαιοποιήθηκαν σε τρεις ομάδες. Στην 1^η ομάδα χορηγήθηκε εικονικό φάρμακο (normal saline 0,9%), στη 2^η ομάδα κεταμίνη άπαξ δόση 0,5mg/kg και στην 3^η ομάδα κεταμίνη άπαξ δόση 1mg/kg, μετά την αναισθησία και πριν την έναρξη της χειρουργικής επέμβασης. Η αξιολόγηση του παραληρήματος έγινε με τις κλίμακες CAM και CAM-ICU. Οι ερευνητές διαπίστωσαν ότι δεν υπήρξε σημαντική διαφορά όσον αφορά την εμφάνιση μετεγχειρητικού παραληρήματος στους ασθενείς των τριών ομάδων ($p=0.92$). Επιπλέον, διαπίστωσαν ότι ο χρόνος έναρξης παραληρήματος, η διάρκεια και η σοβαρότητά του δε διέφεραν σημαντικά μεταξύ των τριών ομάδων. Παράλληλα, δεν παρατηρήθηκε αύξηση των συστηματικών ανεπιθύμητων ενεργειών, όπως καρδιαγγειακές, νεφρικές, μολυσματικές, γαστρεντερικές ή αιμορραγικές, ούτε διαφορές στην εμφάνιση ναυτίας ή εμέτων μεταξύ των δύο ομάδων ($p>0.4$). Διαφορά παρατηρήθηκε στην εμφάνιση ψευδαισθήσεων και εφιαλτών, που αυξήθηκαν στην ομάδα ασθενών που έλαβε κεταμίνη για τουλάχιστον 3 ημέρες από τη χειρουργική επέμβαση ($p=0.01$).

2.4.11 Ριβαστιγμίνη vs Εικονικό φάρμακο

Πίνακας 15: Ριβαστιγμίνη vs Εικονικό φάρμακο

Μελέτη	Gamberini et al (2009)
Είδος Μελέτης	τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή κλινική δοκιμή
N	113
Ηλικία	>65 χρ.
Κλίμακα Αξιολόγησης	CAM
Παρέμβαση	Χορήγηση στους ασθενείς που θα έκαναν κάποια καρδιοχειρουργική επέμβαση είτε placebo είτε 3 δόσεις ριβαστιγμίνης (1,5mg) την ημέρα, ξεκινώντας από το απόγευμα πριν το χειρουργείο έως και την 6η μετεγχειρητική μέρα.
Αποτελέσματα	Ίδια ποσοστά εμφάνισης παραληρήματος και στις 2 ομάδες. ($p=0,8$)

Η αποτελεσματικότητα της ριβαστιγμίνης στην πρόληψη του μετεγχειρητικού παραληρήματος σε ηλικιωμένους ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε καρδιοχειρουργική επέμβαση διερευνήθηκε από τους Gamberini et al (153), που πραγματοποίησαν μια τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή κλινική δοκιμή, η οποία διήρκησε από το Φεβρουάριο 2006 έως τον Ιούλιο 2007. Στην μελέτη συμμετείχαν 113 ηλικιωμένοι ασθενείς άνω των 65 ετών,

που υποβλήθηκαν σε bypass, οι οποίοι τυχαιοποιήθηκαν σε δύο ομάδες. Στους ασθενείς της 1^{ης} ομάδας χορηγήθηκε εικονικό φάρμακο, και της 2^{ης} ριβαστιγμίνη (1,5mg). Συνολικά δόθηκαν τρεις δόσεις καθημερινά, ξεκινώντας από το απόγευμα πριν το χειρουργείο έως και την 6^η μετεγχειρητική ημέρα. Για την διάγνωση του παραληρήματος χρησιμοποιήθηκε η κλίμακα CAM. Ο αριθμός των περιστατικών που εμφάνισαν παραλήρημα δε διέφερε μεταξύ των δύο ομάδων, συγκεκριμένα στην ομάδα που έλαβε εικονικό φάρμακο οι 18 από τους 56 εμφάνισαν παραλήρημα, ενώ στην ομάδα που έλαβε ριβαστιγμίνη οι 17 από τους 57 εμφάνισαν παραλήρημα, με $p=0.8$. Ακόμη, δεν διαπίστωσαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων, ούτε όσον αφορά τη διάρκεια, αλλά και τον χρόνο έναρξης του παραληρήματος, αλλά ούτε παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στην εμφάνιση ανεπιθύμητων παρενεργειών μεταξύ των δύο ομάδων ($p>0.5$).

2.4.12 Ramelteon vs Εικονικό φάρμακο

Πίνακας 16: Ramelteon vs Εικονικό φάρμακο

Μελέτη	Hatta et al (2014)
Είδος Μελέτης	πολυκεντρική, τυφλή, τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή
N	67
Ηλικία	65-89 χρ.
Κλίμακα Αξιολόγησης	DSM-IV
Παρέμβαση	Χορήγηση στους ασθενείς ramelteon (8 mg/d) ή placebo κάθε βράδυ για 7 συνεχόμενες ημέρες. Προϋπόθεση υπήρξε οι ασθενείς να είναι σε θέση να λάβουν αγωγή από του στόματος.
Αποτελέσματα	Το ramelteon συσχετίστηκε με μικρότερο κίνδυνο εμφάνισης παραληρήματος. ($p=0,003$)

Οι Hatta et al (154), εξέτασαν εάν το ramelteon, ένας αγωνιστής μελατονίνης, είναι αποτελεσματικός για την πρόληψη του παραληρήματος. Γι' αυτό τον σκοπό πραγματοποίησαν μια τυφλή, τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή σε ασθενείς ηλικίας 65-89 ετών, που εισήχθησαν πρόσφατα λόγω σοβαρών ιατρικών προβλημάτων και ήταν σε θέση να λάβουν το φάρμακο από το στόμα. 67 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε δύο ομάδες. Στην 1^η ομάδα χορηγήθηκε ramelteon (8mg/d) ή εικονικό φάρμακο κάθε βράδυ για επτά ημέρες. Η εμφάνιση του παραληρήματος αξιολογήθηκε με τη βοήθεια της κλίμακας Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (τέταρτη έκδοση). Το ramelteon συσχετίστηκε με χαμηλότερο κίνδυνο εμφάνισης παραληρήματος (3% έναντι 32%, με $p=0.003$). Δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες με τη χορηγούμενη ουσία.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ-ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Το παραλήρημα ή αλλιώς ντελίριο είναι ένα σύνδρομο με οξεία διαταραχή των γνωστικών λειτουργιών, της συνείδησης, της αντίληψης της πραγματικότητας, της σκέψης, του συναισθήματος αλλά και των νευρολογικών εκδηλώσεων, που εμφανίζεται σε ασθενείς με παθολογικό οργανικό υπόβαθρο, με αυξημένη συχνότητα σε ηλικιωμένους ασθενείς, αλλά και σε ασθενείς με βεβαρυμμένη κλινική κατάσταση. Ανάλογα με τα κλινικά σημεία και συμπτώματα που θα εκδηλώσει ο ασθενής, το παραλήρημα διακρίνεται σε υπερδραστήριο, υποδραστήριο ή μικτό, ενώ εμφανίζεται με ένα εξαιρετικά ετερογενές και κυμαινόμενο φαινομενολογικό προφίλ. Η αιτιολογία του ντελίου θεωρείται πολυπαραγοντική, καθώς ο παθοφυσιολογικός μηχανισμός ανάπτυξής του δεν είναι πλήρως αποδιασαφηνισμένος. Χαρακτηριστικά παραδείγματα μηχανισμών, που έχουν προταθεί και πιθανώς αλληλοεπιδρούν μεταξύ τους, είναι ο ρόλος των βιολογικών παραγόντων, των νευροδιαβιβαστών, της φλεγμονής, των στρεσογόνων παραγόντων, των φαρμακευτικών ουσιών και της ηλικίας. Η εκδήλωση του συνδρόμου στο χώρο της ΜΕΘ παρουσιάζει μεγάλη απόκλιση μεταξύ των διάφορων μελετών, με τα ποσοστά εμφάνισής του να κυμαίνονται από 20-83%, με τα μεγαλύτερα ποσοστά να αφορούν το μετεγχειρητικό παραλήρημα, ενώ εμφανίζεται και σε άλλους χώρους όπως το τμήμα επειγόντων περιστατικών (ΤΕΠ).

Ποικιλία εμφανίζουν και οι παράγοντες που σχετίζονται με τον κίνδυνο εμφάνισης του ντελίου, όπως η προϋπάρχουσα άνοια, το ΑΕΕ, η νόσος του Parkinson, η κατάθλιψη, ο αλκοολισμός, οι διαταραχές όρασης και ακοής, η σήψη, η ύπαρξη σοβαρής νόσου ή σήψης, η υποβολή σε χειρουργική επέμβαση, διάφορες φαρμακευτικές ουσίες και άλλα. Η εκδήλωση του παραληρήματος έχει συνδεθεί με αύξηση της διάρκειας νοσηλείας στη ΜΕΘ και στο νοσοκομείο, του χρόνου παραμονής σε μηχανική υποστήριξη αναπνοής και της θνητότητας, ενώ ορισμένες έρευνες υποστηρίζουν ότι μπορεί να έχει και μακροπρόθεσμα αρνητικές συνέπειες για τον ασθενή, όπως στον τομέα της εργασίας, την απώλεια της ανεξαρτησίας αλλά και την ποιότητα ζωής του.

Το παραλήρημα, σύμφωνα με μελέτες, υποδιαγιγνώσκεται, και ιδίως ο υποδραστικός τύπος. Το ιατρονοσηλευτικό προσωπικό δεν είναι καλά εκπαιδευμένο για την αναγνώριση κλινικών σημείων και συμπτωμάτων, έτσι ώστε να τεθεί η διάγνωση. Στην προσπάθεια βελτίωσης της ανίχνευσης και καλύτερης παρακολούθησης και αξιολόγησης του συνδρόμου, έχουν σταθμιστεί διάφορες κλίμακες. Το ντελίριο χαρακτηρίζεται από

μεγάλη ποικιλία μη ειδικών συμπτωμάτων, με αποτέλεσμα να καθίσταται δύσκολη η διαφορική διάγνωσή του.

Από την στιγμή που θα τεθεί η διάγνωση, σειρά έχει η ορθή και αποτελεσματική αντιμετώπισή του. Αυτή μπορεί να είναι φαρμακευτική και να συμπεριλαμβάνει χορήγηση αντιψυχωσικών ή βενζοδιαζεπινών, με την αλοπεριδόλη να πρωταγωνιστεί στην πρώτη γραμμή αντιμετώπισης. Παράλληλα, υποστηρίζεται η μη φαρμακευτική αντιμετώπιση, η οποία στηρίζεται αρχικά στον έγκαιρο εντοπισμό ύποπτων σημείων για εμφάνιση του παραληρήματος, ενώ έχει προταθεί και ένα εναλλακτικό μοντέλο διαχείρισης του παραληρήματος, που ονομάζεται δωμάτιο ντελίριου.

Η πρόληψη είναι πολύ σημαντικότερη από τη θεραπεία, όσον αφορά την διαχείριση του παραληρήματος. Στην παρούσα συστηματική ανασκόπηση αναφέρθηκαν οι έρευνες που μελέτησαν τη φαρμακευτική πρόληψη του παραληρήματος. Οι φαρμακευτικές ουσίες που χρησιμοποιήθηκαν ήταν κατασταλτικά φάρμακα, ενώ δε συμπεριλήφθηκαν οι μελέτες που χρησιμοποίησαν αντιψυχωσικά φάρμακα για την πρόληψη του συνδρόμου.

Η φαρμακευτική ουσία που έχει τραβήξει τα βλέμματα και την προσοχή των ερευνητών για την πρόληψη του παραληρήματος είναι η δεξμεδετομιδίνη, και συγκεκριμένα η διεγχειρητική της χορήγηση. Αντικρουόμενα ήταν τα αποτελέσματα μελετών που σύγκριναν τη δεξμεδετομιδίνη με εικονικό φάρμακο. Κάποιες κατέδειξαν ότι η χορήγηση αυτής της ουσίας μειώνει τη συχνότητα εμφάνισης του ντελίριου, ενώ άλλες οδηγήθηκαν σε μη στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα. Η δεξμεδετομιδίνη συγκρίθηκε σε δύο μελέτες με τη μιδαζολάμη, και φάνηκε πως οι ασθενείς που έλαβαν την 1^η ουσία εμφάνισαν ντελίριο σε μικρότερο ποσοστό. Άλλοι ερευνητές σύγκριναν τη δεξμεδετομιδίνη με την προποφόλη, με συγκρουόμενα αποτελέσματα. Δύο τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές δείχναν ότι υπάρχει σύνδεση στη χορήγηση δεξμεδετομιδίνης και στην πρόληψη της εμφάνισης του παραληρήματος, ενώ μια αναδρομική μελέτη κοόρτης κατέληξε ότι τα ποσοστά εμφάνισης του συνδρόμου ήταν ίδια στις δύο ομάδες. Σε έρευνα των Park et al, ελέγχθηκε η αποτελεσματικότητα της χορήγησης, μετά από καρδιοχειρουργική επέμβαση, δεξμεδετομιδίνης σε σύγκριση με τη ρεμιφεντανίλη και έδειξε πως η 1^η ουσία συνδέεται με μικρότερο ποσοστό παραληρήματος.

Μία τυχαιοποιημένη διπλά τυφλή κλινική δοκιμή, διαπίστωσε ότι οι ασθενείς που λάβανε δεξμεδετομιδίνη, μετά από καρδιοχειρουργική επέμβαση, παρουσίασαν μειωμένη διάρκεια παραληρήματος, αλλά όχι μείωση των περιστατικών εκδήλωσής του, σε σχέση με τη μορφίνη. Οι Pandharipande et al, σε μελέτη που διεξήγαγαν, διαπίστωσαν ότι δεν μπορεί να εξαχθεί βέβαιο συμπέρασμα για την υπεροχή ή όχι της δεξμεδετομιδίνης έναντι της

λοραζεπάμης, όσον αφορά την εμφάνιση του παραληρήματος αλλά και των ημερών ελεύθερων παραληρήματος, ούτε όταν χρησιμοποιήθηκε για την καταστολή διασωληνωμένων ασθενών, ούτε όταν χρησιμοποιήθηκε για να συγκριθούν τα αποτελέσματα σε σηπτικούς και μη ασθενείς, καθώς τα αποτελέσματα των ερευνών δεν ήταν στατιστικά σημαντικά.

Δύο μελέτες σύγκριναν δύο ομάδες φαρμάκων όσον αφορά την πρόληψη του παραληρήματος, και αυτές ήταν οι βενζοδιαζεπίνες και τα οπιοειδή. Τα συμπεράσματα στα οποία κατέληξαν ήταν ότι η χρήση οπιοειδών μειώνει την εκδήλωση παραληρήματος σε σύγκριση με τις βενζοδιαζεπίνες. Ακόμη, διαπιστώθηκε ότι η μιδαζολάμη αυξάνει την πιθανότητα παραληρήματος, γεγονός που την καθιστά παράγοντα κινδύνου. Παρόμοιο ήταν και το αποτέλεσμα για την φαιντανύλη, η οποία φάνηκε να συνδέεται με αύξηση του κινδύνου παραληρήματος συγκεκριμένα στους χειρουργικούς ασθενείς της ΜΕΘ. Άλλες ουσίες που συγκρίθηκαν για την αποτελεσματικότητά τους στην πρόληψη του ντελίριου είναι η ρεμφεντανίλη και η φαιντανύλη. Σε έρευνα που δημοσιεύτηκε το 2011 διαπιστώθηκε ότι δεν υπήρξε σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο συγκρινόμενων ομάδων όσον αφορά την εκδήλωση του παραληρήματος. Σε αντίστοιχη έρευνα του 2017 φάνηκε πως η ρεμφεντανίλη έχει πλεονέκτημα έναντι της φαιντανύλης στη μείωση των συμβάντων παραληρήματος.

Άλλη έρευνα διαπίστωσε ότι η κεταμίνη μειώνει την εμφάνιση του ντελίριου, όταν συγκρίθηκε με εικονικό φάρμακο, ενώ σε πιο πρόσφατη διεθνή, πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή κλινική δοκιμή συμπέρανε πως δεν υπάρχει σημαντική διαφορά στην εκδήλωση του μετεγχειρητικού παραληρήματος μεταξύ των ασθενών που έλαβαν κεταμίνη, και αυτών που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Σε σύγκριση της ριβαστιγμίνης με εικονικό φάρμακο, εμφανίστηκαν ίδια ποσοστά εμφάνισης παραληρήματος και στις δύο ομάδες. Τέλος, οι Hata et al στην κλινική τους μελέτη σύγκριναν το ramelteon με εικονικό φάρμακο, και διαπίστωσαν ότι το ramelteon σχετίζεται με μικρότερο κίνδυνο εμφάνισης παραληρήματος.

Είναι σημαντικό να αναφερθούν ξεχωριστά τα αποτελέσματα που αφορούν τους ηλικιωμένους ασθενείς, άνω των 60 ετών. Από τις έρευνες που σύγκριναν την δεξμεδετομιδίνη με εικονικό φάρμακο, τρεις τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η μελετώμενη ουσία δε μειώνει την εμφάνιση μετεγχειρητικού παραληρήματος, ενώ σε αντίθετο αποτέλεσμα κατέληξαν δύο μελέτες επικεντρωμένες σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε καρδιοχειρουργική επέμβαση. Από τις δύο μελέτες που σύγκριναν την δεξμεδετομιδίνη με την προποφόλη, η μία προοπτική μελέτη κοόρτης δε

διαπίστωσε σημαντική στατιστική διαφορά μεταξύ των ουσιών, ενώ η τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή διαπίστωσε μείωση των συμβάντων παραληρήματος στους ασθενείς που λάβανε δεξμεδετομιδίνη. Άλλη έρευνα συμπέρανε ότι η δεξμεδετομιδίνη σε σύγκριση με την μορφίνη μειώνει την εκδήλωση παραληρήματος. Δεν παρατηρήθηκε μείωση των συμβάντων παραληρήματος ούτε από τη χορήγηση κεταμίνης ούτε ριβαστιγμίνης, όταν και οι δύο ουσίες συγκρίθηκαν με εικονικό φάρμακο. Τέλος, σε έρευνα που χορηγήθηκε στην ομάδα παρέμβασης ramelteon, συγκρινόμενο με το εικονικό φάρμακο που έλαβε η ομάδα ελέγχου, διαπιστώθηκε ότι η μελετώμενη ουσία μειώνει την εμφάνιση παραληρήματος.

Από τις 24 μελέτες που χρησιμοποιήθηκαν στην παρούσα ανασκόπηση, οι 15 ασχολήθηκαν με ασθενείς που υποβλήθηκαν σε χειρουργείο, και οι 10 από αυτές αφορούσαν συγκεκριμένα κάποια καρδιοχειρουργική επέμβαση. Σημαντικό είναι, λοιπόν, να γίνει μία σύνοψη των αποτελεσμάτων, επιμέρους, γι' αυτές τις έρευνες. Από τις μελέτες που πραγματοποιήθηκε σύγκριση μεταξύ της δεξμεδετομιδίνης και του εικονικού φαρμάκου, τα συμπεράσματα ήταν αμφιλεγόμενα, με τις μισές έρευνες να υποστηρίζουν πως η δεξμεδετομιδίνη μειώνει την εμφάνιση του παραληρήματος, και τις άλλες μισές να μην οδηγούνται σε στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα, ενώ παρόμοια είναι και τα αποτελέσματα που επικεντρώνονται σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις. Σε άλλες, έρευνες που ήταν εστιασμένες σε καρδιοχειρουργημένους ασθενείς, φάνηκε πως η δεξμεδετομιδίνη είχε προστατευτικές ιδιότητες στην εμφάνιση του παραληρήματος όταν συγκρίθηκε με τη μιδαζολάμη, ενώ δεν υπήρξαν ακριβή τα αποτελέσματα για τη σύγκρισή της με την προποφόλη και τη μορφίνη. Ομοίως, δεν ήταν ξεκάθαρο το αποτέλεσμα για τη σύγκριση της κεταμίνης με εικονικό φάρμακο, ενώ η ριβαστιγμίνη φάνηκε να μη συμβάλλει στην πρόληψη του παραληρήματος.

Το παραλήρημα ή αλλιώς ντελίριο είναι μία πραγματικότητα στο χώρο της ΜΕΘ, με σημαντικές βραχυπρόθεσμες και μακροπρόθεσμες συνέπειες, ιδίως για τον ασθενή, αλλά και για το νοσοκομείο. Συχνά υποδιαγιγνώσκεται, δε λαμβάνεται στα σοβαρά, λόγω της ελλειμματικής εκπαίδευσης του ιατρονοσηλευτικού προσωπικού πάνω στο συγκεκριμένο σύνδρομο, ενώ πολλές φορές δεν εφαρμόζεται η κατάλληλη φαρμακευτική αντιμετώπιση. Τα αμφιλεγόμενα αποτελέσματα των μελετών δημιουργούν αυτόματα την ανάγκη περαιτέρω διερεύνησης της επίδρασης των διάφορων φαρμακευτικών ουσιών στην πρόληψη του παραληρήματος, αλλά και της χρήσης μη φαρμακευτικών μέτρων πρόληψης.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Celsus C. On Medicine, Books I-IV: Loeb Classical Library; 1935.
2. Λυπουρλής Δ. Ιπποκρατική Ιατρική: Επίκεντρο; 1983.
3. Lipowski Z. Delirium: Acute Confusional States. Oxford University Press. 1990.
4. Andrews EA, Short C, Lewis CT. Harper's Latin dictionary. A new Latin dictionary founded on the translation of Freund's Latin-German lexicon, ed. by E. A. Andrews: New York, Harper & brothers; Oxford, Clarendon Press; 1879.
5. Schuurmans M, Duursma S, Shortridge-Baggett L. Early recognition of delirium: review of the literature. Journal of Clinical Nursing. 2001: p. 721-729.
6. Hunter R, Macalpine I. Three Hundred Years of Psychiatry, 1535–1860. A History Presented in Selected English Texts. Oxford University Press. 1963: p. 1-4.
7. Eadi MJ. A pathology of the animal spirits – the clinical neurology of Thomas Willis (1621–1675). Part II – disorders of intrinsically abnormal animal spirits. Journal of Chronic Diseases. 1959: p. 260-277.
8. Lipowski ZJ. Psychosomatic Medicine and Liaison Psychiatry: Selected Papers New York: Plenum; 1985.
9. Adamis D, Theloar A, Martin F, MacDonald A. A brief review of the history of delirium as a mental disorder. History of Psychiatry. 2007: p. 459-469.
10. Connor D, English W. Delirium in critical care: Update in Anaesthesia; 2012.
11. Meagher D, Moran M, Raju B, Leonard M, Donnelly S, Saunders J, et al. A new data-based motor subtype schema for delirium. The journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences. 2008: p. 185-193.
12. Ouimet , Riker , Bergeon , Cossette , Kavanagh , Skrobik. Subsyndromal delirium in the ICU:evidence for a disease spectrum. Intensive Care Med. 2007: p. 1007-1013.
13. Ouimet S, Kavanagh BP, Gottfried SB, Skrobik Y. Incidence, risk factors and consequences of ICU delirium. Intensive Care Medicine. 2007: p. 66-73.
14. McCusker J, Cole M, Dendukuri N, Belzile E. Does Delirium Increase Hospital Stay? Journal of the American Geriatrics Society. 2003: p. 1539-1546.

15. Farrell KR, Ganzini L. Misdiagnosing delirium as depression in medically ill elderly patients. *Arch Intern Med.* 1995: p. 2459-2464.
16. Fick DM, Hodo DM, Lawrence F, Inouye SK. Recognizing Delirium Superimposed on Dementia. *J. Gerontol Nurs.* 2007: p. 40-47.
17. Meagher DJ, O'Hanlon D, O'Mahony E, Casey PR, Trzepacz PT. Relationship Between Symptoms and Motoric Subtype of Delirium: *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*; 2000.
18. Ross CA, Peyser CE, Shapiro I, Folstein MF. Delirium: Phenomenologic and Etiologic Subtypes: *International Psychogeriatrics*; 1991.
19. Mu DL, Wang DX, Li LH, Shan GJ, Li J, Yu QJ, et al. High serum cortisol level is associated with increased risk of delirium after coronary artery bypass graft surgery: a prospective cohort study. *Critical Care.* 2010.
20. Balan S, Leibovitz A, Zila SO, Mishiev R, Wechsler C, Blumenfeld Y, et al. The Relation Between the Clinical Subtypes of Delirium and the Urinary Level of 6-SMT: *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*; 2003.
21. Marcantonio E, Ta T, Duthie E, Resnick NM. Delirium Severity and Psychomotor Types: Their Relationship with Outcomes after Hip Fracture Repair: *Journal of the American Geriatrics Society*; 2002.
22. Olofsson SM, Weitzner MA, Valentine AD, Baile WF, Meyers CA. A retrospective study of the psychiatric management and outcome of delirium in the cancer patient: *Support Care Cancer*; 1996.
23. Han JH, Zimmerman EE, Cutler N, Schnelle J, Morandi A, Dittus RS, et al. Delirium in Older Emergency Department Patients: Recognition, Risk Factors, and Psychomotor Subtypes. 2009: p. 193-200.
24. Elie M, Rousseau F, Cole M, Primeau F, McCusker J, Bellavance F. Prevalence and detection of delirium in elderly emergency department patients.: *CMAJ*; 2000.
25. Shah S, Weed HG, He X, Agrawal A, Ozer E, Schuller DE. Alcohol-Related Predictors of Delirium After Major Head and Neck Cancer Surgery: *JAMA Otolaryngology-Head & Neck Surgery*; 2012.
26. Ansaloni L, Catena F, Chattat R, Fortuna D, Franceschi C, Mascitti P, et al. Risk factors and incidence of postoperative delirium in elderly patients after elective and emergency surgery. *Wiley Online Library.* 2010: p. 273-280.

27. Olin K, Eriksdotter-Jönköping M, Jansson A, Herrington MK, Kristiansson M, Permert J. Postoperative delirium in elderly patients after major abdominal surgery. *Wiley Online Library*. 2005: p. 1559-1564.
28. Brouquet A, Cudennec T, Benoist S, Moulias S, Beauchet A, Penna C, et al. Impaired Mobility, ASA Status and Administration of Tramadol are Risk Factors for Postoperative Delirium in Patients Aged 75 Years or More After Major Abdominal Surgery. *Annals of Surgery*. 2010: p. 759-765.
29. Gleason LJ, Schmitt EM, Kosar CM, Tabloski P, Saczynski JS, Robinson T, et al. Effect of Delirium and Other Major Complications on Outcomes After Elective Surgery in Older Adults. *JAMA Surgery*. 2015: p. 1134-1140.
30. Koebrugge B, Van Wensen RJA, Bosscha K, Dautzenberg PLJ, Koning OHJ. Delirium after emergency/elective open and endovascular aortoiliac surgery at a surgical ward with a high-standard delirium care protocol. *Vascular*. 2010: p. 279-287.
31. Pisani MA, Murphy TE, Araujo KLB, Slattum P, Van Ness PH, Inouye SK. Benzodiazepine and opioid use and the duration of intensive care unit delirium in an older population. *Critical Care Medicine*. 2009: p. 177-183.
32. Bergeron N, Dubois MJ, Dumont M, Dial S, Skrobik Y. Intensive Care Delirium Screening Checklist: evaluation of a new screening tool. *Intensive Care Medicine*. 2001: p. 859-864.
33. Lin SM, Huang CD, Liu CY, Lin HC, Wang CH, Huang PY, et al. Risk factors for the development of early-onset delirium and the subsequent clinical outcome in mechanically ventilated patients. *Journal of Critical Care*. 2008: p. 372-379.
34. McNicoll L, Pisani MA, Zhang Y, Ely EW, Siegel MD, Inouye SK. Delirium in the Intensive Care Unit: Occurrence and Clinical Course in Older Patients. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2003: p. 591-598.
35. Cole MG. Delirium in Elderly Patients. *American Journal of Geriatric Psychiatry*. 2004: p. 7-21.
36. Trzepacz PT. Is there a final common neural pathway in delirium? Focus on acetylcholine and dopamine. *Seminars in Clinical Neuropsychiatry*. 2000: p. 132-148.
37. Gibson GE, Blass JP, Huang HM, Freeman GB. The Cellular Basis of Delirium and Its Relevance to Age-Related Disorders Including Alzheimer's Disease. *International Psychogeriatrics*. 1991: p. 373-395.
38. Han L, McCusker J, Cole M, Abrahamowicz M, Primeau F, Elie M. Use of Medications With Anticholinergic Effect Predicts Clinical Severity of Delirium Symptoms in Older Medical Inpatients. *Arch Intern Med*. 2001: p. 1099-1105.

39. Mulsant BH, Pollock BG, Kirshner M, Shen C, Dodge H, Ganguli M. Serum Anticholinergic Activity in a Community-Based Sample of Older Adults Relationship With Cognitive Performance. *Arch Gen Psychiatry*. 2003: p. 198-203.
40. Flacker JM, Cummings V, March Jr. JR, Bettin K, Kiely DK, Wei J. The Association of Serum Anticholinergic Activity With Delirium in Elderly Medical Patients. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*. 1998: p. 31-41.
41. Fong TG, Borgadus ST, Daftary A, Auerbach E, blumenfeld H, Modur S, et al. Cerebral Perfusion Changes in Older Delirious Patients Using 99mTc HMPAO SPECT. *The journal of gerontology*. 2006: p. 1294-1299.
42. Noggle CA, Dean RS. *The Neuropsychology of Cortical Dementias*: Springer Publishing Company; 2014.
43. Yokota H, Ogawa S, Kurokawa A, Yamamoto Y. Regional cerebral blood flow in delirium patients. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*. 2003: p. 337-339.
44. Siepe M, Pfeiffer T, Gieringer A, Zemmann S, Benk C, Schlensak C, et al. Increased systemic perfusion pressure during cardiopulmonary bypass is associated with less early postoperative cognitive dysfunction and delirium. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery*. 2011: p. 200-207.
45. Sabayan B, Jansen S, Oleksik AM, Van Osch MJP, Van Buchem MA, Van Vliet P, et al. Cerebrovascular hemodynamics in Alzheimer's disease and vascular dementia: a meta-analysis of transcranial doppler studies. *Elsevier*. 2012: p. 271-277.
46. Zaal , Devlin , Peelen , Slooter. A Systematic Review of Risk Factors for Delirium in the ICU. *Critical Care Medicine*. 2015: p. 40-47.
47. Kolbeinsson H, Jónsson A. Delirium and dementia in acute medical admissions of elderly patients in Iceland. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 1993: p. 123-127.
48. Elie M, Cole MG, Primeau FJ, Bellavance F. Delirium risk factors in elderly hospitalized patients. *Journal of General Internal Medicine*. 1998: p. 204-212.
49. Pompei P, Foreman M, Rudberg MA, Inouye SK, Braund V, Cassel CK. Delirium in Hospitalized Older Persons: Outcomes and Predictors. *JAGS*. 1994: p. 809-815.
50. Inouye SK, Viscoli CM, Horwitz RI, Hurst LD, Tinetti ME. A Predictive Model for Delirium in Hospitalized Elderly Medical Patients Based on Admission Characteristics. *Annals of Internal Medicine*. 1993: p. 474-481.
51. Schor J, Levkoff SE, Lipsitz LA, Reilly CH, Cleary PD, Rowe JW, et al. Risk factors for delirium in hospitalized elderly. *JAMA*. 1992: p. 827-831.

52. Goldenberg G, Kieselev P, Bharathan T, Baccash E, Gill L, Madhav V, et al. Predicting post-operative delirium in elderly patients undergoing surgery for hip fracture. *Psychogeriatrics*. 2006: p. 43-48.
53. Freedman NJ, Gazendam J, Levan L, Pack AI, Schwab RJ. Abnormal Sleep/Wake Cycles and the Effect of Environmental Noise on Sleep Disruption in the Intensive Care Unit. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2001: p. 451-457.
54. Frieze RS, Diaz-Arrastia , McBride , Frankel , Gentilello LM. Quantity and Quality of Sleep in the Surgical Intensive Care Unit: Are Our Patients Sleeping? *The Journal of Trauma: Injury, Infection, and Critical Care*. 2007: p. 120-1214.
55. Moldofsky H. Sleep and the immune system. *International Journal of Immunopharmacology*. 1995: p. 649-654.
56. Krueger JM, Majde JA. Sleep as a host defense: Its regulation by microbial products and cytokines. *Clinical Immunology and Immunopathology*. 1990: p. 189-199.
57. Kamdar BB, King LM, Collop NA, Sakamuri , Colantuoni , Neufeld KJ, et al. The Effect of a Quality Improvement Intervention on Perceived Sleep Quality and Cognition in a Medical ICU. *Critical Care Medicine*. 2013: p. 800-809.
58. Kamdar BB, Niessen , Colantuoni , King LM, Neufeld KJ, Bienvenu OJ, et al. Delirium Transitions in the Medical ICU: Exploring the Role of Sleep Quality and Other Factors. *Critical Care Medicine*. 2015: p. 135-141.
59. Van Rompaey B, Elseviers M, Schuurmans M, Shortridge-Baggett L, Truijen S, Bossaert L. Risk factors for delirium in intensive care patients: a prospective cohort study. *Critical Care*. 2009.
60. Mehta , Cook , Devlin , Skrobik , Meade , Fergusson , et al. Prevalence, Risk Factors, and Outcomes of Delirium in Mechanically Ventilated Adults. *Critical Care Medicine*. 2015: p. 557-566.
61. Jeppsson B, Freund HR, Gimmon Z, James JH, von Meyenfeldt MF, Fischer JE. Blood-brain barrier derangement in sepsis: Cause of septic encephalopathy? *The American Journal of Surgery*. 1981: p. 136-142.
62. Maekawa T, Fujii Y, Sadamitsu D, Yokota K, Soejima Y, Ishikawa T, et al. Cerebral circulation and metabolism in patients with septic encephalopathy. *Am J Emerg Med*. 1991: p. 139-143.
63. Bowton D, Bertels N, Prough D, Stump D. Cerebral blood flow is reduced in patients with sepsis syndrome. *Crit Care Med*. 1989: p. 399-403.
64. Terborg , Schummer , Albrecht , Reinhart , Weiller , Röther. Dysfunction of vasomotor reactivity on severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Med*. 2001: p. 1231-1234.

65. Goyette RE, Key NS, Ely EW. Hematologic Changes in Sepsis and Their. Seminars in respiratory and critical care medicine. 2004: p. 645-659.
66. Sharshar , Carlier , Bernard , Guidoux , Brouland JP, Nardi , et al. Brain lesions in septic shock: a magnetic resonance imaging study. Intensive Care Medicine. 2007: p. 798-806.
67. Pandharipande P, Shintani A, Peterson J, Pun BT, Wilkinson GR. Lorazepam Is an Independent Risk Factor for Transitioning to Delirium in Intensive Care Unit Patients. Anesthesiology. 2006: p. 21-26.
68. Pandharipande P, Cotton BA, Shintani , Thompson J, Pun BT, Morris JA, et al. Prevalence and Risk Factors for Development of Delirium in Surgical and Trauma Intensive Care Unit Patients. The Journal of Trauma: Injury, Infection, and Critical Care. 2008: p. 34-41.
69. Dubois MJ, Bergeron N, Dumont M, Dial S, Skrobik Y. Delirium in an intensive care unit: a study of risk factors. Intensive Care Medicine. 2001: p. 1297-1304.
70. Justic M. Does “ICU psychosis” really exist? Critical Care Nurse. 2000: p. 28-37.
71. March JR, Kabat V, Olson D, Kuskowski M. Delirium and Right-Hemisphere Dysfunction in Cognitively Impaired Older Persons. International Journal of Psychogeriatrics. 1996: p. 373-382.
72. Arend E, Christensen M. Delirium in the intensive care unit: a review. Nursing in Critical Care. 2009: p. 145-154.
73. Rasmussen LS, Moller JT. CENTRAL NERVOUS SYSTEM DYSFUNCTION AFTER ANESTHESIA IN THE GERIATRIC PATIENT. Anesthesiology Clinics. 2000: p. 59-70.
74. Zakriya KJ, Christmas , Wenz JF, Franckowiak , Anderson , Sieber FE. Preoperative Factors Associated with Postoperative Change in Confusion Assessment Method Score in Hip Fracture Patients. Anesthesia & Analgesia. 2002: p. 1628-1632.
75. Marcantonio ER, Goldman L, Orav EJ, Cook EF, Lee TH. The association of intraoperative factors with the development of postoperative delirium. The American Journal of Medicine. 1998: p. 380-384.
76. Pedersen , Møller AM, Pedersen. Pulse Oximetry for Perioperative Monitoring: Systematic Review of Randomized, Controlled Trials. Anesthesia & Analgesia. 2003: p. 426-431.
77. Moller JT, Cluitmans P, Rasmussen LS, Houx P, Rasmussen H, Canet J, et al. Long-term postoperative cognitive dysfunction in the elderly. The Lancet. 1998: p. 857-861.
78. Eisendrath S, Chamberlain J. Ψυχιατρικά προβλήματα. Μπαλτόπουλος Γ, μεταφρ. Σύγχρονη Εντατικολογία, Διάγνωση & Θεραπεία. 2η εκδ.: Ιατρικές Εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδης; 2005. σ. 623-630.

79. Αβράμη Σ, Αργυρίου Γ, Καδδά Ό, Μπακάλης Ε, Βασιλόπουλος Γ, Κατραπάς Α, και συν. Το παραλήρημα στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας. Παράγοντες που επηρεάζουν την εμφάνιση του και η σημασία του στην τελική έκβαση των ασθενών. Το Βήμα του Ασκληπιού. 2012: σ. 549-562.
80. Goulia P, Mantas C, Hyphantis T. Delirium, a 'confusing' condition in general hospitals: The experience of a Consultation–Liaison Psychiatry Unit in Greece. *Int J Gen Med*. 2009: p. 201-207.
81. Bellelli G, Mazzola P, Morandi A, Bruni A, Carnevali L, Corsi M, et al. Duration of Postoperative Delirium Is an Independent Predictor of 6-Month Mortality in Older Adults After Hip Fracture. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2014: p. 1335-1340.
82. Lundstorm M, Edlund A, Bucht G, Karlsson S. Dementia after delirium in patients with femoral neck fractures. *Journal of The American Geriatrics Society*. 2003: p. 1002-1006.
83. Rockwood K, Cosway S, Carver D, Jarrett P, Stadnyk K, Fisk J. The risk of dementia and death after delirium. *Age and Ageing*. 1999: p. 551-556.
84. Ringdal M, Plos K, Örténwall P, Bergbom I. Memories and health-related quality of life after intensive care: A follow-up study. *Critical Care Medicine*. 2010: p. 38-44.
85. Norman B, Jackson J, Graves JA, Girard TD, Pandharipande PP, Brummel NE, et al. Employment Outcomes After Critical Illness: An Analysis of the Bringing to Light the Risk Factors and Incidence of Neuropsychological Dysfunction in ICU Survivors Cohort. *Critical Care Medicine*. 2016: p. 2003-2009.
86. Leslie DL, Zhang Y, Holford TR, Bogardus ST, Leo-Summers LS, Inouye SK. Premature Death Associated With Delirium at 1-Year Follow-up. *Arch Intern Med*. 2005: p. 1657-1662.
87. Curyto KJ, Johnson , TenHave , Mossey , Knott , Katz IR. Survival of Hospitalized Elderly Patients With Delirium. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2001: p. 141-147.
88. Fong TG, Jones RN, Marcantonio ER, Tommet D, Gross AL, Habtemariam D, et al. Adverse Outcomes After Hospitalization and Delirium in Persons With Alzheimer Disease. *Ann Intern Med*. 2012: p. 848-856.
89. Francis J, Kapoor WN. Prognosis after Hospital Discharge of Older Medical Patients with Delirium. *Journal of the American Geriatrics Society*. 1992: p. 601-606.
90. Jacobi , Fraser GL, Coursin DB, Riker RR, Fontaine , Wittbrodt ET, et al. Clinical practice guidelines for the sustained use of sedatives and analgesics in the critically ill adult. *Critical Care Medicine*. 2002: p. 119-141.

91. van Eijk MMJ, van Marum RJ, Klijn IAM, de Wit , Kesecioglu J, Slooter. Comparison of delirium assessment tools in a mixed intensive care unit. *Critical Care Medicine*. 2009: p. 1881-1885.
92. Elliott SR. ICU delirium: A survey into nursing and medical staff knowledge of current practices and perceived barriers towards ICU delirium in the intensive care unit. *Intensive and Critical Care Nursing*. 2014: p. 333-338.
93. Liptzin B, Levkoff S. An empirical study of delirium subtypes. *Br J Psychiatry*. 1992: p. 843-845.
94. Wei LA, Fearing MA, Eliezer J, Sternberg EJ, Inouye SK. The confusion assessment method (CAM): A systematic review of current usage. *JAGS*. 2008: p. 823-830.
95. Inouye S, van Dyck C, Alessi C, Balkin S, Siegal A, Horwitz R. Clarifying confusion: The confusion assessment method. *Annals of Internal Medicine*. 1990: p. 941-948.
96. Ely EW, Margolin , Francis , May L, Truman , Dittus , et al. Evaluation of delirium in critically ill patients: Validation of the Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU). *Critical Care Medicine*. 2001: p. 1370-1379.
97. Blazer DG, van Nieuwenhuizen AO. Evidence for the diagnostic criteria of delirium: an update. *Current Opinion in Psychiatry*. 2012: p. 239-243.
98. Sessler CN, Gosnell MS, Grap MJ, Brophy GM, O'Neal PV, Keane KA, et al. The Richmond Agitation–Sedation Scale Validity and Reliability in Adult Intensive Care Unit Patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002: p. 1338-1344.
99. Breitbart W, Rosenfeld B, Roth A, Smith MJ, Cohen K, Passik S. The memorial delirium assessment scale. *Journal of Pain and Symptom Management*. 1997: p. 128-137.
100. Ely E, Truman B, Shintani A, Thomason J, Wheeler A, Gordon S, et al. Monitoring sedation status over time in ICU patients: reliability and validity of the Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS). *JAMA*. 2003: p. 2983-2991.
101. Johnson , Sims , Gottlieb. Differential Diagnosis of Dementia, Delirium and Depression. *Drugs & Aging*. 1994: p. 431-445.
102. Downing , Caprio , Lyness. Geriatric Psychiatry Review: Differential Diagnosis and Treatment of the 3 D's - Delirium, Dementia, and Depression. *Current Psychiatry Reports*. 2013: p. 365-379.
103. Sadock B, Sadock V. Εγχειρίδιο Κλινικής Ψυχιατρικής Παπαδημητρίου Γ, μεταφρ.: Ιατρικές Εκδόσεις Λίτσας; 2012.

104. Riker R, Fraser G, Cox P. Continuous infusion of haloperidol controls agitation in critically ill patients. *Crit Care Med*. 1994: p. 433-440.
105. Milbrandt E, Kersten A, Kong L, Weissfeld L, Clermont G, Fink M, et al. Haloperidol use is associated with lower hospital mortality in mechanically ventilated patients. *Crit Care Med*. 2005: p. 263-265.
106. Van Den Boogaard M, Slooter A, Bruggemann R, Schoonhoven L, Beishuizen A, Vermeijden W, et al. Effect of Haloperidol on Survival Among Critically Ill Adults With a High Risk of Delirium. The REDUCE Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2018: p. 680-690.
107. Seitz D, Gill S, van Zyl L. Antipsychotics in the treatment of delirium: a systematic review. *J Clin Psychiatry*. 2007: p. 11-21.
108. Lonergan E, Britton A, Luxenberg J, Wyller T. Antipsychotics for delirium. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007.
109. Skrobik Y, Bergeron N, Dumont M, Gottfried S. Olanzapine vs haloperidol: treating delirium in a critical care setting. *Intensive Care Med*. 2004: p. 444-449.
110. Grover S, Kumar V, Chakrabarti S. Comparative efficacy study of haloperidol, olanzapine and risperidone in delirium. *J Psychosom Res*. 2011: p. 227-281.
111. Wada K, Morita Y, Iwamoto T, Mifune Y, Nojima S. First- and second-line pharmacological treatment for delirium in general hospital setting—Retrospective analysis. *Asian Journal of Psychiatry*. 2018: p. 50-53.
112. Weaver C, Ksne-Gill S, Gunn S, Kirisci L, Smithburger P. A retrospective analysis of the effectiveness of antipsychotics in the treatment of ICU delirium. *Journal of Critical Care*. 2017: p. 234-239.
113. Aarsland , Perry , Larsen , McKeith , O'Brien , Perry , et al. Neuroleptic Sensitivity in Parkinson's Disease and Parkinsonian Dementias. *J Clin Psychiatry*. 2005: p. 633-637.
114. Saxena S, Lawley D. Delirium in the elderly: a clinical review. *Postgraduate Medical Journal*. 2009: p. 405-413.
115. Lundstrom M, Edlund A, Karlsson S, Brannstrom B, Bucht G, Gustafson Y. A Multifactorial Intervention Program Reduces the Duration of Delirium, Length of Hospitalization, and Mortality in Delirious Patients. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2005: p. 622-628.
116. Milisen K, Foreman M, Abraham I, De Geest S, Godderis J, Vandermeulen E, et al. A Nurse-Led Interdisciplinary Intervention Program for Delirium in Elderly Hip-Fracture Patients. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2001: p. 523-532.

117. Cole MG, McCusker , Bellavance , Primeau FJ, Bailey RF, Bonnycastle MJ, et al. Systematic detection and multidisciplinary care of delirium in older medical inpatients: a randomized trial. CMAJ. 2002: p. 753-759.
118. Ουζούνη Χ, Νακάκης Κ. Οι γνώσεις των νοσηλευτών για τη φροντίδα ασθενών που εμφανίζουν delirium. Το Βήμα του Ασκληπιού. 2012: σ. 133-148.
119. Milisen , Foreman MD, Wouters , Driesen R, Godderis , Abraham IL, et al. Documentation of Delirium in Elderly Patients with Hip Fracture. Journal of Gerontological Nursing. 2002: p. 23-29.
120. Eden BM, Foreman MD. Problems associated with underrecognition of delirium in critical care: A case study. Heart & Lung: The Journal of Acute and Critical Care. 1996: p. 388-400.
121. Flaherty J, Little M. Matching the Environment to Patients with Delirium: Lessons Learned from the Delirium Room, a Restraint-Free Environment for Older Hospitalized Adults with Delirium. Journal of the American Geriatrics Society. 2011: p. 295-300.
122. Μαργαρίτης Δ. Delirium: Πρόληψη και Θεραπευτικές Παρεμβάσεις (Διπλωματική εργασία για το "ΠΜΣ Διασυνδεδετική Ψυχιατρική"). Αθήνα; 2017. Διαθέσιμο σε: <https://pergamos.lib.uoa.gr/uoa/dl/frontend/file/lib/default/data/2721047/theFile>.
123. Marcantonio E, Flacker J, Wright J, Resnick N. Reducing Delirium After Hip Fracture: A Randomized Trial. Journal of the American Geriatrics Society. 2003: p. 516-522.
124. LundströmEmail , Olofsson , Stenvall , Karlsson , Nyberg , Englund , et al. Postoperative delirium in old patients with femoral neck fracture: a randomized intervention study. Aging Clinical and Experimental Research. 2007: p. 178-186.
125. Balas M, Vasilevskis E, Schmid K, Olsen K, Shostrom V, Cohen M, et al. Effectiveness and Safety of the Awakening and Breathing Coordination, Delirium Monitoring/Management, and Early Exercise/Mobility (ABCDE) Bundle. Crit Care Med. 2014: p. 1024-1036.
126. Lord , Mayhew , Korupolu , Mantheyi , Friedman , Palmer , et al. ICU Early Physical Rehabilitation Programs: Financial Modeling of Cost Savings. Critical Care Medicine. 2013: p. 717-724.
127. Colombo R, Corona A, Praga F, Minari C, Giannotti C, Castelli A, et al. A reorientation strategy for reducing delirium in the critically ill. Results of an interventional study. Minerva Anestesiologica. 2012: p. 1026-1033.
128. Girard T, Kress J, Fuchs B, Thomason J, Schweickert W, Pun B, 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: p. 126-134.

129. Brahmbhatt , Murugan , Milbrandt. Early mobilization improves functional outcomes in critically ill patients. *Critical Care*. 2010: p. 321-323.
130. Li SY, Wang TJ, Vivienne S, Liang SY, Tung HH. Efficacy of controlling night-time noise and activities to improve patients' sleep quality in a surgical intensive care unit. *Journal of Clinical Nursing*. 2011: p. 396-407.
131. Conditions NCCfAaC. Delirium: prevention, diagnosis and management.; 2010. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg103>.
132. Deiner , Luo , Lin HM, Sessler , Saager , Sieber , et al. Intraoperative Infusion of Dexmedetomidine for Prevention of Postoperative Delirium and Cognitive Dysfunction in Elderly Patients Undergoing Major Elective Noncardiac Surgery A Randomized Clinical Trial. *JAMA Surgery*. 2017: p. 1-8.
133. Yang X, Li Z, Gao C, Liu R. Effect of Dexmedetomidine on Preventing Agitation and Delirium After Microvascular Free Flap Surgery: A Randomized, Double-Blind, Control Study. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2015: p. 1065-1072.
134. Li X, Yang J, Nie XL, Zhang Y, Li XY, Li LH, et al. Impact of dexmedetomidine on the incidence of delirium in elderly patients after cardiac surgery: A randomized controlled trial. *PLOS*. 2017.
135. Wu XH, Cui F, Zhang C, Meng ZT, Wang DX, Ma J, et al. Low-dose Dexmedetomidine Improves Sleep Quality Pattern in Elderly Patients after Noncardiac Surgery in the Intensive Care Unit: A Pilot Randomized Controlled Trial. *Critical Care Medicine*. 2016: p. 979-991.
136. Su X, Meng ZT, Wu XH, Cui F, Li HL, Wang DX, et al. Dexmedetomidine for prevention of delirium in elderly patients after non-cardiac surgery: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2016: p. 1893-1902.
137. Ji , Li , Nguyen , Young , Shi , Fleming , et al. Perioperative Dexmedetomidine Improves Outcomes of Cardiac Surgery. *CIRCULATION*. 2013.
138. Cheng H, li Z, Young N, Boyd D, Atkins Z, Ji F, et al. The Effect of Dexmedetomidine on Outcomes of Cardiac Surgery in Elderly Patients. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. 2016: p. 1502-1508.
139. Riker R, Shehabi Y, Bokesch P, Ceraso D, Wisemandle W, Koura F, et al. Dexmedetomidine vs Midazolam for Sedation of Critically Ill Patients. *JAMA*. 2009: p. 489-499.
140. Allam M. Dexmedetomidine versus midazolam for sedation of critically ill patients on noninvasive mechanical ventilation. *Ains Shams Journal of Anesthesiology*. 2016: p. 178-185.

141. Maldonado J, Wysong A, Van Der Starre P, Block T, Miller C, Reitz B. Dexmedetomidine and the Reduction of Postoperative Delirium after Cardiac Surgery. *Psychosomatics*. 2009: p. 206-217.
142. Wanat M, Fitousis K, Boston F, Masud F. Comparison of Dexmedetomidine versus Propofol for Sedation in Mechanically Ventilated Patients after Cardiovascular Surgery. *Methodist Debaque Cardiovasc J*. 2014: p. 111-117.
143. Djaiani G, Silverton N, Fedorko L, Carroll J, Styra R, Vivek R, et al. Dexmedetomidine versus Propofol Sedation Reduces Delirium after Cardiac Surgery: A Randomized Controlled Trial. *Anesthesiology*. 2016: p. 362-368.
144. Agarwal V, O'Neil P, Cotton B, Pun B, Haney S, Thompson J, et al. PREVALENCE AND RISK FACTORS FOR DEVELOPMENT OF DELIRIUM IN BURN INTENSIVE CARE UNIT PATIENTS. *J Burn Care Res*. 2010: p. 706-715.
145. Park JB, Bang SH, Chee HK, Kim JS, Lee SA, Shin JK. Efficacy and Safety of Dexmedetomidine for Postoperative Delirium in Adult Cardiac Surgery on Cardiopulmonary Bypass. *Korean J Thorac Cardiovasc Surg*. 2014: p. 249-254.
146. Shehabi , Grant , Wolfenden , Hammond , Bass , Campbell. Prevalence of Delirium with Dexmedetomidine Compared with Morphine Based Therapy after Cardiac Surgery. *Anesthesiology*. 2009: p. 1074-1083.
147. Pandharipande P, Pun B, Herr D, Maze M, Girard T, Miller R, et al. Effect of Sedation With Dexmedetomidine vs Lorazepam on Acute Brain Dysfunction in Mechanically Ventilated Patients. *JAMA*. 2007: p. 2644-2653.
148. Pandharipande P, Sanders R, Girard T, McGrane S, Thompson J, Shintani A, et al. *Critical Care*. [Online].; 2010. Available from: <https://ccforum.biomedcentral.com/articles/10.1186/cc8916>.
149. Spies , MacGuill , Heymann , Ganea , Krahne , Assman , et al. A prospective, randomized, double-blind, multicenter study comparing remifentanyl with fentanyl in mechanically ventilated patients. *Intensive Care Medicine*. 2011: p. 469-476.
150. Liu D, Lyu J, Zhao H, An Y. The influence of analgesic-based sedation protocols on delirium and outcomes in critically ill patients: A randomized controlled trial. *PLOS ONE*. 2017.
151. Hudetz , Patterson , Iqbal , Gandhi , Byrne , Hudetz , et al. Ketamine Attenuates Delirium After Cardiac Surgery With Cardiopulmonary Bypass. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. 2009: p. 651-657.
152. Avidan M, Maybrier H, Abdallah AB, Jacobsohn E, Vlisides P, O Pryor K, et al. Intraoperative ketamine for prevention of postoperative delirium or pain after major surgery in older

- adults: an international, multicentre, double-blind, randomised clinical trial. *THE LANCET*. 2017: p. 267-275.
153. Gamberini , Bolliger , Lurati Buse , Burkhart , Grapow , Gagneux , et al. Rivastigmine for the prevention of postoperative delirium in elderly patients undergoing elective cardiac surgery—A randomized controlled trial. *Critical care Medicine*. 2009: p. 1762-1768.
 154. Hatta K, Kishi Y, Wada K, Takeuchi T, Odawara T, Usui C, et al. Preventive Effects of Ramelteon on DeliriumA Randomized Placebo-Controlled Trial. *JAMA Psychiatry*. 2014: p. 397-403.
 155. Pfister D, Siegemund M, Dell-Kuster S, Smielewski P, Ruegg S, Strebel SP, et al. Cerebral perfusion in sepsis-associated delirium. *Critical Care*. 2008.
 156. Hatherill S, Flisher AJ. Delirium in children and adolescents: A systematic review of the literature. *Journal of Psychosomatic Research*. 2010: p. 337-344.
 157. Izaks G, Westendorp RGJ. Ill or just old? Towards a conceptual framework of the relation between ageing and disease. *BMC Geriatrics*. 2003.
 158. Turgut N, Karacalar S, Akdaş TE, Odacılar Ö, Öztürk Ali C, Ak A, et al. The correlation among the Ramsay sedation scale, Richmond agitation sedation scale and Riker sedation agitation scale during midazolam-remifentanyl sedation. *Rev. Bras. Anesthesiol*. 2017: p. 347-354.
 159. Ramsay MAE. Conscious Sedation Consulting. [Online]. Available from: <http://www.sedationconsulting.com/oldsite/about/principals/171-how-to-use-the-ramsay-score-to-assess-the-level-of-icu-sedation>.
 160. Devlin J, Boleski G, Mlynarek M, Nerenz DR, Peterson E, Jankowski M, et al. Motor Activity Assessment Scale: A valid and reliable sedation scale for use with mechanically ventilated patients in an adult surgical intensive care unit. *Critical Care Medicine*. 1999: p. 1271-1275.
 161. Schweickert WD, Pohlman MC, Pohlman AS, Nigos C, Pawlik AJ, Esbrook CL, et al. Early physical and occupational therapy in mechanically ventilated, critically ill patients: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2009: p. 1874-1882.
 162. Burkhart C, Dell-Kuster S, Gamberini M, Moeckli A, Grapow M, Filipovic M, et al. Modifiable and Nonmodifiable Risk Factors for Postoperative Delirium After Cardiac Surgery With Cardiopulmonary Bypass. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. 2010: p. 555-559.

ΕΘΝΙΚΟΝ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟΝ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΝ ΑΘΗΝΩΝ
ΤΜΗΜΑ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗΣ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

ΕΙΔΙΚΕΥΣΗ: ΚΛΙΝΙΚΗ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗ
ΚΑΤΕΥΘΥΝΣΗ: ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΚΑΙ ΕΠΕΙΓΟΥΣΑ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗ

**Ο ΡΟΛΟΣ ΤΩΝ ΚΑΤΑΣΤΑΛΤΙΚΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ ΣΤΗΝ ΠΡΟΛΗΨΗ ΤΟΥ
ΠΑΡΑΛΗΡΗΜΑΤΟΣ ΣΤΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΤΗΣ ΜΟΝΑΔΑΣ ΕΝΤΑΤΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ**

ΠΑΠΑΠΑΡΙΣΗ ΒΑΣΙΛΙΚΗ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή: Το παραλήρημα ή αλλιώς ντελίριο είναι ένα σύνδρομο, που χαρακτηρίζεται κυρίως από οξεία έναρξη και κυμαινόμενη πορεία διαταραχής της ψυχικής κατάστασης, της προσοχής και του επιπέδου συνείδησης και εκδηλώνεται συχνά σε νοσηλευόμενους ασθενείς της Μονάδας Εντατικής Θεραπείας (ΜΕΘ)

Σκοπός: Σκοπός της παρούσας εργασίας ήταν να διερευνήσει τον ρόλο των κατασταλτικών φαρμάκων στην πρόληψη του παραληρήματος σε ασθενείς της ΜΕΘ.

Μεθοδολογία: Διενεργήθηκε συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας στις ηλεκτρονικές βάσεις Pubmed, Science-Direct, Google scholar και στο Εθνικό Κέντρο Τεκμηρίωσης για μελέτες που δημοσιεύτηκαν έως τον Φεβρουάριο του 2018. Κριτήρια ένταξης των άρθρων ήταν η αγγλική γλώσσα, ο μελετώμενος πληθυσμός να έχει ηλικία άνω των 18 ετών και να πραγματοποιήθηκε σύγκριση δύο ή περισσότερων κατασταλτικών φαρμακευτικών ουσιών στον χώρο της ΜΕΘ, ενώ εξαιρέθηκαν οι μελέτες που ερεύνησαν κάποιο αντιψυχωσικό φάρμακο. Τελικά το δείγμα αποτέλεσαν 24 μελέτες.

Αποτελέσματα: Οι φαρμακευτικές ουσίες που χρησιμοποιήθηκαν ως κατασταλτικά με στόχο την πρόληψη του παραληρήματος ήταν η δεξμεδετομιδίνη, η προποφόλη, η μιδαζολάμη, η λοραζεπάμη, η μορφίνη, η ρεμιφεντανύλη, η φαιντανύλη, η κεταμίνη, η ριβαстиγμίνη, το ramelteon. Τα αποτελέσματα δεν ήταν απολύτως σαφή, διότι τα συμπεράσματα των ερευνών πολλές φορές ήταν αντίθετα. Φαίνεται πως η δεξμεδετομιδίνη συγκρινόμενη με άλλες ουσίες μειώνει την εμφάνιση παραληρήματος, αλλά και της διάρκειάς του, ενώ το ramelteon φαίνεται πως έχει επίσης θετικά αποτελέσματα.

Συμπεράσματα: Για την πρόληψη του παραληρήματος στον χώρο της ΜΕΘ έχει προταθεί η χορήγηση διάφορων κατασταλτικών φαρμάκων, που φαίνεται να εμφανίζουν θετικά αποτελέσματα. Περαιτέρω έρευνες κρίνονται αναγκαίες, έτσι ώστε να βρεθεί η κατάλληλη ουσία , με τις λιγότερες πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες, που να προλαμβάνει την εκδήλωση του παραληρήματος στην ΜΕΘ.

Λέξεις-κλειδιά: παραλήρημα, ντελίριο, πρόληψη, Μονάδα Εντατικής Θεραπείας (ΜΕΘ), κατασταλτικά

NATIONAL AND KAPODISTRIAN UNIVERSITY OF ATHENS
FACULTY OF NURSING
POSTGRADUATE PROGRAMME

SPECIALIZATION: CLINICAL NURSING
DIRECTION: INTENSIVE AND URGENT NURSING

**THE ROLE OF SEDATIVE DRUGS IN THE PREVENTION OF DELIRIUM IN
INTENSIVE CARE UNIT PATIENTS**

PAPAPARISI VASILIKI

ABSTRACT

Introduction - Background: Delirium is a syndrome, that is characterized mainly by acute onset fluctuating course of mental state, attention and consciousness, and is often manifested in hospitalized patients in Intensive Care Unit (ICU).

Aim: The aim of this study was to investigate the role of sedative drugs in the prevention of delirium in ICU patients.

Methodology: A systematic review of bibliography was conducted in Pubmed, Science-Direct, Google Scholar and the National Documentation Center of Greece for studies published by February 2018. The inclusion criteria were the English language, the population to be studied being over the age of 18 years old and a comparison of two or more sedative drugs in the ICU, except of the studies that investigated an antipsychotic drug. Finally, the sample consisted of 24 studies.

Results: The drugs that were used as sedatives to prevent delirium were dexmedetomidine, propofol, midazolam, lorazepam, morphine, remifentanyl, fentanyl, ketamine, rivastigmine and ramelteon. The results were not entirely clear, as the conclusions of the investigations were often opposite. It appears that dexmedetomidine, compared to other substances, reduces the occurrence and duration of delirium. Additionally ramelteon seems to have positive results, also.

Conclusions: In order to prevent delirium in the ICU, it has been suggested that the administration of various sedative drugs may result in positive outcomes. Nevertheless,

further research is needed in order to find the right substance, with the least possible negative side effects, which will prevent the onset of ICU delirium.

Keywords: delirium, prevent, Intensive Care Unit (ICU), sedatives