



Features of risk factors associated with ICU delirium: literature review

Deivydas Pavydis¹

¹*Vilnius University, Faculty of Medicine, Vilnius, Lithuania*

Abstract

Background. Delirium is a relatively common complication in intensive care unit patients, associated with increased morbidity, mortality, and long-term cognitive impairment. In the current literature, several different risk factors have been identified that potentially determine the development of ICU delirium.

Aim. To review scientific literature about the risk factors for delirium in intensive care unit and to discuss their impact on the prevention and management of this delirium.

Materials and methods. The literature search was conducted in the international database PubMed. Keywords such as “intensive care unit delirium“, “risk factors“, “cognitive impairment“, “sleep deprivation” , “mechanical ventilation” and their combinations were used. 741 publications were found in the search results, of which 703 articles were rejected that did not match the topic. The literature review includes 39 articles in English, published between 1999 and 2021.

Results. Intensive care unit delirium is a common and serious complication of critical illness and is associated with risk factors, such as advanced age, pre-existing cognitive impairment, mechanical ventilation, certain medications, and severity of illness. The mechanisms determining this association are multifactorial and include neuroinflammatory, neurochemical and neurophysiological processes.

Conclusions. Further future research is needed to determine the exact mechanisms of development of delirium in the intensive care unit, so that effective prevention and management strategies can be developed to improve the outcomes. Early identification of the risk factors and a comprehensive and multidisciplinary approach by clinicians is critical to ensure the best management of delirium in critically ill patients.

Keywords: intensive care unit delirium, risk factors, cognitive impairment, sleep deprivation, mechanical ventilation.

Intensyvios terapijos skyriaus delyro rizikos faktorių ypatybės: literatūros apžvalga

Deivydas Pavydis¹

¹*Vilniaus universitetas, Medicinos fakultetas, Vilnius, Lietuva*

Santrauka

Įvadas. Delyras yra ganėtinai dažnai stebima komplikacija intensyvios terapijos skyriaus pacientams. Jis siejamas su padidėjusiu segamumu, mirtingumu bei ilgalaikiais kognityviniais sutrikimais. Dabartinėje literatūroje yra išskirta nemažai įvairių rizikos faktorių, potencialiai lemiančių intensyvios terapijos skyriaus delyro išsivystymą.

Tikslas. Remiantis moksline literatūra, apžvelgti ir pateikti apibendrintą informaciją apie intensyvios terapijos skyriaus pacientų delyro aktualiausių rizikos faktorių ypatybes ir aptarti jų poveikį šio delyro prevencijai ir valdymui.

Metodai. Literatūros paieška buvo atlikta tarptautinėje duomenų bazėje PubMed. Naudoti raktiniai žodžiai „intensive care unit delirium“, „risk factors“, „cognitive impairment“, „sleep deprivation“, „mechanical ventilation“ ir jų kombinacijos. Pagal paieškos rezultatus buvo surastos 742 publikacijos, iš kurių buvo atmesti 703 straipsniai, neatitinkę nagrinėjamos temos. Į literatūros apžvalgą įtraukti 39 straipsniai anglų kalba, publikuoti 1999-2021 metais.

Rezultatai. Intensyvios terapijos skyriaus delyras yra dažnai sutinkama ir rimta kritinių susirgimų sukelta komplikacija, siejama su daugybe įvairių rizikos faktorių, tokių kaip vyresnis amžius, gretutiniai kognityviniai sutrikimai, dirbtinė plaučių ventiliacija, tam tikri medikamentai bei susirgimo ir būklės sunkumas. Mechanizmai nulemiantys sąsajas tarp delyro kritinių būklių pacientams išsivystymo ir minėtų rizikos faktorių yra daugiafaktoriniai ir įtraukiantys neurouždegiminius, neurocheminius bei neurofiziologinius procesus.

Išvados. Tolimesni ateities tyrimai reikalingi tikslių intensyvios terapijos skyriaus delyro išsivystymo mechanizmų nustatymui, jog būtų galima sukurti veiksmingas ir racionalias prevencijas ir valdymo strategijas, kurios leistų reikšmingai pagerinti kritinių būklių pacientų išėtis. Šiame straipsnyje aptartų rizikos veiksnių ankstyvas identifikavimas yra itin svarbus norint užkirsti kelią delyrai ar siekiant užtikrinti geriausią jo valdymą kritinių būklių pacientams. Visapusiškas ir multidisciplininis klinacistų požiūris į delyro valdymą yra būtinas, siekiant geriausių pacientų išėičių.

Raktažodžiai: intensyvios terapijos skyriaus delyras, rizikos faktoriai, kognityviniai sutrikimai, miego trūkumas, dirbtinė plaučių ventiliacija.

1. Įvadas

Delyras yra dažnas, greitai besivystantis ir eigoje kintantis neuropsichiatrinis sutrikimas, kuriam būdingi dėmesio, sąmonės ir kognityvinių funkcijų sutrikimai (1). ITS delyras yra specifinė delyro forma, kuri pasireiškia kritinių būklių pacientams, gydomiems intensyvios terapijos skyriuje (ITS). ITS delyro dažnis svyruoja tarp 20 ir 80 %, priklausomai nuo tiriamos populiacijos (2). Šis sutrikimas siejamas su įvairiomis neigiamomis pacientų išėtimis, įskaitant padidėjusį segamumą, mirtingumą bei ilgalaikius kognityvinius sutrikimus (3). Skaičiuojama, jog su ITS delyru siejama finansinė našta kasmet siekia 4 milijardus dolerių Jungtinėse Amerikos Valstijose, daugiausiai dėl ilgesnių hospitalizacijų (4). Dabartinėje literatūroje yra išskirta nemažai rizikos faktorių, tokių kaip vyresnis pacientų amžius, gretutiniai kognityviniai sutrikimai, dirbtinė plaučių ventilacija (DPV), miego trūkumas, tam tikrų medikamentų naudojimas bei susirgimo ir būklės sunkumas, lemiančių ITS delyro išsivystymą. Šiame straipsnyje bus apžvelgiama dabartinė literatūra minėtų rizikos faktorių tematika ir aptariamas jų poveikis ITS delyro prevencijai ir valdymui.

2. Metodika

Literatūros paieška buvo atlikta tarptautinėje duomenų bazėje PubMed. Pagal paieškos rezultatus buvo surasta 477 publikacijų, iš kurių buvo atmesti 414 straipsnių, neatitikę nagrinėjamos temos. Į literatūros apžvalgą buvo įtraukti 63 straipsniai anglų kalba.

3. Rezultatai

3.1. Amžius

Geriatrinio amžiaus žmonių grupė yra sparčiausiai auganti populiacija pasauliniu mastu. Tai galima paaikškinti gerėjančia gyvenimo kokybe, medicinos priežiūra bei jos prieiga, ypač besivystančiose

valstybėse. Teigiama, jog delyro paplitimas tarp senyvo amžiaus žmonių bendrojoje populiacijoje nėra itin aukštas (1-2 %), tačiau jis didėja kartu su amžiumi iki 14 % tarp vyresnių nei 85 metai žmonių (5). Tačiau A. Sharma ir kitų atlikta studija parodė, jog delyro paplitimo procentas susidūrus su hospitalizacija didėja iki 35 % geriatrinio amžiaus populiacijoje, o ITS delyro išsivystymas buvo nustatomas reikšmingai dažniau tarp vyresnių nei tarp jaunesnių pacientų (6).

Įvairių autorių duomenimis kritinių būklių pacientų delyro paplitimas didėja su amžiumi, dažniui varijuojant nuo 10 iki 80 % pacientų vyresnių nei 65 metai (7). P. Pandharipande ir bendraautorių atlikta studija (4) parodė, jog rizika delyro išsivystymui ITS buvo 2,25 karto didesnė pacientams vyresniems nei 65 metai lyginant jaunesniais pacientais. Kitos studijos rezultatai atskleidė, jog kritinių būklių delyro išsivystymo rizika išauga 10 % su kiekvienais papildomais metais virš 65 metų (8).

Vienas iš tai aiškinančių mechanizmų yra amžinių pakitimų sukeltas imuninės sistemos disfunkcionalumas. Jis lemia lėtinį centrinės nervų sistemos (CNS) uždegimą, aktyvindamas astroцитus ir mikroglijas. Minėtų ląstelių aktyvacija realizuojasi prouždegiminių citokininų, chemokininų ir mediatorių lokaliu išsiskyrimu. Kritinių būklių metu neretai stebimas sisteminis uždegimas kartu su apibūdintu CNS uždegimu sinergistiškai veikdami padidina hematoencefalinio barjero bei kraujagyslių pralaidumą, dėl to įvyksta masyvi uždegiminių faktorių penetraciją į nervinius audinius ir tai galimai prisideda prie ITS delyro vystymosi (9,10). Kitas galimas mechanizmas aiškinamas oksidacinio streso teorija – senstant silpnėja antioksidacinės sistemos pajėgumas, todėl kritinių būklių metu suaktyvėjusi laisvųjų deguonies radikalų sintezė potencialiai prisideda prie ITS pacientų kognityvinių funkcijų sutrikimų atsiradimo (11). Yra įrodymų, jog prie kritinių būklių delyro patogenezės

prisideda senėjimo procesų sukelti neurotransmitorių ir sinapsių pakitimai bei cirkadinio ritmo sutrikimai ir gretutinių lėtinių ligų inicijuoti uždegimai (1,2,12).

Taigi vyresnis amžius yra reikšmingas rizikos faktorius kritinių būklių pacientų delyro išsivystymui ir su amžiumi susiję mechanizmai atlieka svarbų vaidmenį šios ligos patogenezėje. CNS uždegimas, oksidacinis stresas, sutrikusi neurotransmisija bei cirkadinis ritmas ir gretutinių ligų sukelti uždegimai yra su amžiumi susiję mechanizmai, kurie gali sutrikdyti normalias kognityvines funkcijas bei padidinti delyro išsivystymo riziką vyresnių pacientų populiacijoje.

3.2. Gretutiniai kognityviniai sutrikimai

Kitas plačiai šiuolaikinėje literatūroje aptariamas ir išskiriamas rizikos faktorius ITS pacientų delyro išsivystymui yra gretutiniai kognityviniai sutrikimai. Tai platus terminas, apimantis daugybę pažinimo sutrikimų, tokių kaip lengvas kognityvinis sutrikimas (LKS), demencija ir kiti kognityviniai sutrikimai. LKS apibrėžiamas kaip didesnis pažinimo funkcijų sutrikimas nei numatoma pagal amžių ir išsilavinimo lygį, tačiau nepakankamas, jog atitiktų demencijos kriterijus (13). Demencija yra sunkesnė kognityvinio sutrikimo forma, kai stebimi reikšmingi pažinimo funkcijų sutrikimai skirtingose kognityvinėse srityse, įskaitant atminties, kalbos ir apsitarnavimo (14).

Įvairios studijos parodė, jog gretutiniai kognityviniai sutrikimai statistiškai reikšmingai padidina delyro išsivystymo riziką kritinių būklių pacientams. Vieno tyrimo metu buvo nustatyta, jog pacientams, turintiems gretutinį kognityvinį sutrikimą, daugiau nei du kartus dažniau išsivystė delyras gydymo ITS metu nei jo neturintiems (4). Kita studija atskleidė, jog kritinių būklių pacientams su LKS statistiškai reikšmingai dažniau pasireiškė

delyro simptomatika nei LKS neturintiems pacientams (15).

Mechanizmai, lemiantys sąsajas tarp gretutinių kognityvinių sutrikimų ir kritinių būklių delyro išsivystymo, šiai dienai nėra iki galo pilnai išaiškinti ir suprasti. Tačiau literatūroje yra iškeltas keletas hipotezių, aiškinančių minėtus mechanizmus. Teigiama, jog pacientai su gretutiniais kognityviniais sutrikimais turi sumažėjusį kognityvinių funkcijų rezervą, todėl yra labiau pažeidžiami išaugusiems kognityviniams poreikiams kritinių susirgimų metu (16). Kitos hipotezės autoriai siūlo, jog ITS pacientų delyras yra predisponuotas gretutinių kognityvinių sutrikimų, sutrikdant pacientų galimybes priimti ir suvokti sensorinę informaciją, su kuria susiduriama gydymo ITS metu (17). Taip pat, manoma, jog gretutiniai kognityviniai sutrikimai potencialiai didina medikamentų toksiskumo ir kitų su gydymu susijusių komplikacijų riziką (18).

Svarbu identifikuoti pacientus su gretutiniais kognityviniais sutrikimais ir imtis visų įmanomų prevencinių priemonių ITS delyro išsivystymui. Vienas iš tokių metodų yra taikyti ne farmakologines delyro prevencijos intervencijas, tokias kaip ankstyva mobilizacija, kognityvinė stimuliacija ir miego cirkadiniu ritmu skatinimas (19). Kitas siūlomas metodas yra vengti delyrogeniškų medikamentų, tokių kaip benzodiazepinai ir opioidai, pacientams su gretutiniais kognityviniais sutrikimais. Y. Skrobik ir bendraautorų atliktoje sisteminėje literatūros apžvalgoje (20) buvo nustatyta, jog ne benzodiazepinų grupei priklausantys raminamieji, tokie kaip deksmedetomidinas, siejami su žemesniu delyro paplitimu tarp kritinių būklių pacientų lyginant su benzodiazepiniais.

Taigi, gretutiniai kognityviniai sutrikimai laikomi reikšmingu rizikos faktoriumi kritinių būklių delyrui išsivystyti. Mechanizmai lemiantys šias sąsajas nėra

tiksliai nustatyti, tačiau galėtų būti siejami su pacientų sumažėjusiu kognityviniu rezervu, sutrikusiu sensorinės informacijos suvokimu ir/ar su padidėjusia farmakologinių komplikacijų rizika. Ankstyva šių pacientų identifikacija ir tinkamų prevencinių metodų taikymas galėtų sumažinti ITS delyro paplitimą bei pagerinti pacientų išeitį.

3.3. Dirbtinė plaučių ventiliacija

Dirbtinė plaučių ventiliacija (DPV) yra gyvybę gelbėjanti intervencija, taikoma kritinių būklių pacientams su kvėpavimo funkcijos nepakankamumu. Tačiau jos taikymas yra gerai žinomas rizikos faktorius ITS delyro atsiradimui, kuris dažniausiai yra lydimas kitų rizikos faktorių - pacientų sedacijos ir imobilizacijos, o visų jų suminis efektas stipriai prisideda prie kognityvinių funkcijų sutrikimų atsiradimo.

DPV tiesiogiai veikia smegenis per įvairius procesus, tokius kaip hipoksija, hiperkapnija ar sisteminis uždegimas. Plaučiuose yra produkuojamas reikšmingas uždegiminių citokinių ir laisvųjų deguonies radikalų kiekis, kurie patekę į sisteminę kraujotaką gali tiesiogiai veikti CNS (21). Įrodyta, jog DPV sukelti plaučių pažeidimai yra siejami su padidėjusia ITS delyro rizika (7), o medikamentai, naudojami DPV skausmo ir diskomforto kontrolei, taip pat prisideda prie aptariamoms rizikos didėjimo (22).

P. Pandharipande ir kitų atlikta retrospektyvinė kohortinė studija (23) parodė, jog DPV yra nepriklausomas rizikos faktorius ITS delyro išsivystymui kritinių būklių pacientams. Į studiją buvo įtraukti 275 pacientai, kuriems buvo taikoma DPV terapija, ir rezultatai parodė, jog delyro paplitimas buvo 50 % tarp DPV pacientų ir 27 % tarp ne DPV pacientų. Taip pat, buvo nustatyta tiesioginė koreliacija tarp mechaninės ventilacijos trukmės ir delyro paplitimo. Kita studija, atlikta E. W. Ely ir kitų (24), parodė panašius rezultatus –

nustatė DPV kaip reikšminga faktorių ITS delyro atsiradimui. Į tyrimą buvo įtraukta 330 mechaniškai ventiliuojamų pacientų, o delyro paplitimas tarp DPV pacientų buvo 60 %, tarp ne DPV – 32 %.

Vienas iš mechanizmų, galinčių paaiškinti šias sąsajas, remiasi dėl DPV taikymo sutrikusiais miego-būdravimo ciklais ir miego trūkumu, nes yra įrodymų, jog tai yra atskiras rizikos faktorius delyro išsivystymui. Kita teorija, aiškinanti šias sąsajas teigia, kad dėl DPV poveikio anglies dvideginis gali kauptis kraujyje ir dėl to įvykti galvos smegenų kraujagyslių vazodilatacija bei padidėti minutinė smegenų kraujotaka. Dėl šios hiperemijos gali atsirasti smegenų edema, lemianti sutrikusį deguonies pristatymą ir dėl to atsirandantį delyrą (25).

Taigi DPV yra gerai žinomas rizikos faktorius ITS delyro išsivystymui kritinių būklių pacientams. Skausmo ir diskomforto mažinimui naudojami medikamentai ir sutrikęs natūralus pacientų cirkadinis ritmas taip pat prisideda prie minėtos rizikos didėjimo. Todėl visos priemonės, skirtos delyro prevencijai ir minimizavimui, turėtų būti naudojamos klinikinėje praktikoje, nes jos gali pagerinti pacientų išeitį.

3.4. Miego-būdravimo ciklo sutrikimai

Vienas iš esminių rizikos faktorių prisidedančių prie kritinių būklių delyro išsivystymo yra miego trūkumas, kuris yra dažna problema patiriama pacientų, gydomų ITS, ir lemiamą įvairių trikdančių faktorių, tokių kaip aplinkos triukšmas, dažnos intervencijos bei DPV. Šiuolaikinėje literatūroje atsiranda vis daugiau įrodymų, jog miego trūkumas gali didinti ITS delyro riziką. M. A. Pisani ir bendraautorių atliktos studijos (26) rezultatai parodė, jog pacientai, patyrę miego trūkumą, dažniau susidūrė su delyro simptomatika nei tie, kurių miegas ITS buvo vertinamas kaip kokybiškas. Šio tyrimo autoriai nustatė, kad miego trūkumas yra

nepriklausomas rizikos faktorius delyro išsivystymui kritinių būklių pacientams, o pastangos pagerinti šių pacientų miego kokybę gali sumažinti ITS delyro paplitimą. Kita studija, atlikta R. F. Hu ir kitų (27), nustatė, jog miego trūkumą patiriantiems pacientams dažniau išsivysto delyras, net ir atsižvelgus į kitus rizikos veiksnius, tokius kaip amžius, ligos sunkumas ir raminamųjų vartojimas. Pagrindinis mechanizmas, lemiantis delyro išsivystymo rizikos padidėjimą, veikia per cirkadinį ritmą, kuris reguliuoja miego-būdravimo ciklus, hormonų produkciją ir kitus fiziologinius procesus. Miego trūkumas sutrikdo šį ritmą, o tai pasireiškia plačiu spektru neigiamų efektų, tokių kaip suaktyvėję uždegiminiai procesai, sutrikusi imuninė funkcija bei pakitęs metabolizmas (28). Šie pokyčiai potencialiai prisideda prie kritinių būklių pacientų delyro išsivystymo, didindami kognityvinių sutrikimų, haliucinacijų bei sumušimo atsiradimo tikimybes. Įrodyta, jog pacientams, kurių cirkadinis ritmas buvo sutrikdytas, dažniau pasireiškia delyro simptomai nei tiems, kurie turi reguliarius miego-būdravimo ciklus (29). Be poveikio cirkadiniui ritmui, miego trūkumas gali didinti delyro riziką per mechanizmus, siejamus su stresu bei nerimu. Žinoma, jog miego trūkumas didina streso hormonų, tokių kaip kortizolis, išsiskyrimą, o tai galimai prisideda prie nerimo ir kognityvinių funkcijų sutrikimo atsiradimo (30). L. Burry ir bendraautorių atlikta studija (31) atskleidė, jog pacientams su miego trūkumu dažniau išsivystė depresija ir nerimo sutrikimai, kurie taip pat didina ITS delyro riziką. Svarbu paminėti, jog miego sutrikimų simptomams lengvinti ITS naudojami įvairūs medikamentai, kurie taip pat gali didinti riziką delyro išsivystymui. Taigi miego trūkumas yra reikšmingas rizikos faktorius kritinių būklių delyro išsivystymui. Ši sąsaja aiškinama per sutrikusio cirkadinio ritmo, padidėjusio streso bei nerimo ir padidėjusio medikamentų vartojimo procesus ir mechanizmus.

3.5. Medikamentai

Dabartinėje literatūroje sukaupti įrodymai kaip dar vieną atskirą rizikos faktorių delyro atsiradimui kritinių būklių pacientams nurodo tam tikrų medikamentų vartojimą. ITS pacientų gydymui naudojamas itin platus spektras įvairių medikamentų, o tokios dažnai naudojamų vaistų grupės kaip raminamieji, nuskausminamieji bei antipsichotikai siejami su padidėjusia delyro rizika. Raminamieji ir anestetikai, tokie kaip benzodiazepinai ir propofolis, dažnai ITS naudojami dirbtinės plaučių ventiliacijos palengvinimui bei optimizavimui ir kritinių būklių pacientų sedacijai. Tačiau, įrodyta, jog minėtų medikamentų naudojimas yra nepriklausomas rizikos faktorius delyro išsivystymui ITS pacientams (23,32). Opioidai, naudojami pacientų skausmo kontrolei, taip pat siejami su padidėjusia delyro rizika. Y. Skrobik ir kitų autorių atlikta studija (33) parodė, jog pacientai, gydymo metu gavę opioidų, daug dažniau susidūrė su delyro simptomais nei tie, kurie negavo opioidų. Tyrimo metu, taip pat, buvo nustatyta, jog delyro rizika didėjo kartu su didesnėmis opioidų dozėmis. ITS pacientų agitacijos simptomams slopinti neretai naudojami antipsichotikų grupei priklausantys vaistai, tokie kaip haloperidolis ar risperidonas. Tačiau literatūra nurodo, jog jie taip pat siejami su padidėjusia delyro rizika. Vienoje studijoje gauti rezultatai parodė, jog antipsichotinių medikamentų vartojimas buvo siejamas su reikšmingai didesne delyro išsivystymo rizika tarp ITS pacientų (34).

Nurodoma keletas potencialių mechanizmų, kuriais aptariamieji medikamentai prisideda prie kritinių būklių pacientų delyro išsivystymo. Vienas iš jų siūlo, jog medikamentai sutrikdo normalią neurotransmitorių veiklą sinapsėse, dėl kurios stebima sutrikusi sąmonės būklė ir delyro simptomatika (35). Kitas literatūroje aprašomas mechanizmas siūlo, kad medikamentai sutrikdo

miego-būdravimo ciklą ir būtent tai lemia tolimesnę kognityvinių funkcijų sutrikimą ir delyrą (36).

Dėl reikšmingai neigiamų pacientų išeičių siejamų su ITS delyru, įvairūs literatūros šaltiniai rekomenduoja kliniciams imtis medikamentų skyrimo modifikacijos strategijos. Tai apima vaistų mažesnių dozių naudojimą, medikamentų su trumpesniais skilimo pusperiodžiais skyrimą ir bendrą vaistų, siejamų su delyro rizikos didinimu, naudojimo minimizavimą (22).

Taigi ITS plačiai naudojami medikamentai, tokie kaip raminamieji, anestetikai, nuskausminamieji ir antipsichotikai, yra nepriklausomi rizikos faktoriai delyro išsivystymui. Siūloma keletas skirtingų mechanizmų aiškinančių šias sąsajas, vienas nurodo, jog tai lemia sutrikusi neurotransmitorių veikla, kitas – jog miego-būdravimo ciklas. Siekiant išvengti neigiamų išeičių, susijusių su ITS delyru, klinikinė praktikoje būtina taikyti medikamentų skyrimo modifikavimo strategijas.

3.6. Susirgimo ir būklės sunkumas

Įvairių studijų autoriai kaip atskirą rizikos faktorių nurodo paciento būklės ir ligos sunkumą. Tai galima įvertinti naudojant daugybę skirtingų skalių, įskaitant ūminių fiziologinių ir lėtinių ligų įvertinimo skalę (APACHE) II, nuoseklus organų nepakankamumo vertinimo (SOFA) skalę ir supaprastinta ūmios fiziologijos skalę (SAPS) II. Šiose skalėse atsižvelgiama į daugybę skirtingų kintamųjų, įskaitant gyvybinius rodiklius, laboratorinių tyrimų rezultatų vertes ir kitus klinikinius parametrus, ir ši informacija naudojama skaitinio balo apskaičiavimui, atspindinčio paciento fiziologijos sutrikimo lygį.

Daugybė studijų pademonstravo, jog pacientams, surenkantiems aukštus balus skirtingose ligos ir būklės sunkumą vertinančiose skalėse, dažniau pasireiškia delyro simptomatika ITS. T. Girard ir bendraautorius atliktas tyrimas (19) atskleidė, jog

pacientai su aukštesniais APACHE II balais dažniau patyrė delyrą nei žemesnius balus surinkusieji. Panašūs rezultatai buvo gauti ir kitame tyrime, kuriame susirgimo ir būklės sunkumui vertinti buvo naudojama SOFA skalė (24).

Viena iš teorijų, aiškinančių sąsajas tarp susirgimo sunkumo ir ITS delyro išsivystymo, teigia, jog pacientai su aukštesniais būklės sunkumo vertinimo skalių balais yra labiau pažeidžiami kitų žinomų rizikos faktorių, lemiančių kognityvinių funkcijų sutrikimus, tokių kaip aptarti medikamentai, DPV ar miego ciklo sutrikimai (7,37). Alternatyviai ši sąsaja gali būti paaiškinama tuo, jog ITS pacientų delyro išsivystymas yra lemiamas pačio kritinę būklę sukėlusio susirgimo patofiziologijos mechanizmu. Yra įrodymų, jog organizmo atsakas į susirgimą potencialiai sukelia CNS uždegimą ir taip prisideda prie neuronų pažeidimo, o tai galimai prisideda prie delyro išsivystymo (38). Pacientai, su aukštesniais būklės sunkumo vertinimo balais gali dažniau susidurti su aptartu CNS uždegimo fenomenu, dėl kurio gali padidėti delyro rizika.

Nepaisant sukauptų studijų, įrodančių susirgimo ir būklės sunkumą kaip reikšmingą rizikos faktorių delyro atsiradimui ITS pacientams, tarp mokslininkų išlieka diskusija, ar šis santykis nėra atsitiktinis. Vieni tyrėjai siūlo, jog būklės sunkumas klinikinėje praktikoje turėtų būti vertinamas kaip žymuo, nurodantis paciento pažeidžiamumą, kitais rizikos faktoriais, tokiais kaip vyresnis amžius, gretutiniai susirgimai ar tam tikrų medikamentų vartojimas. Tačiau dabartiniai įrodymai nurodo, jog susirgimo ir būklės sunkumas yra nepriklausomas rizikos faktorius net ir modifikavus kitus minėtus rizikos faktorius (39).

Vienas iš dabartinės literatūros šia tema trūkumų, jog daugelis tyrimų buvo atlikti su specifinėmis pacientų populiacijomis, tokiomis kaip pacientai su sepsiu ar ūminiu respiraciniu distreso sindromu. Todėl sunku teigti, jog sąsaja tarp susirgimo

sunkumu ir delyro simptomatikos išsivystymo yra reikšminga ir kitose pacientų populiacijose, todėl tolimesni šios srities tyrimai yra reikalingi, jog būtų galima atsakyti į išliekančius klausimus. Tačiau nepaisant šių trūkumų, klinicistai turėtų remtis jau sukauptais įrodymais ir imtis papildomų identifikacinių ir prevencinių priemonių, siekdami užkirsti kelią delyro atsiradimui aptartoje pacientų populiacijoje.

Taigi susirgimo ir būklės sunkumas yra reikšmingas rizikos faktorius kritinių būklių pacientų delyro išsivystymui, ši sąsaja galimai lemia padidėjusio pažeidžiamumo, kitais rizikos faktoriais, ir/ar pačio kritinę būklę lėmusio susirgimo patofiziologijos. Klinicistai turėtų suprasti šios sąsajos svarbą ir imtis papildomų priemonių, jog sumažintų delyro išsivystymo riziką. Tolimesni tyrimai reikalingi, kurie išanalizuotų šią asociaciją kitose pacientų populiacijose ir identifikuotų efektyvias šios patologijos prevencijos ir gydymo strategijas.

4. Išvados

ITS atsiradęs delyras yra dažnai sutinkama ir rimta kritinių susirgimų sukelta komplikacija, siejama su daugybe įvairių rizikos faktorių, tokių kaip vyresnis amžius, gretutiniai kognityviniai sutrikimai, dirbtinė plaučių ventiliacija, tam tikri medikamentai bei susirgimo ir būklės sunkumas. Mechanizmai nulemiantys sąsajas tarp delyro kritinių būklių pacientams išsivystymo ir minėtų rizikos faktorių yra daugiafaktoriniai ir įtraukiantys neurouždegiminius, neurocheminius bei neurofiziologinius procesus.

Siekiant sukurti veiksmingas ir racionales ITS delyro prevencijos ir valdymo strategijas, reikalingi tolimesni ateities tyrimai, kurie nustatytų tikslus ITS delyro išsivystymo mechanizmus. Šių strategijų metu atliekamos intervencijos, tikslingai nutaikytos į minėtus neurouždegiminius, neurocheminius ir

neurofiziologinius procesus, potencialiai leistų reikšmingai pagerinti kritinių būklių pacientų išeitis. Apibendrinant galima teigti, jog ITS delyras yra aktuali problema, kuri gali turėti reikšmingų ilgalaikių pasekmių pacientams. Šiame straipsnyje aptartų rizikos veiksnių ankstyvas identifikavimas yra itin svarbus norint užkirsti kelią delyrai ar siekiant užtikrinti geriausią jo valdymą ITS. Klinikinėje praktikoje visapusiškas ir multidisciplininis požiūris į delyro valdymą yra būtinas, siekiant geriausių artimųjų ir tolimųjų pacientų išiečių.

Literatūros šaltiniai

1. Inouye SK, Westendorp RGJ, Saczynski JS. Delirium in elderly people. *Lancet*. 2014 Mar 8;383(9920):911–22.
2. Ely EW, Shintani A, Truman B, Speroff T, Gordon SM, Harrell FE, et al. Delirium as a predictor of mortality in mechanically ventilated patients in the intensive care unit. *JAMA*. 2004 Apr 14;291(14):1753–62.
3. Pisani MA, Murphy TE, Van Ness PH, Araujo KLB, Inouye SK. Characteristics associated with delirium in older patients in a medical intensive care unit. *Arch Intern Med*. 2007 Aug 13;167(15):1629–34.
4. Pandharipande PP, Girard TD, Jackson JC, Morandi A, Thompson JL, Pun BT, et al. Long-term cognitive impairment after critical illness. *N Engl J Med*. 2013 Oct 3;369(14):1306–16.
5. Kukreja D, Günther U, Popp J. Delirium in the elderly: current problems with increasing geriatric age. *Indian J Med Res*. 2015 Dec;142(6):655–62.
6. Sharma A, Malhotra S, Grover S, Jindal SK. Incidence, prevalence, risk factor and outcome of delirium in intensive care unit: a study from India. *Gen Hosp Psychiatry*. 2012;34(6):639–46.
7. Pisani MA, Kong SYJ, Kasl SV, Murphy TE, Araujo KLB, Van Ness PH. Days of delirium are

associated with 1-year mortality in an older intensive care unit population. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009 Dec 1;180(11):1092–7.

8. Lin SM, Liu CY, Wang CH, Lin HC, Huang CD, Huang PY, et al. The impact of delirium on the survival of mechanically ventilated patients. *Crit Care Med.* 2004 Nov;32(11):2254–9.

9. Li Z, Zhang Z, Ren Y, Wang Y, Fang J, Yue H, et al. Aging and age-related diseases: from mechanisms to therapeutic strategies. *Biogerontology.* 2021 Apr 1;22(2):165–87.

10. Yang T, Velagapudi R, Terrando N. Neuroinflammation after surgery: from mechanisms to therapeutic targets. *Nat Immunol.* 2020 Nov;21(11):1319–26.

11. Martin LJ. Biology of Mitochondria in Neurodegenerative Diseases. *Prog Mol Biol Transl Sci.* 2012;107:355–415.

12. Patel SB, Poston JT, Pohlman A, Hall JB, Kress JP. Rapidly reversible, sedation-related delirium versus persistent delirium in the intensive care unit. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014 Mar 15;189(6):658–65.

13. Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Tangalos EG, Kokmen E. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch Neurol.* 1999 Mar;56(3):303–8.

14. McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack CR, Kawas CH, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2011 May;7(3):263–9.

15. Brummel NE, Bell SP, Girard TD, Pandharipande PP, Jackson JC, Morandi A, et al. Frailty and Subsequent Disability and Mortality among Patients with Critical Illness. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017 Jul 1;196(1):64–72.

16. Hopkins RO, Suchyta MR, Farrer TJ, Needham D. Improving post-intensive care unit neuropsychiatric outcomes: understanding cognitive effects of physical activity. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012 Dec 15;186(12):1220–8.

17. Fong TG, Davis D, Growdon ME, Albuquerque A, Inouye SK. The interface between delirium and dementia in elderly adults. *Lancet Neurol.* 2015 Aug;14(8):823–32.

18. Girard TD, Jackson JC, Pandharipande PP, Pun BT, Thompson JL, Shintani AK, et al. Delirium as a predictor of long-term cognitive impairment in survivors of critical illness. *Crit Care Med.* 2010 Jul;38(7):1513–20.

19. Girard TD, Pandharipande PP, Ely EW. Delirium in the intensive care unit. *Crit Care.* 2008;12 Suppl 3(Suppl 3):S3.

20. Skrobik Y, Ahern S, Leblanc M, Marquis F, Awissi DK, Kavanagh BP. Protocolized intensive care unit management of analgesia, sedation, and delirium improves analgesia and subsyndromal delirium rates. *Anesth Analg.* 2010 Aug;111(2):451–63.

21. Semmler A, Widmann CN, Okulla T, Urbach H, Kaiser M, Widman G, et al. Persistent cognitive impairment, hippocampal atrophy and EEG changes in sepsis survivors. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2013 Jan;84(1):62–9.

22. Barr J, Fraser GL, Puntillo K, Ely EW, Gélinas C, Dasta JF, et al. Clinical practice guidelines for the management of pain, agitation, and delirium in adult patients in the intensive care unit. *Crit Care Med.* 2013 Jan;41(1):263–306.

23. Pandharipande PP, Pun BT, Herr DL, Maze M, Girard TD, Miller RR, et al. Effect of sedation with dexmedetomidine vs lorazepam on acute brain dysfunction in mechanically ventilated patients: the MENDS randomized controlled trial. *JAMA.* 2007 Dec 12;298(22):2644–53.

24. Ely EW, Inouye SK, Bernard GR, Gordon S, Francis J, May L, et al. Delirium in mechanically

ventilated patients: validity and reliability of the confusion assessment method for the intensive care unit (CAM-ICU). *JAMA*. 2001 Dec 5;286(21):2703–10.

25. Mikkelsen ME, Christie JD, Lanken PN, Biester RC, Thompson BT, Bellamy SL, et al. The Adult Respiratory Distress Syndrome Cognitive Outcomes Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012 Jun 15;185(12):1307–15.

26. Pisani MA, Friese RS, Gehlbach BK, Schwab RJ, Weinhouse GL, Jones SF. Sleep in the intensive care unit. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015 Apr 1;191(7):731–8.

27. Hu R fang, Jiang X ying, Zeng Y ming, Chen X yang, Zhang Y hua. Effects of earplugs and eye masks on nocturnal sleep, melatonin and cortisol in a simulated intensive care unit environment. *Crit Care*. 2010;14(2):R66.

28. Irwin MR. Sleep and inflammation: partners in sickness and in health. *Nat Rev Immunol*. 2019 Nov;19(11):702–15.

29. Kamdar BB, Needham DM, Collop NA. Sleep deprivation in critical illness: its role in physical and psychological recovery. *J Intensive Care Med*. 2012;27(2):97–111.

30. Meerlo P, Sgoifo A, Suchecki D. Restricted and disrupted sleep: effects on autonomic function, neuroendocrine stress systems and stress responsivity. *Sleep Med Rev*. 2008 Jun;12(3):197–210.

31. Burry L, Cook D, Herridge M, Devlin JW, Fergusson D, Meade M, et al. Recall of ICU Stay in Patients Managed With a Sedation Protocol or a Sedation Protocol With Daily Interruption. *Crit Care Med*. 2015 Oct;43(10):2180–90.

32. Shehabi Y, Howe BD, Bellomo R, Arabi YM, Bailey M, Bass FE, et al. Early Sedation with Dexmedetomidine in Critically Ill Patients. *N Engl J Med*. 2019 Jun 27;380(26):2506–17.

33. Skrobik Y, Duprey MS, Hill NS, Devlin JW. Low-Dose Nocturnal Dexmedetomidine Prevents ICU

Delirium. A Randomized, Placebo-controlled Trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018 May 1;197(9):1147–56.

34. Burry L, Hutton B, Williamson DR, Mehta S, Adhikari NK, Cheng W, et al. Pharmacological interventions for the treatment of delirium in critically ill adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019 Sep 3;2019(9):CD011749.

35. Girard TD, Pandharipande PP, Carson SS, Schmidt GA, Wright PE, Canonico AE, et al. Feasibility, Efficacy, and Safety of Antipsychotics for ICU Delirium: the MIND Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Crit Care Med*. 2010 Feb;38(2):428–37.

36. Pandharipande P, Shintani A, Peterson J, Pun BT, Wilkinson GR, Dittus RS, et al. Lorazepam is an independent risk factor for transitioning to delirium in intensive care unit patients. *Anesthesiology*. 2006 Jan;104(1):21–6.

37. Kamdar BB, King LM, Collop NA, Sakamuri S, Colantuoni E, Neufeld KJ, et al. The effect of a quality improvement intervention on perceived sleep quality and cognition in a medical ICU. *Crit Care Med*. 2013 Mar;41(3):800–9.

38. Semmler A, Hermann S, Mormann F, Weberpals M, Paxian SA, Okulla T, et al. Sepsis causes neuroinflammation and concomitant decrease of cerebral metabolism. *J Neuroinflammation*. 2008 Sep 15;5:38.

39. Morandi A, Rogers BP, Gunther ML, Merkle K, Pandharipande P, Girard TD, et al. The relationship between delirium duration, white matter integrity, and cognitive impairment in intensive care unit survivors as determined by diffusion tensor imaging: the VISIONS prospective cohort magnetic resonance imaging study*. *Crit Care Med*. 2012 Jul;40(7):2182–9.