

e-ISSN: 2345-0592 <b>Online issue</b> Indexed in <i>Index Copernicus</i>	<b>Medical Sciences</b>  Official website: <a href="http://www.medicosciences.com">www.medicosciences.com</a>	
--	--	---

## Delirium in Patients with Covid – 19 and its Treatment in the Intensive Care Unit

Viktorija Mačiulytė<sup>1</sup>, Gintarė Iveta Semėnaitė<sup>1</sup>

<sup>1</sup>*Lithuanian University of Health Sciences, Academy of Medicine, Faculty of Medicine, Kaunas, Lithuania*

**Abstract.** The coronavirus (Covid - 19) infection which was first recorded in 2019 and has spread to become a global pandemic since then, does not only cause pneumonia and respiratory failure, but also other systemic lesions and symptoms. Delirium, a non-specific organic brain syndrome, effecting consciousness, perception, causing disturbances in thinking, memory, behaviour and emotions, has been commonly reported in patients with Covid-19 treated in the intensive care units. Delirium increases patient mortality, thus it is important to preserve, prevent and treat this condition. In this article we review Covid-19 infection and its association with delirium and its treatment in the Intensive Care Unit.

**Aim:** to analyse and evaluate the latest information involving delirium and its association with Covid – 19 and treatment of this condition in the ICU.

**Methods:** information for this literature review was collected using keywords related to Covid -19 and delirium in “PubMed” database.

**Conclusions.** As delirium may increase patient mortality, patients should be given preventive measures and effective treatment in a timely manner. Further studies should be performed to identify risk factors for the occurrence of Covid-19 delirium, the most effective preventive measures and treatment.

**Keywords:** delirium, ICU, Covid-19.

## Delyras ir jo gydymas Covid-19 infekcija sergantiems pacientams Intensyvios terapijos skyriuje

Viktorija Mačiulytė<sup>1</sup>, Gintarė Iveta Semėnaitė<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Medicinos akademijos Medicinos fakultetas, Kaunas, Lietuva

**Santrauka:** 2019 metų pabaigoje pirmą kartą užfiksuota ir nuo to laiko pasaulinę pandemiją sukėlusį koronaviruso (Covid – 19) infekcija sukelia ne tik pneumoniją ir kvėpavimo nepakankamumą, bet ir kitų sistemų pažeidimų ir simptomų. Pastebėta, kad pacientams, sergantiems Covid – 19 ir gydomiems Intensyvios terapijos skyriuose, dažnai pasireiškia delyras - nespecifinis organinis smegenų sindromas, pasireiškiantis sąmonės, dėmesio, suvokimo, mąstymo, atminties, elgesio, emocijų bei miego – budrumo ritmo sutrikimais. Delyras didina pacientų mirtingumą, todėl svarbu savalaikė šios būklės prevencija, atpažinimas ir gydymas. Šiame straipsnyje apžvelgiame Covid-19 infekcijos ir delyro ryšį bei jo gydymą Intensyvios terapijos skyriuje. **Tikslas:** išanalizuoti naujausią informaciją, susijusią su delyru ir jo sąsaja su Covid – 19 infekcija ir šios būklės gydymu intensyvios terapijos skyriuje.

**Metodai:** literatūros apžvalgai informacija buvo renkama pasitelkus “PubMed” duomenų bazę. Šiam tikslui buvo naudojami raktiniai žodžiai susiję su delyru ir Covid – 19 infekcija.

**Išvados.** Delyras gali didinti pacientų mirtingumą, todėl turi būti taikomos prevencinės priemonės, o atsiradus nespecifiniam organiniam smegenų sindromui – savalaikis efektyvus gydymas. Tolimesni tyrimai turėtų būti atliekami nustatant rizikos veiksnius Covid-19 delyro pasireiškimui, efektyviausiems prevenciniams veiksams ir gydymui.

**Raktiniai žodžiai:** delyras, Intensyvios terapijos skyrius, Covid-19 infekcija.

### Įvadas

Pirmą kartą apie Koronaviruso ligą (Covid - 19) pranešta Wuhane, Kinijoje 2019 m. gruodžio mėnesio pabaigoje [1]. Šiai ligai būdingas sunkus ūminis respiracinis sindromas, vadinamas SARS-CoV-2, kuris paveikė daug žmonių ir dėl greito plitimo Pasaulio sveikatos organizacijos (PSO) paskelbtas pasauline pandemija. Nors pagrindinis COVID-19 taikynys yra plaučiai ir dažniausiai

paveikiama kvėpavimo sistema, išsivysto abipusė pneumonija ir kvėpavimo sutrikimas, funkcinis SARS-CoV-2 receptorius ACE2 (angiotenziną konvertuojantis fermentas, *angl. angiotensin converting enzyme*) yra daugelyje žmogaus organų, įskaitant nervų sistemą [2;3]. Taip pat gali būti pažeisti kiti organai, tokie kaip širdis, kepenys, inkstai ir smegenys. Neurologiniai simptomai,

tokie kaip sutrikusi sąmonė ir sumišimas, buvo pagrindinė neurologinio pažeidimo forma pacientams, sergantiems COVID-19 [4]. Neaišku, ar šie neurologiniai simptomai yra tiesioginė viruso patekimo į centrinę nervų sistemą (CNS) priežastis, ar netiesioginis atsakas (citokinų audra) [5;6]. Taip pat pastebėta, kad pacientai, kuriems reikalingas gydymas Intensyvios terapijos skyriuje, dažniau sirgo gretutinėmis ligomis ir buvo vyresnio amžiaus, kas taip pat gali būti delyro pasireiškimo priežastimi [7]. Prie jau žinomų delyro rizikos veiksnių, pandemijos metu nustatyta, kad Covid-19 infekcija turi tiesioginį ir netiesioginį poveikį delyro atsiradimui. Šiame straipsnyje apžvelgiame Covid-19 infekcijos ir delyro ryšį ir gydymą Intensyvios terapijos skyriuje.

### **Delyras**

Pagal TLK-10 apibrėžimą, delyras (nesukeltas alkoholio arba kitų psichoaktyvių medžiagų) – tai nespecifinis organinis smegenų sindromas, pasireiškiantis sąmonės, dėmesio, suvokimo, mąstymo, atminties, elgesio, emocijų bei miego – budrumo ritmo sutrikimais. Jo trukmė būna įvairi, o sunkumo laipsnis kinta nuo lengvo iki labai sunkaus [8]. Literatūroje delyras dažniausiai apibūdinamas kaip ūminis praeinantis globalus pažinimo funkcijų sutrikimas, kuriam būdingas nesiorientavimas vietoje ir laike, suvokimo sutrikimai, susijaudinimas. Manoma, kad delyras apima ūmių sumišimo būsenų spektrą. Tai yra ūmi būklė, reikalaujanti neatidėliotino gydymo. Mirštamumas nuo jo yra kur kas didesnis nei nuo depresijos ar demencijos. Laiku nesuteikus pagalbos delyras gali sukelti negrįžtamus smegenų

pakenkimus, dėl kurių išsivysto demencija [9]. Pacientai taip pat gali patirti haliucinacijas ar kludiesius [10]. Pagal paciento aktyvumą išskiriamos 3 delyro formos: hiperaktyvi, hipoaktyvi ir mišri.

Esant hiperaktyviai delyro formai pacientai būna nerimastingi, padidėjusio budrumo, matomas psichomotorinis sujaudinimas. Ši forma būdinga delyru, atsiradusiam dėl alkoholio nutraukimo, intoksikacijos amfetaminais ar LSD, ji būna 15–78 proc. atvejų. Esant hipoaktyviai formai pacientai atrodo apatiški, mieguisti, užsisklendę savyje, ramūs ir sumišę. Jiems gali būti klaidingai diagnozuota depresija. Ši forma sudaro 7–19% atvejų ir yra dažna hepatinės encefalopatijos metu. Ši forma susijusi su labiau sutrikusia pažinimo funkcija ir sunkesne bendra būkle. Mišri delyro forma pasitaiko 15–52 proc. atvejų, jai esant, pacientai būna mieguisti dieną ir aštuoti naktį [9]. Ūmi sumišimo būseną prisideda prie nepageidaujamų rezultatų, įskaitant ilgesnį hospitalizavimą, didesnį slaugos poreikį ir didesnį mirtingumą. Sunkios būklės pacientams, gydomiems Intensyvios terapijos skyriuje, yra daugybė delyro rizikos veiksnių, kuriuos galima modifikuoti atliekant prevencinius veiksmus [11]. Analgetikai, priešuždegiminiai vaistai, antibiotikai ir kiti medikamentai yra vienintelė delyro priežastis 12–39 proc. pacientų [12]. Tarp delyrą sukeliančių veiksnių taip pat aprašomas fizinis suvaržymas ir šlapimo pūslės kateterio naudojimas [13].

### **Covid-19 infekcija ir delyras**

Pasak PSO, pakitusi sąmonė ar sumišimas gali būti COVID-19 ligos simptomas dar prieš pasireiškiant

karščiavimui ir kosuliui [14]. Tačiau vyresnio amžiaus žmonėms COVID-19 virusinės infekcijos sukeltas karščiavimas ir hipoksemija gali sąlygoti delyrinių kliesių atsiradimą. Be to, gretutinės ligos gali paspartinti ūmaus sumišimo pasireiškimą [15]. Senyvų pacientų delyro metu stebėta padidėjusi pro - interleukinų ir neurožymens S100B baltymo koncentracija. Šie žymenys yra pripažinti kaip kraujo ir smegenų barjero sutrikimo indeksas [16]. Dažniausiai pasitaikančios gretutinės ligos, kuriomis sergantys pacientai buvo gydyti Intensyvios terapijos skyriuje dėl Covid-19 infekcijos ir kuriems pasireiškė delyras, buvo šios: arterinė hipertenzija, kitos širdies ir kraujagyslių ligos, galvos smegenų kraujotakos sutrikimai, cukrinis diabetas ir onkologiniai susirgimai [17]. Delyro pasireiškimą sustiprina dažnas poreikis vartoti dideles seduojančių medikamentų dozes kosuliui slopinti [18]. Covid – 19 sergantys pacientai, gydomi Intensyvios terapijos skyriuje, yra izoliuoti nuo lankytojų, be to turi minimalų kontaktą su gydančiu ir slaugančiu personalu, su kuriuo sunku bendrauti ir užmegzti ryšį dėl dėvimų asmenines apsaugos priemonių (AAP), kurios naudojamos siekiant sumažinti riziką užsikrėsti infekcija [19].

### **Prevenција ir gydymas**

Nepaisant didelio paplitimo ir daugybės mokslinių publikacijų, delyras dažnai yra neatpažįstama būklė. Rizikos veiksnių korekcija gali padėti išvengti apie 30-40 proc. delyro atvejų. Prevenција yra geriausias gydymas, svarbu palaikyti hidrataciją, užtikrinti efektyvų bendravimą ir tinkamą apšvietimą [20]. Kitos veiksmingos

priemonės yra ankstyva mobilizacija siekiant išvengti imobilizacijos, skausmo gydymas, deguonies užtikrinimas ir miego higiena [21;22]. Gydymas intensyvios terapijos skyriuje Covid-19 pandemijos metu gali pabloginti delyro simptomus. Atsiradus ūmiai sumišimo būsenai svarbiausia pašalinti visas akivaizdžias delyrą sukėlusias priežastis, užtikrinti tinkamą priežiūrą, užkirsti kelią komplikacijoms ir gydyti elgesio sutrikimus [21]. Pradinis paciento gydymas turėtų prasidėti standartiniu kvėpavimo takų, kvėpavimo funkcijos ir kraujotakos įvertinimu. Hiperaktyvios formos delyras gali sukelti ypatingų problemų Covid-19 pandemijos sąlygomis. Jei įmanoma, reikia vengti sedacijos, nes tai gali pabloginti paciento būklę [19]. Pagal šiuo metu turimus duomenis, antipsichotiniai vaistai nėra vartojami delyro gydymui ar profilaktikai ligoninėje gydomiems vyresnio amžiaus pacientams [23]. Neuroleptikų vartojimas turėtų būti svarstomas tik tuo atveju, jei asmuo kenčia nuo sunkių nerimą keliančių haliucinacijų ar kliesių, jei pacientas yra labai susijaudinęs arba jei jam gresia tiesioginė žala sau ar kitiems [24]. Skiriant delyro gydymą reikia atsižvelgti į tai, kad pacientams, kurie serga Covid-19 infekcija ir kurie gydomi medikamentais, QTc intervalo pailgėjimas galimas tiek vartojant chlorochiną / hidroksichlorochiną, tiek vartojant kai kuriuos antibiotikus ar antivirusinius vaistus. Todėl rekomenduojama apriboti ar vengti vartoti vaistus, kurie pailgina Q – T intervalą, pirmenybę teikiant vaistams, turintiems mažesnę QTc pailgėjimo riziką. Naujausios rekomendacijos yra pradėti nuo mažų lorazepamo ar haloperidolio dozių ir, jei reikia, dozę ir dažnį didinti. Būtina žinoti, kad benzodiazepinai gali sukelti kvėpavimo

slopinimą. Sunkiais atvejais gali prireikti ir antipsichotikų, ir lorazepamo [25].

### Išvados

Covid-19 liga kelia daug iššūkių, kadangi pažeidžia daugelį organizmo sistemų. Delyras tarp Covid-19 infekcija pacientų yra dažnas reiškinys, sukeltas daugelio faktorių. Kadangi delyras gali didinti pacientų mirtingumą, pacientams turi būti taikomos prevencinės priemonės, o jam atsiradus – savalaikis efektyvus gydymas. Palyginti su delyru nesergančiais pacientais, tiems, kuriems pasireiškia ūmus smegenų sindromas, reikia daugiau ligoninės personalo laiko ir brangių gyvybės palaikymo išteklių, jie ilgiau gydomi Intensyvios terapijos skyriuje ir jiems dažniau išsivysto komplikacijos. Dėl Covid-19 pandemijos metu naudojamų AAP delyro valdymas gali tapti sudėtingas. Turėtų būti atliekami tolimesni tyrimai nustatant rizikos veiksnius Covid-19 sąlygote delyro pasireiškimui, efektyviausiams prevenciniams veiksams ir gydymui.

### Literatūra

1. Lu H, Stratton CW, Tang YW. Outbreak of pneumonia of unknown etiology in Wuhan China: the mystery and the miracle. *J Med Virol.* 2020;92(4):401–402. doi: 10.1002/jmv.25678.
2. Zhao Y, Zhao Z, Wang Y, Zhou Y, Ma Y, Zuo W. Single-cell RNA expression profiling of ACE2, the putative receptor of Wuhan 2019-nCoV. *bioRxiv.* 2020 doi: 10.1101/2020.01.26.919985.
3. Li M.-Y., Li L., Zhang Y., Wang X.-S. Expression of the SARS-CoV-2 cell receptor gene ACE2 in a wide variety of human tissues. *Infect Dis. Poverty.* 2020
4. Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q, Chang J, Hong C, Zhou Y, Wang D, Miao X, Li Y, Hu B. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol.* 2020 doi: 10.1001/jamaneurol.2020.1127.
5. Desforges M, Le Coupanec A, Dubeau P, Bourgouin A, Lajoie L, Dubé M, Talbot PG. Human coronaviruses and other respiratory viruses: underestimated opportunistic pathogens of the central nervous system? *Viruses.* 2019;12(1):14. doi: 10.3390/v12010014.
6. Kempuraj D., Selvakumar G.P., Ahmed M.E., Raikwar S.P., Thangavel R., Khan A., Zaheer S.A., Iyer S.S., Burton C., James D., Zaheer A. COVID-19, mast cells, cytokine storm, psychological stress, and neuroinflammation. *Neuroscientist.* 2020;26: 402–414
7. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 2020 doi: 10.1001/jama.2020.1585.
8. Guideline 157: Risk reduction and management of delirium (2019) Publisher: Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) Accessed 30 Mar 2020
9. Logunova Z. Delyras vyresniame amžiuje. *Gerontologija* 2008;4(9):240-247.

10. Tieges Z, Evans JJ, Neufeld KJ, MacLulich AM. The neuropsychology of delirium: advancing the science of delirium assessment. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2018;33(11):1501–1511. doi: 10.1002/gps.4711.
11. Kotfis K, Marra A, Wesley Ely E. ICU delirium ' A diagnostic and therapeutic challenge in the intensive care unit. *Anaesthesiol Intensive Ther*. 2018;50(2):128–40.
12. Marcantonio ER. Delirium in Hospitalized Older Adults. *N Engl J Med*. 2017;377(15):1456–66.
13. Mattison MLP. Delirium. *Ann Intern Med*. 2020;173(7):ITC49–64.
14. Global COVID-19 Clinical Platform NOVEL CORONAVIRUS (COVID-19)—RAPID VERSION (2020) May 2021
15. D'Adamo H, Yoshikawa T, Ouslander JG. Coronavirus disease 2019 in geriatrics and long-term care: The ABCDs of COVID19. *JAGS*. 2020 doi: 10.1111/jgs.16445.
16. McNeil JB, Hughes CG, Girard T, EW LB, Chandrasekhar R, Han JH. Plasma biomarkers of inflammation, coagulation, and brain injury as predictors of delirium duration in older hospitalized patients. *PLoS ONE*. 2029;14(12):e0226412. doi: 10.1371/journal.pone.0226412.
17. Guan WJ, Liang WH, Zhao Y, et al. Comorbidity and its impact on 1590 patients with Covid-19 in China: a nationwide analysis. *Eur Respir J*. 2020;
18. Hawkins M, Sockalingam S, Bonato S, Rajaratnam T, Ravindran M, Gosse P, Sheehan KA. A rapid review of the pathoetiology, presentation, and management of delirium in adults with COVID-19. *J Psychosom Res*. 2021 Feb
19. Jin H., Hong C., Chen S., Zhou Y., Wang Y., Mao L., Li Y., He Q., Li M., Su Y., Wang D., Wang L., Hu B. Consensus for prevention and management of coronavirus disease 2019 (COVID-19) for neurologists. *Stroke Vasc Neurol*. 2020;5:146–151
20. Oh ES, Fong TG, Hshieh TT, Inouye SK. Delirium in older persons: advances in diagnosis and treatment. *JAMA*. 2017;318(12):1161–1174. doi: 10.1001/jama.2017.12067.
21. O'Hanlon S, Inouye SK. Delirium: a missing piece in the COVID-19 pandemic puzzle. *Age Ageing*. 2020 Jul 1;49(4):497-498
22. Bajwah S, Wilcock A, Towers R, Costantini M, Bausewein C, Simon ST, Bendstrup E, Prentice W, Johnson MJ, Currow DC, Kreuter M, Wells AU, Birring SS, Edmonds P, Higginson IJ. Managing the supportive care needs of those affected by COVID-19. *Eur Respir J*. 2020;pii:2000815. doi: 10.1183/13993003.00815-2020.
23. LaHue SC, James TC, Newman JC, Esmaili AM, Ormseth CH, Ely EW. Collaborative delirium prevention in the age of COVID-19. *J Am Geriatr Soc*. 2020 doi: 10.1111/jgs.16480.
24. Jenkinson J (2020) Delirium management advice for patients with confirmed or suspected COVID-19 in the acute trust setting. Accessed 11 May 2021

25. National Institute for Health and Care Excellence (2020) COVID-19 rapid guideline: managing symptoms (including at the end of life) in the community (NICE guideline NG163).