

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ

МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ



Др Ивана Сташевић Карличић

АНАЛИЗА НЕПОВОЉНИХ ИСХОДА ЛЕЧЕЊА ПАЦИЈЕНАТА СА  
ДИЈАГНОЗОМ ДЕЛИРИЈУМА У ЈЕДИНИЦИ ИНТЕНЗИВНЕ  
ПСИХИЈАТРИЈСКЕ НЕГЕ

Докторска дисертација

Крагујевац, 2016.

## Садржај

1. УВОД.....	1
1.1. Делиријум- историјат:.....	1
1.2. Дефиниција .....	3
1.3. Епидемиологија .....	4
1.4. Етиопатогенеза .....	4
1.5. Третман.....	10
1.6. Исход .....	17
1.7. Детекција делиријума .....	19
1.8. Фактори ризика за смртност.....	21
1.9. Трошкови.....	22
2. ЦИЉЕВИ.....	23
3. ХИПОТЕЗЕ .....	24
4. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОД.....	24
4.1. Врста студије.....	24
4.1а. Клиничка опсервациона студија случај - контрола.....	25
4.1а.1. Популација и узорковање .....	25
4.1а.2. Варијабле .....	25
4.1а.3. Снага студије.....	27
4.1а.4. Статистика.....	27
4.1б. Превођење и транскултурална валидација скале за рану детекцију делиријума у јединици интензивне неге (Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit- CAM ICU).....	28

4.16.1. Превод.....	28
4.16.2. Тип студије.....	28
4.16.3. Популација .....	28
4.16.4. Валидација и интеррејтерска релијабилност .....	29
4.16.5. Статистика.....	33
4.1в. Метода утемељене теорије .....	33
5. РЕЗУЛТАТИ .....	34
5.1. Студија случај - контрола .....	34
5.2. Превођење и транскултурална валидација скале за рану детекцију делиријума у јединици интензивне неге (Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit – CAM-ICU) .....	87
5.2а. Валидација и интеррејтерска релијабилност српске верзије Ричмондске скале за агитацију и седацију (Richmond Agitation and Sedation Scale – RASS) у јединици интензивне неге. ....	90
5.3. Метода утемељене теорије .....	92
6. ДИСКУСИЈА .....	97
7. ОГРАНИЧЕЊА СТУДИЈЕ .....	118
8. ЗАКЉУЧЦИ.....	119
9. ПРЕДЛОГ КОРЕКТИВНИХ МЕРА .....	120
10. ЛИТЕРАТУРА .....	122

## 1. УВОД

### 1.1. Делиријум- историјат:

Скоро да не постоји болест или поремећај који је кроз историју описиван тако конзистентно као што је делиријум. Упркос тромиленијумском присуству у писаним изворима још увек је остао тежак за дефинисање и захтеван за истраживање због нејасних етиопатогенетских фактора и хетерогености клиничке презентације (1,2). Термин делиријум потиче од латинске речи *deliro - delirare* (de-lira – забраздити), што значи скренути са праве линије, бити луд, блескаст, излапео или бунцати (3). У медицинским изворима први га је употребио Целзијус у првом веку наше ере, за опис менталног обољења услед грознице и трауме главе (4). Као алтернативу је користио термин френитис (4), који је претходно увео Хипократ, 500. године п.н.е., како би описао менталне сметње узроковане тровањем, грозницом или траумом главе (5). Сматра се да је садашња номенклатура у вези са делиријумом нејасна због употребе различитих термина за дефинисање и описивање овог синдрома кроз векове. На пример, Хипократ за дефинисање и именовање клиничког синдрома који данас називамо делиријумом користи више различитих термина, попут: лерос, манија, парафросин, паралерос, френитис, летаргус итд. (6,7,8). Термином френитис је описивао стање акутно насталих измена у домену понашања, спавања и когниције, често повезаних са грозницом, док је термин летаргус користио да опише инертност и пад реактивности пацијента. Веровао је да летаргус може сменити френитис и обратно (5). Целзијус је био први који је пријавио случајеве афебрилних делиријума и сугерисао да делиријум може настати и због злоупотребе алкохола (вина). По његовом мишљењу, делиријум не мора бити реверзибилан, већ може изазвати трајне последице (9). У средњевековним хроникама налазимо јасне описе делиријума. Византијски историчар Прокопије, који је забележио епидемију куге у Константинопољу 542. године (10), описује халуцинације током болести. Неки пацијенти су постајали насилни, уз пратећу инсомнију, узнемиреност, брбљивост (што одговара модерном концепту хиперактивног делиријума), док су други били поспани, нису препознавали особе из околине, падали су у кому и умирали услед неуношења хране и воде (што одговара модерном концепту хипоактивног делиријума). У раном осмом веку арапски лекари су такође описивали делиријум. Тако је Најаб уб дин Унхамад издвојио девет класа

болести које су припадале психопатологији, укључивши ту *souda a tabe* (фебрилни делиријум), и описао симптоме: губитак памћења, губитак контакта са околином и детињасто понашање. Када *souda* пређе у хронично стање, она постаје *janon*, који се карактерише инсомнијом, узнемиреностју и халуцинацијама (11). Бартоломео Англикус је у раном тринаестом веку, у поглављу о менталним болестима своје енциклопедије (12), увео реч парафренезис, како би одвојио делиријум узрокован фебрилношћу (са бољом прогнозом) од френезиса, узрокованог болешћу мозга и његових мембрана (са лошијом прогнозом). Филип Берот је 1593. године описао френезис као континуирано лудило праћено грозницом и окарактерисао га као тешко стање које може бити праћено губитком памћења и моћи расуђивања (6,7). Амброз Пер, хирург из 16. века, писао је о делиријуму као компликацији хируршких процедура, дефинишући га као пролазно стање, често праћено температуром и болом, узроковано ранама, гангреном итд (7). Томас Вилис је веровао да прогноза делиријума зависи од природе болести, старости пацијента и његовог претходног здравља, и да за разлику од случајева када се делиријум потпуно повуче након фебрилног стања, постоје и случајеви продуженог делиријума, који могу прећи у стање сталног лудила, меланхолије, блесавости и глупости (13). У 18. веку делиријум је схватан као озбиљно клиничко стање са лошом прогнозом и могућом трајном менталном дисфункцијом (7). Дејвид Хартли је 1749. описао хипнагогне и хипнапомпне феномене и визуелне халуцинације код делиријума, а 1794. Еразмус Дарвин укључује дезоријентацију и алтерацију свести у критеријуме за одвајање делиријума од лудила (12). Током 19. века стари термини, као што су френитис, френзи, френезис, летаргија, парафренезис, постепено нестају из медицинског речника, а дискусија се премешта на психопатологију делиријума и поремећаје свести као његову сржну карактеристику (14, 15). Почетком 19. века Сутон уводи термин делиријум *тременс* за стање узроковано претераним уносом или осетљивошћу на алкохол код неких људи, одвојивши га тако од френезиса, док Грејнер 1817. године уводи концепт помућења свести, означивши га сржним симптомом делиријума (16). По Крепелину, до помућења свести може доћи и у пролазним хистеричним стањима, кататонном ступору, меланхолији и стањима узнемирености (7). Уопштено, у 19. веку долази до увођења два нова концепта, помућења свести и конфузије, и покушаја да се делиријум узрокован алкохолом јасно одвоји као посебно стање. Клинички симптоми, а не етиологија и прогноза, постају окосница дефиниције делиријума (17). Почетком 20. века Бонхефер описује акутне органске поремећаје мозга као „симптоматске психозе“ које се карактеришу

помућењем свести (18). У њих укључује једноставни делиријум, халуцинозу, аменцију и симптоматски ступор. Курт Шнајдер је 1947. године, у дискусији о психозама повезаним са телесним болестима, означио помућење свести као централни дијагностички знак (19). Такође, прихватио је могућност хроничне компликације у виду деменције (19,20). Ејнцел и Романо су 1959. године нашли да је делиријум повезан са смањеним нивоима церебралног метаболизма, што су на електроенцефалограму регистровали као снижену спороталасну активност мозга (7,21). Крајем 20. века покушаји да се боље дефинишу ментални поремећаји, укључујући и делиријум, завршили су се консензусом у виду два класификациона система, DSM – Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (22) и МКБ – Међународна класификација болести (23).

### *1.2. Дефиниција*

Делиријум је акутни или субакутни, најчешће реверзибилни синдром оштећења виших кортикалних функција који се испољава као генерализовани поремећај (24). Данас постоји широк консензус о сржним клиничким карактеристикама делиријума. Поремећај пажње је кардинални симптом (укључује дистрактибилност, редуковану вигилност или тенацитет), уз оштећење свести, предоминантно оријентације у простору (24). Пропратни симптоми - поремећаји мишљења, циклуса будност - спавање, перцепције, афекта и моторног понашања - допуњују овај сложени неуропсихијатријски синдром акутног почетка и флукутирајућег тока.

У остале критеријуме за дијагнозу делиријума по DSM класификацији болести спадају: одсуство другог претходног, постојећег или развојног неурокогнитивног поремећаја, као и постојање података из личне историје, лабораторијских анализа и друге дијагностике која доказује постојање другог медицинског стања, интоксикације или апстиненције од психоактивних супстанци или изложености токсинима. У зависности од нивоа психомоторне активности пацијента, делиријум може бити хиперактивни (уз нестабилност афекта, агитацију и/или несарадљивост), хипоактивни (уз успореност и летаргију) и мешовити (са флукуацијом нивоа психомоторне активности).

МКБ класификује интоксикациони и апстиненцијални делиријум на посебном месту, са осталим поремећајима повезаним са злоупотребом психоактивних супстанци, уз специфично кодирање супстанце која га је изазвала.

### *1.3. Епидемиологија*

Делиријум је чест код хоспитализованих пацијената. Током хоспитализације 11-25% старијих пацијената доживи делиријум, док се код 29-31% старијих пацијената примљених без симптома делиријума овај синдром развије током хоспитализације (25). Општа учесталост је процењена на 11-42%, са грубом клиничком проценом да ће један од 5 хоспитализованих пацијената доживети делиријум у једном периоду хоспитализације (24). Стопе делиријума у јединицама интензивне неге (ЈИН), нарочито специјализованим, су веће. На пример, студије рађене у популације хируршких пацијената реферишу стопе преваленције које се крећу и до 77% код вентилираних пацијената (26). Инциденција делиријума у ЈИН се креће од 45-87% (27, 28). Пораст инциденције је у највећој мери последица великог броја пацијената на механичкој вентилацији у ЈИН. Као пример може послужити студија која је нашла да је инциденција делиријума код неинтубираних пацијената само 20% (29), док неке студије бележе инциденцију од 83% код механички вентилираних пацијената (30).

### *1.4. Етиопатогенеза*

Етиопатогенеза овог сложеног неуропсихијатријског синдрома је још увек нејасна. Још пре 50 година пионири у истраживању делиријума, Енгел и Романо, полазе од премисе да је неуробихејвиорални синдром делиријума одраз дисрегулације неуронске активности узроковане системским поремећајима (31). Током година постављене су бројне теорије које покушавају да објасне механизме настанка делиријума, при чему се, иако се свака односи на појединачне механизме или патолошке процесе, оне међусобно не искључују, већ преплићу и допуњују.

Неуроинфламаторна хипотеза (НИХ) се темељи на претпоставци да акутни периферни инфламаторни догађаји (инфективне, хируршке или трауматске етиологије) индукују активацију можданих паренхималних ћелија и експресију проинфламаторних цитокина и медијатора инфламације у централном нервном систему (ЦНС), условљавајући

неуроналну и синаптичку дисфункцију и последичну појаву неуробихејвиоралних и когнитивних симптома који карактеришу делиријум (32-37). НИХ претпоставља да је делирантна симптоматологија резултат повишене пропустљивости крвно-мождане баријере (КМБ) (38). Неки патолошки процеси (траума, инфекција) и хируршке процедуре могу бити извор тригер фактора који активирају инфламаторну каскаду, попут примене анестетика, екстензивне ткивне трауме, присуства страних организама или супстанци, повишених нивоа хормона, губитка крви и анемије, трансфузије крви, коришћења екстракорпоралне циркулације, хипоксије и реперфузије и миграције микроемболијских формација (38,39).

Постоје два пута којим имуни сигнали путују од периферије до мозга: неурални и хуморални (40). Неуралним путем патогени и цитокини са периферије активирају примарни аферентни неурон. Хуморални пут укључује патогене који из циркулације стижу у мозак преко хороидних плексуса, где условљавају продукцију и ослобађање проинфламаторних цитокина из ћелија сличних макрофагима. Неколико студија је доказало да делирантни пацијенти имају повишене нивое ЦРП, интерлеукина 1, интерлеукина 6, интерлеукина 8, интерлеукина 10 и фактора некрозе тумора  $\alpha$  (41-43).

Ћелије ЦНС реагују на присуство периферних имунских сигнала продукцијом цитокина и осталих медијатора, ћелијском пролиферацијом и активацијом хипоталамо-питуитарно-адреналне (ХПА) осовине. Ове неуроинфламаторне промене узрокују повећање пропустљивости КМБ и промене у синаптичкој трансмисији и неуралној ексцитабилности, што се клинички испољава неуробихејвиоралним и когнитивним симптомима карактеристичним за делиријум (32).

Током или после различитих патолошких процеса или трауме/операције, леукоцити адхерирају на ендотелне ћелије КМБ и активирају их, што доводи до ослобађања слободних радикала и ензима, разарања мембрана ендотелних ћелија и њихових међусобних спојева и последичног повећања ендотелне пермеабилности (44,45).

С друге стране, као одговор на егзогене и ендogene трауматске догађаје, активира се системски инфламаторни одговор, доводећи до ослобађања неоптерина и цитокина из моноцита и макрофага, који се могу наћи у плазми, урину и ликвору делирантних пацијената (32,38,42,43,46-50). Услед већ настале деструкције ендотелних ћелија долази до масивног транспорта цитокина кроз оштећену КМБ и продора леукоцита и цитокина у ЦНС, што доводи до исхемије и апоптозе неурона (32,50,51).



Хипотеза неуронског старења (ХНС) почива на претпоставци да физиолошке промене удружене са старењем представљају независни фактор ризика за делиријум, односно, стари су осетљивији на стрес и болест због снижене физиолошке резерве (52). Старење је удружено са променама нивоа неуротрансмитера повезаних са регулацијом стреса, редукцијом протока крви и васкуларизације мозга, губитком неурона (нарочито у locus ceruleus и substantia nigra) и изменама у функционисању интрацелуларног сигналног система (53-68). Нађени повишени нивои инфламаторних медијатора у плазми (цитокина и протеина акутне фазе) указују на повезаност инфламаторног одговора и неуродегенерације, праћене хроничном, селективном активацијом микроглијалних ћелија ЦНС (32,37). Старењем условљене промене имунолошког система, такозвана имуносенесценција, и повишена секреција цитокина од стране масног ткива доводе до хроничне инфламације, феномена познатог као инфламејџинг (игра речи у енглеском језику: инфламација - inflammation и старење – aging ) (69). Процес старења је праћен двоструким до четвороструким повећањем нивоа инфламаторних медијатора у плазми, укључујући цитокине и протеине акутне фазе (33,40,41). Остали фактори који доприносе вулнерабилности старијих пацијената су снижена когнитивна резерва, снижен метаболички капацитет и повећана осетљивост на дејство лекова, првенствено антихолинергика (39). На крају треба споменути и још увек контроверзну улогу аполипопротеина Е (АПОЕ), интерферона  $\gamma$  и фактора раста сличног инсулину у развоју делиријума, који су повезани и са старењем (70-74).

Хипотеза оксидативног стреса (ХОС) се заснива на претпоставци да хипоперфузија индукује оксидативно оштећење у ткивима и ћелијама, највећим делом услед стварања реактивних једињења кисеоника и азота (38). Било које стање које смањује капацитет ендогених редукционих система да неутралишу токсичне интермедијарне продукте нарушава равнотежу система и представља „оксидативни стрес“ (75). Сматра се да бројни патолошки процеси, као што су оштећење ткива, хипоксија, тешка болест и инфекција, могу повећати потрошњу кисеоника. То, уз повећан утрошак енергије и снижен оксидативни метаболизам у мозданом ткиву, доводи до церебралне дисфункције и испољавања когнитивних и бихејвиоралних симптома делиријума. Другим речима, делиријум је клиничка експресија церебралног метаболичког дефекта (31). Бројне студије рађене на узорку тешко оболелих пацијената у ЈИН показале су да је оксидативни метаболички стрес, изражен као поремећај вредности три параметра оксигенације – хемоглобина, хематокрита и пулсне оксиметрије, био присутан унутар

48 сати пре настанка делиријума (76). У истом узорку, клинички фактори повезани са високим нивоом оксидативног стреса (сепса, пнеумонија) били су чешћи код делирантних испитаника. Анималне студије су показале да осетљивост неурона на исхемијску повреду није униформна. Базалне ганглије, таламус, Пуркињеове ћелије, ламина 3 кортекса и пирамидални неурони хипокампуса су осетљивији на хипоксију, а степен оштећења варира зависно од узрока (77). Неадекватан оксидативни метаболизам је један од водећих узрока базичних метаболичких поремећаја који покрећу каскаду одговорну за развој делиријума. Наиме, немогућност одржавања јонских градијената доводи до кортикалне депресије (78-81), абнормалне синтезе, метаболизма и ослобађања неуротрансмитера (82-85) и оштећења способности ефикасне елиминације неуротоксичних продуката (86-88). ХОС се преплиће са неуротрансмитерском теоријом (НТТ), јер смањена оксигенација доводи до оштећења оксидативног метаболизма, што узрокује поремећај функционисања система пумпи АТП-азе (89). Резултат је немогућност одржавања јонског градијента на мембрани неурона, што доводи до инфлуksа натријума и калцијума, док калијум излази из ћелије (89). Инфлуks калцијума током хипоксије повезан је са масивним ослобађањем више неуротрансмитера, нарочито глутамата и допамина (89). Два фактора утичу на драматично повећање нивоа допамина. Прво, од кисеоника зависна конверзија допамина у норадреналин је значајно смањена. Друго, катехол-о-метил-трансфераза, ензим неопходан за деградацију допамина, инхибиран је токсичним метаболитима насталим услед хипоксије, што доводи до нагомилавања допамина (90). Истовремено, под утицајем хипоксије долази до снижења нивоа серотонина у кортексу и његовог повећања у стријатуму (91), док синтеза и ослабавање ацетилхолина опада, нарочито у холинергичким центрима (92).

Неуротрансмитерска хипотеза (НТХ) претпоставља да је делиријум привремени психијатријски поремећај настао као последица редуковане централне холинергичке неуротрансмисије, комбиноване са допаминергичким ексцесом (93,94). Такође, осим холинергичког и допаминергичког система који међусобно интерагују, претпоставља се и њихова интеракција са глутаматергичким и габаергичким путевима (95). Уопштено гледајући, најчешће описиване измене нивоа неуротрансмитера повезане са делиријумом су: снижен ниво ацетилхолина, повишен ниво допамина, норадреналина и/или глутамата и измењен ниво серотонина (смањење или повећање зависно од околности и етиолошких фактора), хистамина и/или ГАБА (38,38,54). Нормалан ниво

ацетилхолина је неопходан за регулацију брзих фаза спавања, памћења и синхронизације електроенцефалограма. Анималне студије су показале дисбаланс холинергичке неуротрансмисије (38,96-98) у неколико модела енцефалопатије и делиријума индукованих хипоксијом, тровањем нитритима, дефицијенцијом тиамина, хепатичким оштећењем, тровањем угљен-моноксидом, анестезијом, физичком имобилизацијом и хипогликемијом (99-101). Постоји укрштање НТХ и ХНС – старење је само по себи повезано са дисбалансом неурохормона укључених у регулацију стреса и интрацелуларног сигналног система. Старење је повезано и са смањењем нивоа ацетилхолина и редукцијом možданог оксидативног метаболизма. Такође, познато је да хипоксија редукује синтезу и ослобађање ацетилхолина (102). Делиријум је повезан не само са дисбалансом инфламаторног одговора, већ и са измењеном интеракцијом између холинергичког и имунског система (103). Наиме, акутна системска инфламација је окидач за холинергичку хипоактивност, односно когнитивну дисфункцију током делиријума (104). Повишење допамина је узроковано смањењем од кисеоника зависне конверзије допамина у норадреналин, што доводи до његовог нагомилавања. Такође, катехол-о-метил-трансферазе одговорне за разградњу допамина су инхибиране токсичним метаболитима насталим у хипоксичним условима (90). Инфлукс калцијума стимулише тирозин-хидроксилазу (105) и на тај начин повећава синтезу допамина. Пораст допамина потенцира глутаматске ексцитотоксичне ефекте (38,90,106). Допамин остварује проделиријумски ефекат на три начина: директна ексцитаторска активност допамина; допамин повећава глутаматску активност; допамински ексцес индукује апоптозу механизмима независним од оксидативног стреса (107). Многобројне мета-анализе су доказале да антипсихотици могу превенирати делиријум (38). Према томе, антипсихотици не само да су ефикасни у симптоматском лечењу делиријума, већ и у превенирању хипердопаминергије код неких облика делиријума, чак и код хипоактивних форми (108-110). Глутамат је један од најважнијих ексцитаторних неуротрансмитера који је одговоран за дегенерацију и смрт неурона (111,112). Повећана глутаматергија доводи до масивног инфлуksа калцијума (код хипоксије или хепатичког оштећења), што доводи до повратног повећања глутаматергије (113). Због оштећења пумпе АТП-азе долази до акумулације глутамата у екстрасцелуларном простору (89). Све то доводи до масивног неуротоксичног ефекта (87). ГАБА, главни инхибиторни неуротрансмитер централног нервног система, игра значајну улогу у регулацији неуронске ексцитабилности и мишићног тонуса (114-116). Током делиријума њене вредности могу бити повишене или снижене, зависно од етиологије

делиријума (повишен ниво ГАБА код оштећења јетре (114-116), а снижен у алкохолном и апстиненцијалном синдрому изазваних другим депресорима ЦНС (117) и делиријуму узрокованом антибиотцима (118)). Акутно повишено ослобађање норадреналина узроковано хипоксијом или исхемијом доводи до оштећења неурона и развоја или погоршања делиријума (119). Специфично, током алкохолног апстиненцијалног делиријума норадренергички ексцес изазива већину симптома, као што су презнојавање, тахикардија, повишен крвни притисак, узнемиреност, анксиозност, агитација, тремор (120,121). Снижени нивои серотонина су идентификовани код пацијената који су патили од хипоксије, инфекције и сепсе, алкохолног апстиненцијалног делиријума, делиријума повезаних са коришћењем леводопамина код Паркинсонове болести, имобилизацијом, катаболичким стањима и код постоперативног делиријума (97,122). Низак ниво серотонина је повезан са хиперактивном формом делиријума (123). Пацијенти са хепатичком (124) и септичком (125) енцефалопатијом су имали углавном повишене нивое метаболита серотонина у плазми и ликвору, као и пацијенти са серотонинским синдромом и клозапином индукованим делиријумом (97,126-128). Повишен ниво серотонина је углавном био присутан код хипоактивних форми делиријума (129).

Неуроендокрина хипотеза (НЕХ) дефинише делиријум као реакцију на акутни стрес, посредовану високим нивоима глукокортикоида (ГК) који индукују општу вулнерабилност можданих неурона смањењем њихове способности преживљавања након разних метаболичких догађаја (129,130). ГК су стероидни хормони који модулирају метаболизам, електролитну равнотежу, развој, репродуктивне процесе и имунску функцију (131). Акутно повећање нивоа ГК промовише неке имунске реакције (леукоцитарна инфилтрација на месту повреде, леукоцитарна апоптоза, снижена продукција проинфламаторних цитокина) и, уопштено гледајући, супримира имунску активност (38). Стрес активира ХПА осу. Стресори (сигналима из једара можданог стабла и амигдала) активирају паравентрикуларно једро хипоталамуса што доводи до секреције кортикотрофног рилизинг хормона који (путем хипофизног портног система) делује на питуитарну жлезду која лучи адренкортикотрофни хормон, што индукује секрецију ГК (укључујући кортизол) из адреналног кортекса (48). Понављано или продужено излагање глукокортикоидима има негативан утицај на мождану функцију, значајно доприносећи когнитивним оштећењима повезаним са старењем (48,132).

Многобројне студије су показале да ГК имају проинфламаторни ефекат на мозак и потенцирају исхемично оштећење неурона (133).

Хипотеза диурналне (мелатонинске) дисрегулације претпоставља да нарушавање двадесетчетворочасовног циркадијалног ритма може довести до поремећаја физиолошке архитектонице спавања (38,109). Депривација спавања је повезана са развојем делиријума (134) и психозе (135). Двадесетчетворочасовни унутрашњи сат (циркадијални образац) је под утицајем фактора спољашње средине, првенствено изложености светлости, што компромитује секрецију мелатонина и тако доводи до развоја делиријума (136). Доказано је да депривација спавања, утицајем на везе између амигдала и префронталног кортекса, доводи до значајних дефицита меморије (137), емоционалних поремећаја (138), оштећења пажње, расуђивања итд (139). Мелатонин има значајан хронобиотски ефекат, регулише циклус будност-спавање и помаже у реконструкцији поремећеног циркадијалног ритма (140,141).

### *1.5. Третман*

Третман делиријума се спроводи у јединицама интензивне неге јер захтева стални мониторинг због виталне угрожености пацијената. У земљама развијеног света постоје водичи добре клиничке праксе са јасним смерницама за скрининг, дијагностику и третман делиријума. Америчко психијатријско удружење (American Psychiatric Association, АРА – АПА) је 2010. године издало Водич за третман пацијената са делиријумом којим је дефинисао низ поступака неопходних за успешан менаџмент делиријума (142). Први препоручени корак у алгоритму третмана је скрининг, односно употреба објективних инструмената за брзу детекцију симптома делиријума у клиничким условима. Водич, уз напомену да је развијен велики број скала за администрацију од стране особља у ЈИИ, препоручује Clinical Assessment of Confusion – А (CAC – А) (143), Confusion Rating Scale (CRS) (144), MCV Nursing Delirium Rating Scale (MCV-NDRS) (145) и NEECHAM Confusion Scale (146). Истраживачи су дизајнирали и бројне инструменте којима је могуће формално дијагностиковати делиријум. Ови инструменти почивају на операционализованим критеријумима за дијагностику делиријума из различитих класификационих система (DSM-IV, DSM-III-R, МКБ-9, МКБ-10). Међу препорученим дијагностичким инструментима налази се Confusion Assessment Method (CAM) (147), Delirium Scale (Dscale) (148), Global

Accessibility Rating Scale (GARS) (149), Organic Brain Syndrome Scale (OBS) (150) i Saskatoon Delirium Checklist (SDC) (151).

Третман делиријума подразумева низ спољашњих и супортивних интервенција и специфичних фармаколошких третмана. Спољашњи маневри су дизајнирани тако да помогну реоријентацију пацијента и модулирају степен спољашње стимулације. Супортивне мере имају улогу да упознају пацијента, породицу и пријатеље са природом, током и потенцијалним исходима и последицама делиријума. Психијатријска консултација је неопходна и део је мултидисциплинарног приступа лечењу делиријума. Есенцијални принцип вођења делиријума је идентификација и корекција етиолошких фактора, у чему је први корак пажљив преглед медицинске документације и интервју чланова породице или других особа блиских пацијенту. Следе физикални преглед, лабораторијске и радиолошке претраге, након чега се у даљем току дијагностике може приступити и неким специфичнијим дијагностичким процедурама. У хитним, животно угрожавајућим стањима, још током поступка дијагностике је неопходно прибећи интензивном праћењу виталних знакова, одржавању баланса течности и електролита и нивоа оксигенације. Такође, неопходно је размотрити терапију коју је пацијент претходно узимао, уз препоруку да се сва терапија која није неопходна искључи, а дозе лекова који остају у терапији смање колико је то могуће. Циљ утврђивања етиологије јесте откривање реверзibilних узрока делиријума и превенција компликација брзим, специфичним лечењем. Идентификација и третман таквих поремећаја (нпр., хипогликемија, хипоксија или аноксија, хипертермија, хипертензија, дефицијенција тиамина, апстиненцијална стања, антихолинергија) је апсолутни приоритет. (Табела 1)

Табела 1. Мапа пута за интердисциплинарну комуникацију

## **МАПА ПУТА ЗА ИНТЕРДИСЦИПЛИНАРНУ КОМУНИКАЦИЈУ**

*Прескакање било којег од ових корака може оставити клинички тим жељног више информација!*

### **Скрининг – Испитајте следеће:**

Куда пацијент иде? (тј. циљана седација/ниво свести/циљеви)

Где је пацијент сада? (тј. актуелни CPOT/BPS, RASS/SAS, CAM-ICU/ICDSC)

Како је стигао овде? (тј., изложеност лековима)

### **Презентовање – Утврдити следеће (траје само 10 секунди!):**

**Збир на Скали за бол (CPOT/BPS)**

**Циљни RASS/SAS**

**Актуелни RASS/SAS**

**CAM-ICU/ICDSC**

**Изложеност лековима**

### **T. H. I. N. K. (РАЗМИШЉАЈ) о делиријуму**

Препознавање делиријума је за нас као будилник. Приморава нас да размотримо препознатљиве, лечиве узроке раније, и превенирамо исхитрене третмане.

**Токсична стања:** ЦМП, шок, дехидрација, лекови који могу изазвати делиријум, новнастало отказивање органа (јетра, бубрези)

**Н (X)ипоксемија**

**I (И)нфекција/сепса, I (И)нфламација, I (И)мобилизација, или постојање нове нозокомијалне**

**I (И)нфекције?**

**N (Н)ефармаколошке интервенције:** рана мобилизација/рано вежбање, помагала за слух, помагала за вид (наочаре),реоријентација, хигијена спавања, музика, контрола буке

**K<sup>+</sup>** или други електролитни и метаболички проблеми

*Пацијент је делирантан И не-седиран... Зашто??? Погледај T. H. I. N. K. о...*

\*Препоручено од стране Тима за делиријум Универзитета Вандербилт ([www.icudelirium.org](http://www.icudelirium.org))

Поремећаји понашања, когнитивни дефицит и друге манифестације делиријума, као што су суицидалност и агресивност, захтевају хитну интервенцију психијатра. Суицидално понашање је најчешће резултат когнитивног оштећења и/или присуства халуцинација или суманутости. Осим тога, у циљу осигурања безбедности пацијента, упоредо треба процењивати ризик од пада, могућности да пацијент одлута или се задесно самоповреди. Психијатар мора периодично вршити процену симптома делиријума и менталног статуса. Симптоми и бихејвиоралне манифестације делиријума брзо флукутирају, а редовно праћење обезбеђује адекватне терапијске стратегије. Важне бихејвиоралне манифестације, као што су депресивност, суицидална идеација и понашање, халуцинације, суманутости, агресивно понашање, анксиозност, агитација, дезинхибиција, афективна лабилност, когнитивни дефицит и поремећаји спавања, могуће је егзактно пратити апликавањем већ поменутих дијагностичких скала и по неколико пута на дан. Након повлачења делиријума важно је наставити са подршком пацијенту и његовој породици, у смислу упознавања са узроцима и даљим третирањем евентуалних последица делиријума и проживљеног трауматичног искуства. Пацијент се мора упознати са узроцима делиријума, уколико су они откривени, како би он, његова породица и лекари који га буду даље лечили успешно избегли факторе ризика који би у будућности могли довести до поновног развоја делиријума.

Менаџмент делиријума укључује специфичне интервенције од стране медицинске сестре, психолога, лекара опште праксе и психијатра, које се једним именом зову интервенцијама из спољашње средине. Основни циљ ових интервенција је редукција спољашњих фактора који могу погоршати делиријум, конфузност и поремећаје перцепције. Ниво спољашње стимулације треба свести на минимум. „Безвременост“ у болничким ЈИН (иста околина независно од доба дана) може допринети дезорганизацији циклуса будност-спавање, што доводи до даљег погоршања конфузије и дезоријентације. ЈИН су и веома бучне, што претерано стимулише делиријантне пацијенте, те треба учинити све да се ова бука редукује колико је то могуће. С друге стране, потпуни недостатак стимулације из спољашње средине може пацијента са делиријумом изоловати у свет његових халуцинација и суманутости. Превише мирно окружење такође погоршава делиријум, те је важно обезбедити редовну, али умерену стимулацију (гласовну, визуелну, тактилну) пацијената са делиријумом. Делиријум се погоршава и у присуству сензорних оштећења. Корекцијом сензорног дефицита могу се значајно ублажити неке манифестације делиријума. Тешкоће у оријентацији пацијента



донекле могу бити кориговане стављањем на видна места часовника и календара. Препоручује се и стављање породичних фотографија и драгих предмета од куће или дозвољавање посета породице колико год је то могуће. Постоје егзактни подаци да ове интервенције из спољашње средине могу редуковати тежину делиријума и побољшати његов исход.

Ипак, примарни и најважнији третман симптома делиријума је фармаколошки. Антипсихотици су лекови првог избора у третману делиријума. Докази за њихову ефикасност налазе се у бројним приказима случаја, неконтролисаним студијама, као и рандомизираним, душло слепим контролисаним истраживањима (152,153). Високо потентни антипсихотик халоперидол је најчешће коришћен, мада се може користити и rispидон. За остале антипсихотике у третману делиријума нема доказа из великих контролисаних проспективних студија. Дроперидол, бутирофенон са брзим почетком дејства и релативно кратким полувременом елиминације, је седативнији од халоперидола, и ефикасан у третману агитације и код пацијената који нису обавезно и делирантни (154). У сваком случају, кључни део у вођењу делиријума у ЈИН су тзв. соматске интервенције, које подразумевају употребу фармака.

Бутирофенони, нарочито халоперидол и дроперидол, су се показали као најбезбеднији и најефикаснији у третману делиријума. Халоперидол је високо потентни антидопаминергик са мало или нимало антихолинергичког дејства, минималним кардиоваскуларним нежељеним ефектима, без активних метаболита, што га чини леком првог избора у третману делиријума. Употреба антипсихотика може бити повезана са неуролошким нежељеним дејствима, укључујући развој екстрапирамидалних нежељених ефеката, тардивне дискинезије и малигног неуролептичког синдрома. Међутим, постоје докази који говоре у прилог чињеници да је број и интензитет нежељених екстрапирамидалних дејстава мањи ако се лек администрира интравенски. Халоперидол може продужити QT интервал што може довести до настанка вентрикуларне тахикардије, вентрикуларне фибрилације и изненадне смрти. Ови догађаји су ређи код интравенске примене лека, али то не важи ако су дозе веће од 35mg на дан. Остали нежељени ефекти укључују снижавање конвулзивног прага, галактореју, повишење јетрених ензима, инхибицију леукопоезе, малигни неуролептички синдром и појаву невољних покрета.

Антипсихотици се могу администрирати орално, интрамускуларно и интравенски. И поред доказа да је интравенско давање антипсихотика ефикасније и носи мањи ризик од појаве екстрапирамидалног синдрома (ЕПС), интравенско администрирање халоперидола није дозвољено од стране FDA (Food and Drug Administration, USA). Почетна препоручена доза халоперидола се креће од 1-2mg на свака 2-4 часа, односно 0,25-0,50mg на 4 часа код старих. С друге стране, екстремно агитираним пацијентима се може дати и до 50mg на дан, уз напомену да је забележено и давање 500mg халоперидола без пријављених драстичних нежељених догађаја. Препоруке за давање садрже и смернице о праћењу електрокардиограма (ЕКГ): најпре се, пре увођења неуролептика региструје базични ЕКГ. Свако продужење QT интервала за 25% у односу на почетни захтева кардиолошку консултацију, смањење дозе или прекид терапије. Такође се препоручује праћење нивоа магнезијума и калијума, нарочито код пацијената код којих је QT интервал дужи од 440 msec, затим код оних који примају друге лекове који утичу на дужину QT интервала, као и код пацијената са електролитним дисбалансом.

Бензодиазепини као монотерапија су неефикасни у третирању пацијената са делиријумом различите генезе. Међутим, они су лекови првог избора код апстиненцијалног делиријума изазваног прекидом употребе бензодиазепина и алкохола. Постоје подаци из великог броја студија који говоре о већој ефикасности лечења делиријума комбинованом применом антипсихотика и бензодиазепина. Нежељени ефекти бензодиазепинске терапије су седација, дезинхибиција понашања, амнезија, атаксија, депресија дисања, физичка зависност, апсурдна инсомнија и делиријум. Геријатријска популација, деца и адолесценти су под већим ризиком од развоја ових компликација. Бензодиазепини су контраиндиковани код делиријума насталих због оштећења јетре (хепатична енцефалопатија), а треба их избегавати код респираторне инсуфицијенције. Када се дају, треба изабрати оне са краћим полувременом елиминације који немају активне метаболите (нпр. лоразепам). Препоручује се опрезно дозирање, јер у супротном може доћи до погоршања симптома делиријума. Препоручена почетна доза се креће од 0,5-1,0mg лоразепама уз 3mg халоперидола интравенски.

Антихолинергички механизам има улогу у патогенези делиријума изазваног многим лековима. Поред тога, антихолинергија је укључена у патофизиолошке механизме развоја делиријума код хипоксије, хипогликемије, тиаминског дефицита, трауматске

повреде мозга и цереброваскуларних инсульта. Ипак, холинергици се врло ограничено користе у терапији делиријума, и то искључиво у случајевима делиријума јасно изазваних употребом антихолинергичких лекова. Најчешће се користи физостигмин, централни инхибитор холинестеразе, а такрин и донепезил у знатно мањој мери. Нежељени ефекти у виду брадикардије, муке, повраћања и саливације, резултат су холинергичког ексцеса.

Витамици се користе за лечење делиријума изазваног дефицијенцијом витамина.

Веома сличан приступ налазимо и у Водичу клиничке праксе за бол, агитацију и делиријум код адултних пацијената у ЈИН (Clinical Practice Guidelines for the Management of Pain, Agitation and Delirium in Adult Patients in the Intensive Care Unit) (155). Он додатно наглашава потребу за сталном проценом нивоа седације која, уколико је претерана, може знатно продужити лечење, повећати инциденцију делиријума, довести до чешће појаве пнеумоније, атрофије мишића и тромбоемболијских догађаја. Зато се препоручује тзв. „light“ седација која се постиже сталним, вишеструким процењивањем нивоа седације валидним и поузданим инструментима као што су RASS (156) и SAS (157). Без обзира што постоје докази да превентивно давање антипсихотика може смањити стопе делиријума у ЈИН, овај водич не препоручује профилактичку употребу неуролептика. Такође, препоручује се небензодиазепински седатив дексмететомидин који, у поређењу са бензодиазепинима, значајно скраћује време боравка у ЈИН и трајање делиријума, осим у случају апстиненцијалног делиријума изазваног прекидом употребе бензодиазепина и алкохола. Водич се позива и на многобројне студије о успешном третирању делиријума атипичним антипсихотицима, првенствено rispеридоном и кветиапином. Наравно, истиче се потреба раног препознавања и дијагностике делиријума у циљу правовременог санирања делирантних симптома. За потребе ране детекције делиријума у ЈИН препоручен је САМ-ICU (30).

Британски Национални Институт за здравље и негу је 2010. године издао ревизију клиничког водича за дијагнозу, превенцију и третман делиријума (158), са сличним концептом. Инсистирају на значају делиријума, осврћући се на алармантне епидемиолошке податке о преваленцији делиријума код хоспитализованих пацијената, која се креће од 20-30%, односно 10-50% код пацијената у постоперативном току. Такође, у циљу превенције делиријума саветује се брза дијагностика и адекватно,

мултидисциплинарно лечење телесних болести. За брзо дијагностиковање и детекцију делиријума, осим класичне примене дијагностичких критеријума важеће класификације болести, препоручује се примена САМ-ICU. У лечењу психијатријских манифестација делиријума препоручује се првенствено халоперидол или оланзапин. Кључни принцип овог клиничког водича је холистички приступ третману делиријума од стране мултидисциплинарног тима са више различитих клиничких вештина, неопходних због комплексне природе овог синдрома. Кључна и почетна тачка водича је препорука да се увек мисли на делиријум, односно на висок ризик да пацијенти у болницама или институцијама за смештај оболе од делиријума. Као главни фактори ризика за настанак делиријума означени су старост већа од 65 година, претходни или актуелни когнитивни дефицит и/или деменција, прелом кука и тешка болест.

#### *1.6. Исход*

Група кинеских аутора је 2013. године објавила резултате мета-анализе (159) о утицају делиријума на клинички исход лечења критично оболелих пацијената. Подаци о морталитету су нађени у 14 студија (160-173), које су обухватиле 5891 пацијента, од којих је њих 1809 било делирантно, док код 4082 није био дијагностикован делиријум. Три студије (161,163,169) су известиле о сличним стопама умирања делирантних и неделирантних пацијената. Две студије (168,170) нису нашле статистички значајну повезаност између делиријума и морталитета. Осталих девет студија (27,160,162,164-167,171,172) је показало да је делиријум значајно повезан са морталитетом. Током једномесечног праћења делирантни пацијенти су три пута чешће умирали од оних који нису имали ту дијагнозу. Резултати ове мета-анализе су указали на пораст морталитета делирантних пацијената са повећањем година старости, тежине болести, као и на то да клинички исход делиријума може бити модификован терапијском стратегијом (159).

Пет студија (161,165,168,172,173) које су укључиле 2232 пацијента од чега је 587 било делирантно, говоре о компликацијама повезаним са делиријумом као што су: респираторни дистрес синдром, пнеумонија, кардиопулмонални едем, реинтубација, самоекстубација, померање катетера и срчана аритмија. Делирантни пацијенти су шест пута чешће имали једну или више претходно наведених компликација.

Десет студија (27,160,161,163,165-167,170,172,174) је реферисало већи број дана у интензивној нези које су остварили делирантни пацијенти, док њих осам (27,162,165,166,168,169,172,174) нашло значајно дужи боравак у хоспиталним условима уопште.

Четири студије (165,167,172,174) које су обухватиле 2231 пацијента, од којих су 712 били делирантни, нашле су статистички значајну повезаност дијагнозе делиријума и продуженог трајања механичке вентилације.

Салух и остали (175) су 2015. године публиковали мета-анализу која се такође односила на исходе делиријума код критично оболелих пацијената, полазећи од чињенице да је делиријум повезан са лошим краткорочним (пораст болничког mortalитета и броја болничких дана) и дугорочним исходима (дисфункционалност, институционализација, когнитивна оштећења и деменција након отпуста из болнице) (162,164,176). Мета-анализа је укључила студије које су обухватиле 16595 пацијената, од којих је делиријум идентификован код 5280 (31,8%). Најчешће коришћен инструмент за дијагностиковање делиријума био је САМ-ICU. Двадесет осам студија је реферисало значајан mortalитет делирантних пацијената током хоспитализације (27-29,160-167,169-171,177-190). Двадесет осам студија је реферисало значајну повезаност делиријума са бројем болничких дана проведених на интензивној нези (27-29,160,161,163,165-167,170,171,173,179-183,185,186,188,189,191-195), с тим да је средњи број дана делирантних пацијената био за један дан и девет сати дужи него код пацијената који нису били делирантни. Делиријум је детектован код приближно трећине критично оболелих пацијената и био је повезан са повећаним болничким mortalитетом, бројем болничких дана (27,28,162,165,166,169,171-173,179,180,182,183,185-188,191-194) и дужим трајањем механичке вентилације (165,167,179,182,183,186,190,193). Тежина делиријума могла би бити редукована интервенцијама као што су рационална титрација седације и анестезије (196), мања изложеност бензодиазепинима (197-199), промоција спавања (200), рана мобилизација и окупациона терапија у ЈИН (201), употреба антипсихотика (нарочито код специфичних подгрупа пацијената) (202-204) и остале супортивне мере (205, 206).

### *1.7. Детекција делиријума*

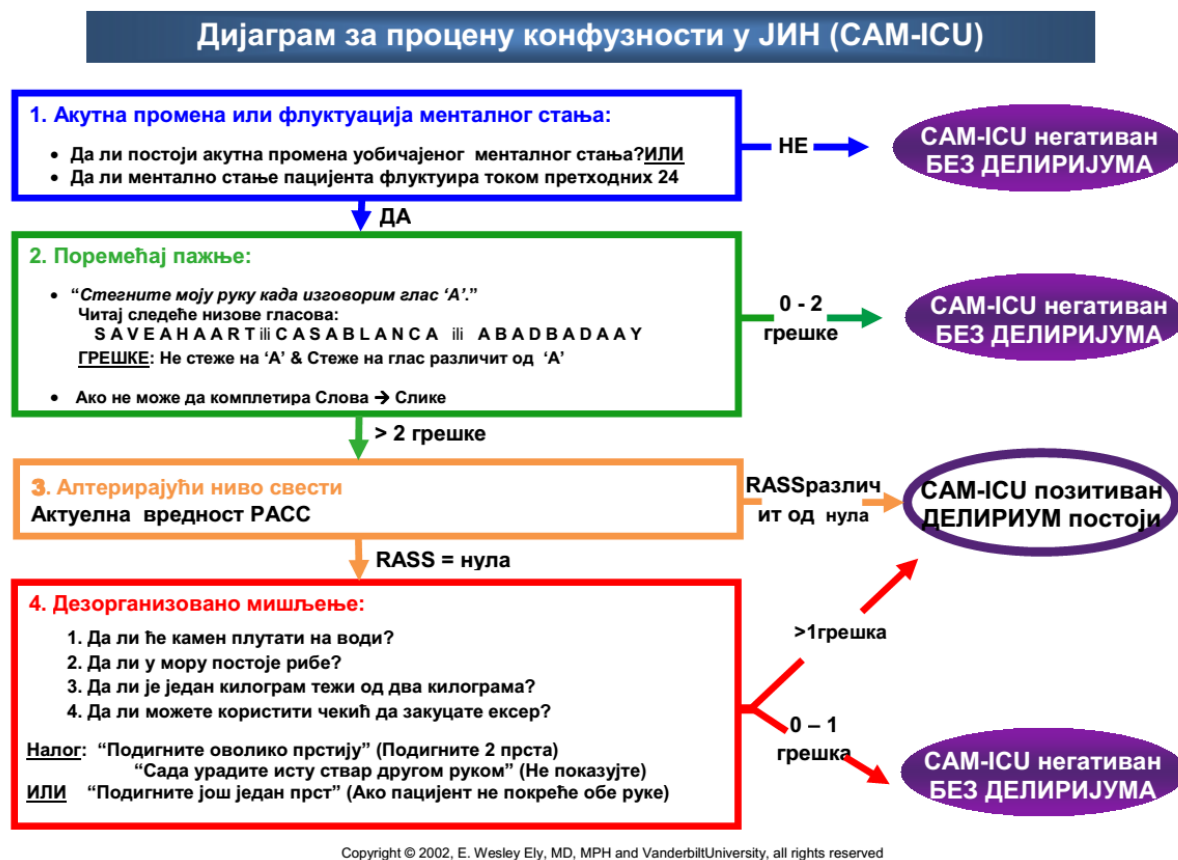
Постоје бројни инструменти који могу идентификовати, дијагностиковати и класификовати тежину делиријума у ЈИН. Најчешће коришћен валидни инструмент процене је Метод процене конфузности у ЈИН – САМ-ICU (175), који се сматра инструментом са најбољом комбинацијом лакоће и брзине примене, поузданости и валидности (155). Инструмент је првобитно развијен за употребу од стране непсихијатријског особља за идентификацију делиријума код пацијената способних за вербалну комуникацију (147). Након консултовања литературе и бројних мишљења експерата, тим Вандербилт Универзитета адаптирао је САМ за употребу код механички вентилираних пацијената, који у актуелној ситуацији нису способни да говоре (30).

Делиријум по дефиницији САМ (30) има четири сржне карактеристике:

- 1) акутно настала измена или флукуација менталног стања,
- 2) поремећај пажње,
- 3) дезорганизовано мишљење и
- 4) измењен ниво свести.

Да би се пацијент проценио као делирантан, неопходно је постојање прве две, уз бар једну од карактеристика 3 и 4. (Слика 1)

Слика 1. Дијаграм за процену конфузности у ЈИИ (САМ-ІСU)



У циљу процене акутног почетка или флукуације менталног статуса пацијенти се клинички прате током дана. Свака флукуација током претходног двадесетчетворочасовног периода означава присуство измене менталног статуса. За процену поремећаја пажње користи се тест давања знака да испитаник чује одређен глас у низу различитих гласова које садржи реч одређене дужине. Дезорганизовано мишљење се процењује постављањем низа од четири стандардна питања на која испитаник одговара, након чега се одговори скорују. Степен измене свести се квантификује помоћу RASS. На тај начин RASS скала је постала стандардни део процене пацијента од стране особља у склопу ране детекције и дијагностиковања делиријума.

Поред тога што га може апликовати психијатријски необразовано особље, добра страна САМ-ІСU инструмента је и могућност примене код пацијената који не могу да говоре,

као и кратко време потребно за апликацију (30,207). Наиме, у многобројним студијама валидације доказано је да је довољно свега два минута за детекцију делиријума (207). Такође, инструмент је валидан и поуздан у широком дијапазону културалних миљеа – преведен је и валидиран на преко двадесет говорних подручја (208), при чему је показао високу сензитивност и специфичност (209-214).

Ричмондска скала агитације и седације (RASS) је десетостепена скала коју је развио мултидисциплинарни тим Вирџинија Комонвелт Универзитета у Ричмонду (156). Четири нивоа описују степене анксиозности или агитације (од +1 до +4 (ратоборан)), један ниво описује будно и мирно стање (0), и пет нивоа описује степене седације (од -1 до -5 (без свести)). Одлична поузданост ове скале је показана на великом узорку одраслих пацијената у општој и хируршкој ЈИН (156,215-217), што је чини погодном за апликацију поред болничког кревета у циљу праћења нивоа седације и могућих измена понашања критично оболелих пацијената у ЈИН (156,217). Скала се лако примењује, може је апликовати широки тим професионалаца (лекара и сестре) за време краће од 20 секунди, након једноставног тренинга у три корака: опсервација, вербална и физичка стимулација (156,217). Скор седације или агитације се добија као одговор пацијента на физичку, односно вербалну стимулацију. Осим што се користи за одређивање нивоа седације код пацијената код којих је неопходно титрирати аналгоседативу терапију, скала се користи и за рану детекцију делиријума у ЈИН (30,156,162,217). Скала је нарочито погодна за примену код интубираних пацијената (162,217), код којих се на тај начин може детектовати делиријум чак и ако лекар не разговара са пацијентом. Лоша страна инструмента је то што се не може користити код пацијената са оштећеним слухом или видом.

### *1.8. Фактори ризика за смртност*

Упркос мноштву литературе која се односи на делиријум и факторе ризика за његов развој, подаци о факторима ризика за смртност делирантних пацијената су оскудни. Једна од ретких студија која се бавила овом темом је студија индијских аутора (218) која је обухватила 331 испитаника. Нађено је да су значајни предиктори морталитета делирантних пацијената старост мања од 65 година и механичка фиксација. Аутори, уз напомену да су 79% узорка чинили млади пацијенти, говоре о могућности да је делиријум сам по себи значајнији фактор ризика за морталитет него што је то старост



пацијента или механичка фиксација (218). Први извештај из Европе (219) који се односи на факторе ризика за лоше исходе у јединицама интензивне неге, укључујући и смртност, објављен је 2013. године. Иако се аутори нису у конкретном смислу бавили факторима ризика за смртност делирантних пацијената, значајан налаз је потврђена веза између делиријума и стопе морталитета. Дефинишући делиријум као независни фактор ризика за лош исход у ЈИН (институционализацију и смрт) током једномесечног праћења, нађено је да су делирантни пацијенти, осим што су чешће умирали, били значајно старији, са значајно већим концентрацијама урее, креатинина и осмоларности крви и значајно нижим нивоима хемоглобина у поређењу са пацијентима који нису били делирантни (219). Такође, многобројне студије су потврдиле да тежина болести значајно утиче на стопе смртности делирантних пацијената (172,189,220). Делиријум тременс је такође животну угрожавајуће стање које представља најтежу манифестацију алкохолног апстиненцијалног синдрома (221). Смртност повезана са делиријумом тременсом драстично је пала у претходне три деценије, са око 35% на 5% (221,222). Аутори доступне литературе која се бавила овом проблематиком повезали су ову појаву са бољим разумевањем патофизиолошких механизма настанка делиријум тременса, као и последичним унапређењем приступа менаџменту ове компликације (222-224). Студија Кана и осталих фокусирана на узроке смртности делиријум тременса показала је да је коришћење механичке фиксације једна од варијабли значајно повезаних са повећаном стопом смртности од делиријума тременса (225). Такође, перзистентна хипертермија или тахикардија у првих 24 сата од постављања дијагнозе делиријум тременса, били су значајно повезани са повишеном стопом смртности, док су се рано постављање дијагнозе (још у ургентној служби) и коришћење клонидина показали као протективни фактори (225).

### *1.9. Трошкови*

Група немачких аутора (226) је у економској анализи хиперактивног делиријума у укупне трошкове укључила број болничких дана, додатно ангажовање особља (сестара и лекара), антибиотике, интравенске растворе, неуролептике и бензодиазепине. Закључили су да је цена болничког дана делирантног пацијента око 1200 €, што је десет пута више у односу на цену болничког дана пацијента који није делирантан. У САД трошкови лечења и неге делирантних пацијената, укључивши ту и цену

институционализације после делиријума, процењени су на 16.303-64.421 \$ по пацијенту, што на годишњем нивоу износи чак 143-152 милијарде долара (227). С обзиром на то да су погрешна дијагноза или превиђање делиријума повезани са неадекватним лечењем, односно порастом компликација, а тиме и трошкова лечења, многобројни водичи добре клиничке праксе дају препоруке за мере уштеде. NICE смернице препоручују превенцију делиријума током хоспитализације, посебно стављајући акценат на смањење дужине хоспитализације и броја компликација основне болести.

## 2. ЦИЉЕВИ

Циљеви ове студије су:

- а) Открити или утврдити факторе ризика за смртност пацијената са дијагнозом делиријума хоспитализованих у јединици интензивне психијатријске неге
- б) Установити евентуалне неусклађености лечења делиријума са препорукама водича добре клиничке праксе и формирати целовито објашњење генезе неусклађености на основу којег се могу планирати корективне мере
- ц) Превести скалу за рану детекцију делиријума и спровести испитивање њене поузданости са транскултуралном валидацијом

### 3. ХИПОТЕЗЕ

- а) Године старости су фактор ризика за смртност пацијената са дијагнозом делиријума
- б) Претходни когнитивни дефицит је фактор ризика за смртност пацијената са дијагнозом делиријума
- ц) Претходно присуство хроничне соматске болести је фактор ризика за смртност пацијената са дијагнозом делиријума
- д) Инфекција је фактор ризика за смртност пацијената са дијагнозом делиријума
- е) Акутно погоршање реналне функције је фактор ризика за смртност пацијената са дијагнозом делиријума
- ф) Акутно погоршање функције јетре је фактор ризика за смртност пацијената са дијагнозом делиријума
- г) Преведени упитник ће показати задовољавајући ниво поузданости, а његови резултати ће значајно корелирати са клиничком проценом настанка делиријума

### 4. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОД

#### *4.1. Врста студије*

У тези је коришћен метод триангулације, тј. проблем лечења пацијената са дијагнозом делиријума био је сагледан помоћу три методе:

1. Студија случај контрола
2. Превођење и транскултурална валидација скале за рану детекцију делиријума у јединици интензивне неге
3. Метод утемељене теорије

#### *4.1a. Клиничка опсервациона студија случај - контрола*

##### 4.1a.1. Популација и узорковање

Испитивану популацију су чинили пацијенти КПБ „Др Лаза Лазаревић“ из Београда, хоспитално лечени у јединици Интензивне психијатријске неге Одсека за ургентну психијатрију, под дијагнозом делиријума. Испитаници су били регрутовани методом узастопног узорковања. Узорак је био подељен у две групе. Групу случајева су чинили умрли, док су остали испитаници, отпуштени под дијагнозом - стање после делиријума - чинили контролну групу.

Дијагноза делиријума је била постављена након психијатријске експлорације, по критеријумима тренутно важеће Међународне класификације болести (МКБ 10) и обухватила је дијагностичке категорије F05, F10.4 и F19.4. У узорак су ушли пунолетни пацијенти претходно прегледани или лечени у другој установи или претходно лечени на другим одељењима КПБ „Др Лаза Лазаревић“, као и пацијенти чији је први преглед обављен у пријемној амбуланти КПБ „Др Лаза Лазаревић“. За први хоспитални дан био је узет дан пријема у јединицу интензивне неге, без обзира да ли је пацијент претходно био хоспитализован у установи под дијагнозом другог психијатријског обољења.

Из студије су били искључени пацијенти са дијагнозом карцинома или других облика малигнитета и пацијенти који су током посматраног периода пролазили кроз постоперативни ток.

##### 4.1a.2. Варијабле

Независне и збуњујуће варијабле:

Социодемографске варијабле (пол, старост, школска спрема и брачни статус)

Коморбидне дијагнозе (примарни и секундарни интелектуални дефицит, алкохолизам, политоксикоманија, психотични поремећај, непсихотични поремећај, поремећај личности, епилепсија, хипертензија, хронична срчана слабост, аритмија, пнеумонија, хронична опструктивна болест плућа, уринарна инфекција, дијабетес, остале болести ендокриног система и траума)

Лабораторијски параметри (укупни број леукоцита, еритроцита, тромбоцита, гранулоцита, моноцита и лимфоцита, ниво у крви хемоглобина, Ц-реактивног протеина, глукозе, урее, креатинина, мокраћне киселине, укупног и директног билирубина, укупних протеина, триглицерида, холестерола, AST, ALT, ALP, GGT, креатин киназе, калијума, натријума и гвожђа, као и вредности седиментације, хематокрита, MCV и MCHC)

Медикаментозна терапија (халоперидол, диазепам, мидазолам, хлорпромазин, атипични неуролептик, психостабилизатор, цефтриаксон, ципрофлоксацин, гентамицин, метронидазол, кардиотоник, бета блокатор, калцијумски антагонист, други антихипертензив, диуретик и изотонични инфузиони раствори)

Тип делиријума (апстиненцијални и органски)

Претходне епизоде делиријума (једна и више епизода)

Дужина трајања хоспитализације (број дана)

Навике (конзумирање алкохола и других психоактивних супстанци)

Зависна варијабла:

Исход лечења (умрли и преживели)

Подаци о вредностима за сваку од варијабли су добијени увидом у електронски систем кроз који се води медицинска документација на нивоу целе клинике. Електронску форму историје болести чине: пријемна анамнеза и статус, декурзуси, листа интензивне неге, терапијски лист и резултати лабораторијских анализа. Вредности лабораторијских параметара су добијени лабораторијском анализом на дан постављања сумње на делиријум. Вредности биохемијских параметара одређене су стандардним спектрофотометријским методама на апарату Nindray BS 400, а хематолошки обрадом крви у аутоматском хематолошком анализатору Micros 60. Подаци о механичкој фиксацији су добијени увидом у писану евиденцију механичке фиксације која садржи име и презиме пацијента, датум и сат почетка фиксације, датум и сат завршетка фиксације, име, презиме и факсимил лекара који је индиковао фиксацију и разлог

фиксације, уз напомену да је прегледана медицинска документација вођена пре доношења новог Закона о заштити лица са менталним сметњама и са њим усклађеним Правилницима.

#### 4.1a.3. Снага студије

Анализа снаге студије спроведена је помоћу статистичког програма NCSS PASS 11 (228). С обзиром на то да је присуство пнеумоније код делирантних пацијената један од водећих узрока смрти, коришћен је податак из студије Калеа и осталих (229) који су известили о смртности делирантних старих пацијената од 85,9%, насупрот смртности од 66,4% оболелих од пнеумоније који нису развили клиничку слику делиријума. Потребно је имати узорак од 117 испитаника како би се помоћу Пирсоновог  $\chi^2$  теста са једним степеном слободе и при прагу статистичке значајности од 0,05 детектовао ефекат средње величине (Коеново  $w=0,3$ ).

#### 4.1a.4. Статистика

За анализу примарних података коришћене су дескриптивне статистичке методе, методе за тестирање статистичких хипотеза и методе за анализу односа исхода и потенцијалних предиктора.

Од дескриптивних статистичких метода коришћене су мере централне тенденције (аритметичка средина, медијана), мере варијабилитета (стандардна девијација) и релативни бројеви.

За тестирање хипотезе о разлици учесталости коришћени су  $\chi^2$  тест и Фишеров тест тачне вероватноће, а за тестирање разлике аритметичких средина  $t$  – тест.

Од метода за анализу односа бинарних исхода и потенцијалних предиктора коришћена је логистичка регресија.

Статистичке хипотезе су тестиране на нивоу статистичке значајности од 0,05.

#### *4.16. Превод и транскултурална валидација скале за рану детекцију делиријума у јединици интензивне неге (Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit-CAM ICU)*

##### 4.16.1. Превод

Након добијања дозволе од аутора скале, превод и културална адаптација CAM- ICU су извршени по смерницама ISPOR (International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research) (230). Скала је најпре преведена на српски језик од стране два независна преводиоца који нису били део истраживачког тима. Они су, независно један од другог, превели скалу након чега је, на састанку истраживача са преводиоцима, извршена хармонизација у јединствену српску верзију. Хармонизована српска верзија је затим преведена на енглески језик од стране билингвалне особе која претходно није имала увид у оригиналну, енглеску верзију CAM-ICU скале, и при том није медицински образована. Затим је тај превод, од стране ауторског тима Вандербилт Универзитета упоређен са оригиналном енглеском верзијом, након чега је одобрена завршна српска верзија CAM-ICU. Финални превод CAM-ICU на српски је тестиран у групи од пет лекара у смислу јасноће и разумевања истог. Након тог пилот пројекта, учињено је пар ситних исправки, а затим је завршна српска верзија CAM-ICU припремљена за процес провере интерпретерске релијабилности и валидности ([www.icudelirium.org](http://www.icudelirium.org)).

##### 4.16.2. Тип студије

Проспективна кохортна студија

##### 4.16.3. Популација

Студијом су били обухваћени пацијенти јединица интензивне хируршке неге Клиничког Центра Србије у Београду који су претходно потписали информисани пристанак (или њихови старатељи) и то: постанестезијска интензивна нега Клинике за абдоминалну хирургију, постанестезијска интензивна нега Клинике за ортопедију и постанестезијска интензивна нега Одсека за абдоминалну хирургију Ургентног центра.

Укључујући критеријуми:

1. вентилирани и невентилирани пацијенти,
2. боравак у јединици интензивне неге дужи од 24 часа.

Искључујући критеријуми:

1. коматозни пацијенти
2. сопорозни пацијенти
3. претходно дијагностиковани делирантни пацијенти који већ примају антипсихотичну терапију

Коматозни и сопорозни пацијенти су били искључени из узорка на основу скорона апликоване RAS скале (Ричмондска скала седације и агитације).

#### 4.16.4. Валидација и интеррејтерска релијабилност

Два испитивача, независно један од другог, апликовали су српску верзију Метода за процену конфузности у јединици интензивне неге (САМ-ICU). (Слика 2)



Слика 2. САМ- ICU, радна верзија

1. одлика: Акутни почетак или флукутирајући ток	Збир	Обележи овде ако постоји
<p>Да ли се ментални статус пацијента разликује од његовог базичног?</p> <p style="text-align: center;">ИЛИ</p> <p>Да ли је пацијент имао било какву измену менталног статуса у последњих 24 часа евидентирану као промена на седација/ниво свести скали (тј., РАСС/САС), ГЦС, или претходна процена делиријума?</p>	Одговор на било које питање Да →	<input type="checkbox"/>
<b>2. одлика: Поремећај пажње</b>		
<p><b>Словни тест пажње</b> (Погледај обуку за кориснике за алтернативне Сликe)</p> <p><u>Упутства:</u> Реците пацијенту: "Читаћу вам низ од 10 слова. Кад год чујете глас 'А,' стегните моју руку." Читајте слова са листе која следи нормалним тоном, са паузама од 3 секунде.</p> <p><b>S A V E A N A A R T</b> или <b>C A S A B L A N C A</b> или <b>A B A D B A D A A Y</b></p> <p>Грешке се рачунају када пацијент пропусти да стегне руку на глас "А" И када пацијент стеже руку на други глас које није "А."</p>	Број грешака >2 →	<input type="checkbox"/>
<b>3. одлика: Измењен ниво свести</b>		
Постоји ако је актуелни РАСС збир различит од нуле	РАСС све осим 0 →	<input type="checkbox"/>
<b>4. одлика: Дезорганизовано мишљење</b>		
<p><b>Да/Не питања</b> (Погледај обуку за кориснике за алтернативну групу питања)</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Да ли ће камен плутати на води?</li> <li>Да ли у мору постоје рибе?</li> <li>Да ли је један килограм тежи од два килограма?</li> <li>Да ли можете користити чекић за закуцавање ексера?</li> </ol> <p>Грешке се рачунају када пацијент нетачно одговори на питање.</p> <p><b>Налог</b></p> <p>Реците пацијенту: "Подигните оволико прстију" (Подигните 2 прста испред пацијента) "Сада, учините исто другом руком" (Не понављајте број прстију)*Ако пацијент не може да помера обе руке, за други део налога наложите пацијенту "Подигните још један прст"</p> <p>Грешка се рачуна ако пацијент не може да изврши цео налог.</p>	Укупан број грешака >1 →	<input type="checkbox"/>

<p>Укупни САМ-ICU</p> <p>Одлика 1 <u>плус</u> 2 <u>и</u> присуство 3 <u>или</u> 4 = САМ-ICU позитиван</p>	Критеријуми задовољени →	<input type="checkbox"/> <b>САМ-ICU</b> Позитиван(Делиријум постоји)
	Критеријуми нису задовољени →	<input type="checkbox"/> <b>САМ-ICU</b> Негативан (нема Делиријума)

Златни стандард била је дијагноза специјалисте психијатрије заснована на дијагностичким критеријумима тренутно важеће класификације болести (DSM V). Сви испитивачи су вршили процену пацијената у истом временском интервалу (од 8 до 11h) како би се избегао утицај доба дана на флукуацију психичког стања пацијената. Валидација српске верзије скале је извршена на основу поређења резултата добијених апликовањем скале са дијагнозом делиријума коју је поставио специјалиста психијатрије на основу критеријума из DSM V као златним стандардом. Интеррејтерска релијабилност инструмента била је резултат поређења скорова на српској верзији CAM-ICU добијених од стране два испитивача и изражена је к коефицијентом.

Пре и током студијског периода сви испитивачи су прошли тренинг, односно стручну дискусију са валидаторима.

Током поступка валидације CAM-ICU скале, спроведена је и валидација RAS (Richmond Agitation and Sedation Scale - Ричмондска скала агитације и седације) скале, на истом узорку пацијената. Два испитивача, независно један од другог, су апликовали RASS за процену нивоа седације пацијената. Златни стандард је била Глазгов кома скала коју је апликовао дежурни анестезиолог у ЈИН. Сви испитивачи су вршили процену у истом периоду дана. Из студије су искључени пацијенти са оштећеним слухом и видом, као и пацијенти који не говоре српски језик. Скала је „слободна“ и не захтева формални тренинг осим инструкција које је уз скалу дао ауторски тим. (Табела2)

Табела 2. Српски превод Ричмондске скале агитације и седације и инструкције за процену скорa

Скор	Ниво	Опис
+4	Ратоборан	Ратоборан, насилан, непосредно опасан по особље
+3	Врло агитиран	Чупа тубусе или катетере; агресиван
+2	Агитиран	Чести ненамерни покрети, удара вентилатор
+1	Узнемирен	Напет, преплашен, покрети нису агресивни
0	Будан и миран	Спонтано обраћа пажњу на неговатеља
- 1	Поспан	Није потпуно будан, али га је могуће пробудити гласом (отварање очију и контакт очима дужи од 10 секунди)
-2	Лако седиран	Накратко се буди на глас (отворене очи и контакт очима краћи од 10 секунди)
-3	Средње седиран	Покретање или отварање очију на глас (без контакта очима)
-4	Дубоко седиран	Не реагује на глас, али се покреће или отвара очи на физичку стимулацију
-5	Без свести	Не реагује на глас, нити на физичку стимулацију

Инструкције за процену

- Опсервирај пацијента. Да ли је пацијент будан и миран (скор 0)?  
Да ли се пацијент понаша на начин који указује на узнемиреност или агитацију (скор уј од +1 до +4 коришћењем критеријума набројаних у опису)?
- Ако пацијент није будан гласно позови пацијента по имену и наложи му да отвори очи и погледа у испитивача. Понови још једном ако је неопходно. Дозвољено је подстицање пацијента да настави да гледа у испитивача.  
Пацијент отвара очи и одржава контакт очима дуже од 10 секунди (скор -1).  
Пацијент отвара очи и одржава контакт очима, али краће од 10 секунди (скор -2).  
Пацијент има неки покрет као одговор на глас, али не успоставља контакт очима (скор -3).
- Ако пацијент не реагује на глас, физички стимулиши пацијента дрмусањем за рамена, а ако нема одговора примени притисак на стернум.  
Пацијент има неки покрет на физичку стимулацију (скор -4).  
Пацијент не реагује на глас, нити на физичку стимулацију (скор -5).

#### 4.16.5. Статистика

Интеррејтерска варијабилност одређена је коришћењем Коеновог капа коефицијента. Поузданост упитника је процењена кроз израчунавање Кронбаховог коефицијента алфа. Сензитивност, специфичност и позитивна и негативна предиктивна вредност израчуната је коришћењем SPSS програма, верзије 20.0, са нивоом статистичке значајности  $p=0,05$ .

#### *4.1в. Метода утемељене теорије*

Истраживање је почело претпоставком о постојању одређених неусклађености лечења делиријума са препорукама водича добре праксе. На основу ове претпоставке било је спроведено тзв. принципијелно узорковање психијатара, анестезиолога и средњег медицинског особља. Потом је истраживач спровео неструктурисане интервјуе са изабраним испитаницима, транскрибовао их и одмах анализирао кроз кодирање, откривање категорија и концепата. После анализе почетних интервјуа спроведено је теоретско узорковање нових испитаника за интервјуе. Анализа нове серије интервјуа омогућила је повезивање концепата у радну теорију и њено графичко приказивање. Ново узорковање, нови интервјуи и њихова анализа су затим настављени интерактивно све док није добијена сатурације радне теорије и формулација дефинитивне верзије теорије утемељене на налазима добијеним кроз процес интервјуисања. У складу са брзином настанка сатурације теорије, интервјуисано је 17 особа.

## 5. РЕЗУЛТАТИ

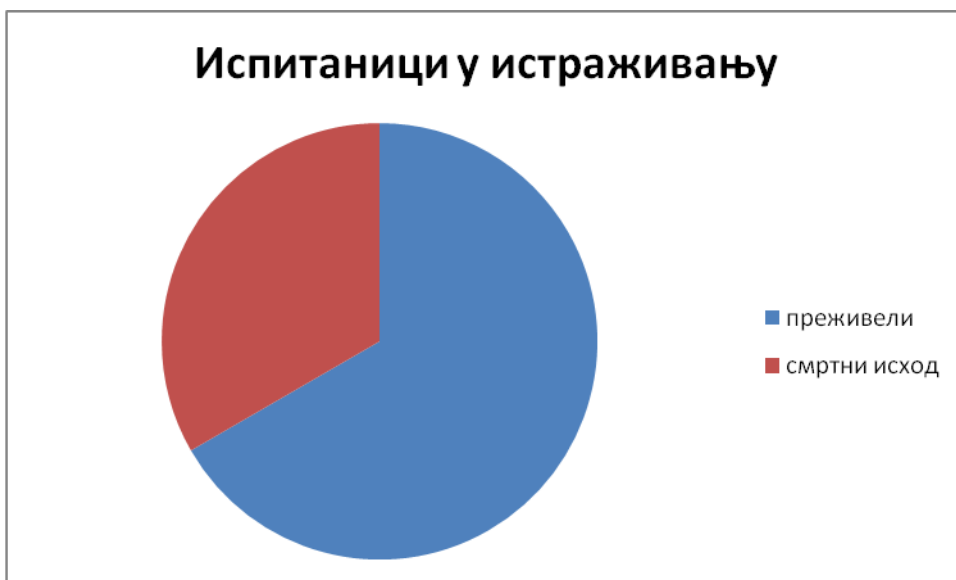
### 5.1. Студија случај - контрола

Студијом је обухваћено 120 пацијената дијагностикованих као делиријум. Од укупног броја испитаника, 80 (66,7%) је преживело а 40 (33,3%) је имало смртни исход.

Табела 3. Структура испитаника у истраживању

Испитаници	n	%
преживели	80	66,7
смртни исход	40	33,3
Укупно	120	100,0

Графикон 1. Испитаници у истраживању



## СТАРОСТ

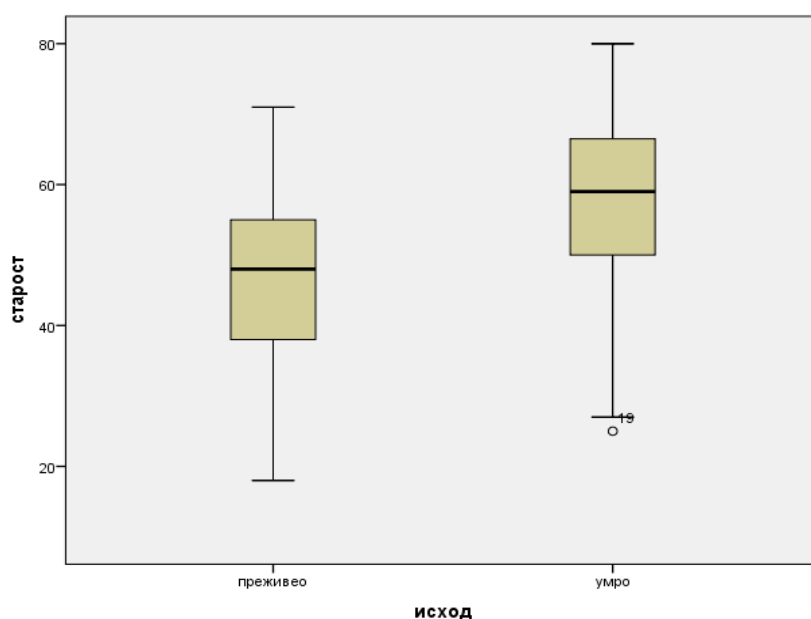
Просечна старост свих испитаника у истраживању износи  $50,3 \pm 13,1$  годину. Најмлађи испитаник има 18,0 а најстарији 80,0 година.

Табела 4. Просечна старост испитаника у истраживању

Старост (године)	n	$\bar{x}$	sd	med	min	max
Преживели	80	46,8	11,6	48,0	18,0	71,0
смртни исход	40	57,3	13,2	59,0	25,0	80,0
Укупно	120	50,3	13,1	52,0	18,0	80,0

Просечна старост испитаника који су преживели износи  $46,8 \pm 11,6$  година, док је просечна старост испитаника који нису преживели  $57,3 \pm 13,2$  године.

Постоји статистички значајна разлика у просечној старости између испитиваних група ( $t=4,462$ ;  $p<0,001$ ). Испитаници који су имали смртни исход су значајно старији.



## ПОЛНА СТРУКТУРА

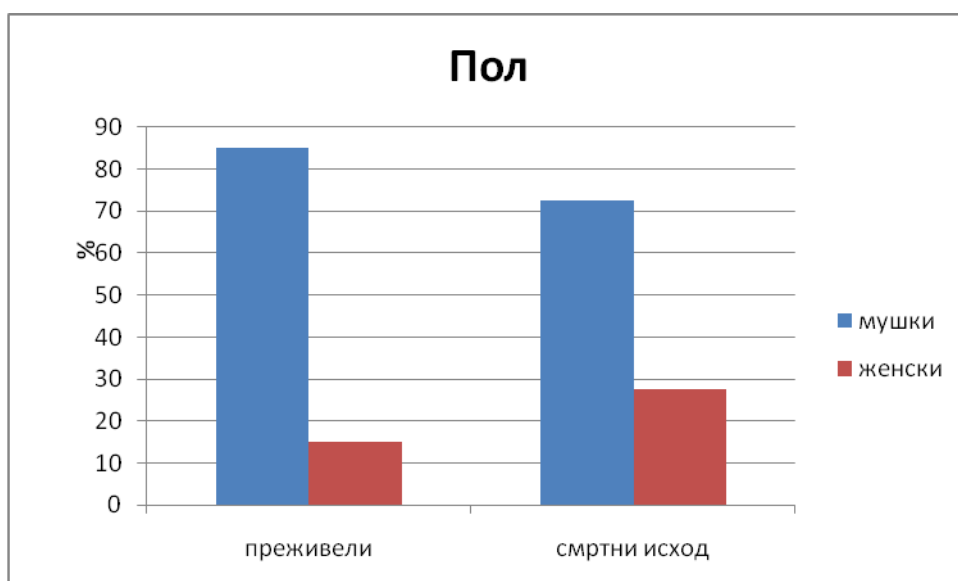
Табела 5. Дистрибуција испитаника према полу

Пол	преживели		смртни исход		Укупно	
	n	%	n	%	n	%
Мушки	68	85,0	29	72,5	97	80,8
Женски	12	15,0	11	27,5	23	19,2
Укупно	80	100,0	40	100,0	120	100,0

Од испитаника који су преживели мушког пола је било 85,0% а женског 15,0%, док је код испитаника који су имали смртни исход 72,5% било мушког и 27,5% женског пола.

Не постоји статистички значајна разлика у учесталости пола између испитиваних група ( $\chi^2=2,689$ ;  $p=0,101$ ).

Графикон 2. Дистрибуција испитаника према полу



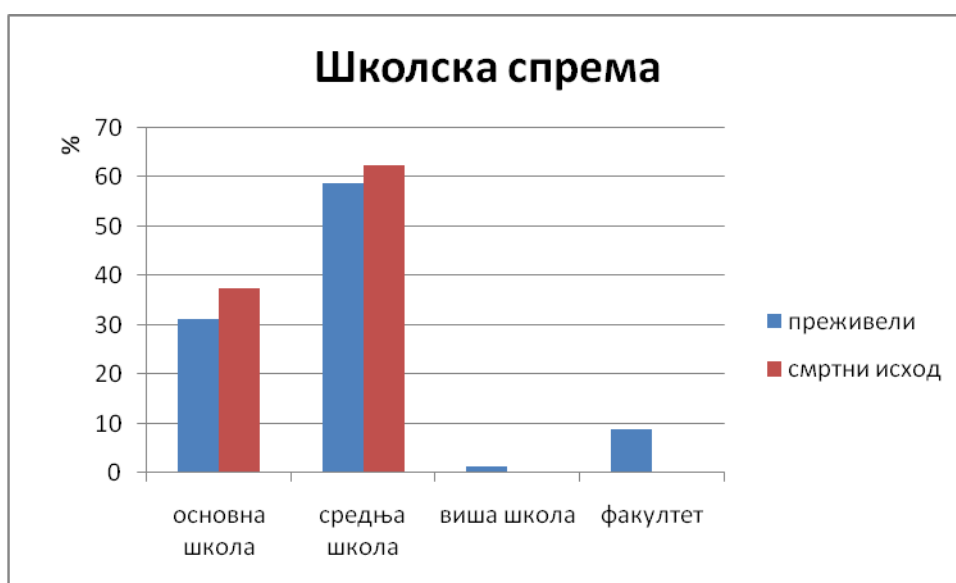
## ШКОЛСКА СПРЕМА

Табела 6. Дистрибуција испитаника према школској спреми

ШКОЛСКА СПРЕМА	преживели		смртни исход		Укупно	
	n	%	n	%	n	%
основна школа	25	31,3	15	37,5	40	33,3
средња школа	47	58,8	25	62,5	72	60,0
виша школа	1	1,3	0	0,0	1	0,8
факултет	7	8,8	0	0,0	7	5,8
Укупно	80	100,0	40	100,0	120	100,0

Не постоји статистички значајна разлика у степену образовања између испитиваних група ( $U=1400,0$ ;  $p=0,198$ ).

Графикон 3. Дистрибуција испитаника према школској спреми





## БРАЧНИ СТАТУС

Табела 7. Дистрибуција испитаника према брачном статусу

БРАЧНИ СТАТУС	преживели		смртни исход		Укупно	
	n	%	n	%	n	%
неожењен/неудата	29	36,3	18	45,0	47	39,2
ожењен/удата	28	35,0	12	30,0	40	33,3
удовац/удовица	9	11,3	6	15,0	15	12,5
разведен/разведена	14	17,5	4	10,0	18	15,0
Укупно	80	100,0	40	100,0	120	100,0

Због малих учесталости појединих категорија није било могуће урадити  $\chi^2$  тест.

Графикон 4. Дистрибуција испитаника према брачном статусу



## НАВИКА ПУШЕЊА

Табела 8. Дистрибуција испитаника према навици пушења

НАВИКА ПУШЕЊА	преживели		смртни исход		Укупно	
	n	%	n	%	N	%
Не	20	25,0	11	27,5	31	25,8
Да	60	75,0	29	72,5	89	74,2
Укупно	80	100,0	40	100,0	120	100,0

Навику пушења имало је 75,0% испитаника који су преживели и 72,5% испитаника који су имали смртни исход.

Не постоји статистички значајна разлика у учесталости навике пушења између испитиваних група ( $\chi^2=0,087$ ;  $p=0,768$ ).

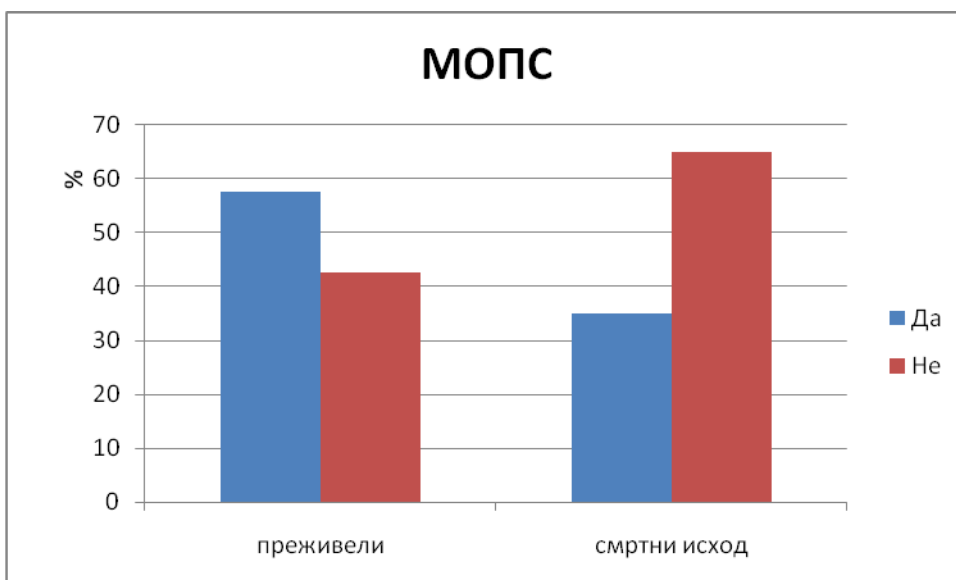
## СЕКУНДАРНИ КОГНИТИВНИ ПОРЕМЕЋАЈ (СКП)

Табела 9. Дистрибуција испитаника према СКП

СКП	преживели		смртни исход		Укупно	
	N	%	n	%	n	%
Да	46	57,5	14	35,0	60	50,0
Не	34	42,5	26	65,0	60	50,0
Укупно	80	100,0	40	100,0	120	100,0

Постоји статистички значајна разлика у учесталости секундарног когнитивног поремећаја између испитиваних група ( $\chi^2=5,400$ ;  $p=0,020$ ). Секундарни когнитивни поремећај су значајно чешће имали испитаници који су умрли.

Графикон 5. Дистрибуција испитаника према СКП



### ПРИМАРНИ ИНТЕЛЕКТУАЛНИ ДЕФИЦИТ (ПИД)

Табела 10. Дистрибуција испитаника према присуству ПИД-а

ПИД	преживели		смртни исход		Укупно	
	n	%	N	%	n	%
Не	76	95,0	38	95,0	114	95,0
Да	4	5,0	2	5,0	6	5,0
Укупно	80	100,0	40	100,0	120	100,0

Не постоји статистички значајна разлика у учесталости примарног интелектуалног дефицита између испитиваних група (Фишеров тест тачне вероватноће,  $p=1,000$ ).

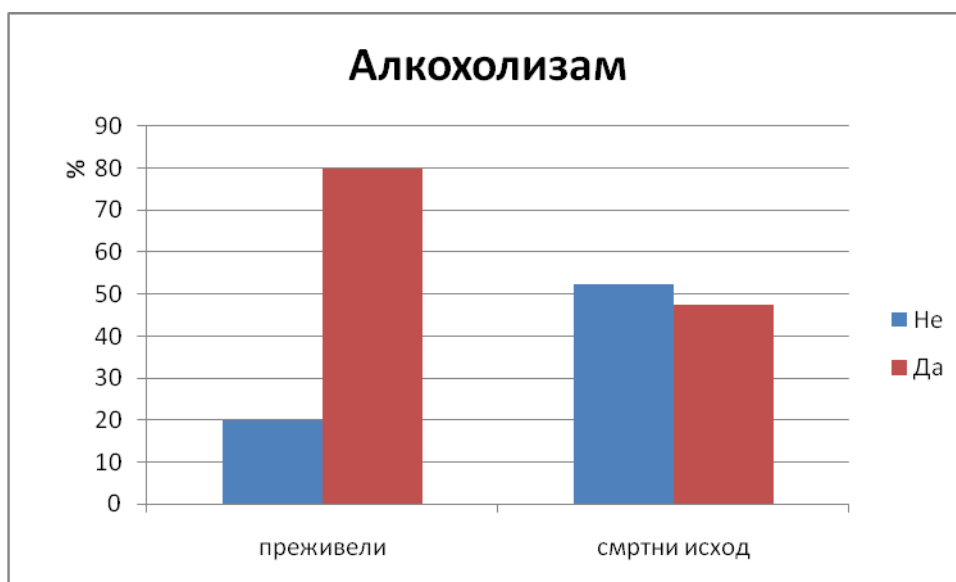
## ЗЛОУПОТРЕБА АЛКОХОЛА

Табела 11. Дистрибуција испитаника према злоупотреби алкохола

Злоупотреба алкохола	преживели		смртни исход		Укупно	
	n	%	n	%	n	%
Не	16	20,0	21	52,5	37	30,8
Да	64	80,0	19	47,5	83	69,2
Укупно	80	100,0	40	100,0	120	100,0

Постоји статистички значајна разлика у учесталости алкохолизма између испитиваних група ( $\chi^2=13,207$ ;  $p<0,001$ ). Алкохолизам значајно чешће имају испитаници који су преживели.

Графикон 6. Дистрибуција испитаника према злоупотреби алкохола



## ПОЛИТОКСИКОМАНИЈА

Табела 12. Дистрибуција испитаника према политоксикоманији

ПОЛИТОКСИКОМАНИЈА	преживели		смртни исход		Укупно	
	n	%	n	%	n	%
Не	66	82,5	38	95,0	104	86,7
Да	14	17,5	2	5,0	16	13,3
Укупно	80	100,0	40	100,0	120	100,0

Не постоји статистички значајна разлика у учесталости политоксикоманије између испитиваних група ( $\chi^2=3,606$ ;  $p=0,058$ ).

## АФЕКТИВНИ ПОРЕМЕЋАЈ

Табела 13. Дистрибуција испитаника према афективном поремећају

АФЕКТИВНИ	преживели		смртни исход		Укупно	
	N	%	n	%	n	%
Не	67	83,8	37	92,5	104	86,7
Да	13	16,3	3	7,5	16	13,3
Укупно	80	100,0	40	100,0	120	100,0

Не постоји статистички значајна разлика у учесталости присуства афективног поремећаја између испитиваних група ( $\chi^2=1,767$ ;  $p=0,184$ ).

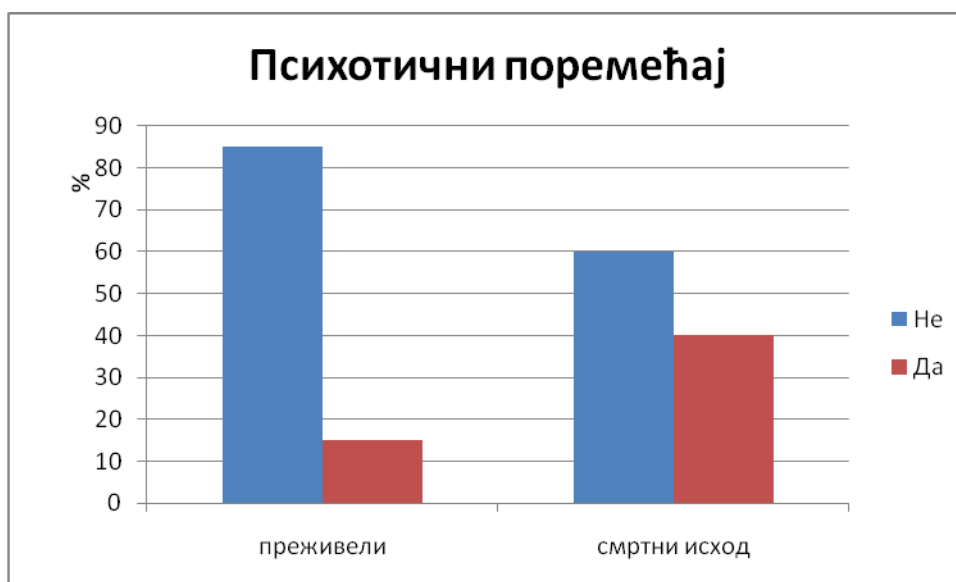
## ПСИХОТИЧНИ ПОРЕМЕЋАЈ

Табела 14. Дистрибуција испитаника према психотичном поремећају

ПСИХОТИЧНИ	преживели		смртни исход		Укупно	
	n	%	N	%	n	%
Не	68	85,0	24	60,0	92	76,7
Да	12	15,0	16	40,0	28	23,3
Укупно	80	100,0	40	100,0	120	100,0

Постоји статистички значајна разлика у учесталости присуства психотичног поремећаја између испитиваних група ( $\chi^2=9,317$ ;  $p=0,002$ ). Психотични поремећај су чешће имали испитаници који су имали смртни исход.

Графикон 7. Дистрибуција испитаника према психотичном поремећају



## ПОРЕМЕЋАЈ ЛИЧНОСТИ

Табела 15. Дистрибуција испитаника према присуству поремећаја личности

Поремећај личности	преживели		смртни исход		Укупно	
	N	%	n	%	n	%
Не	73	91,3	36	90,0	109	90,8
Да	7	8,8	4	10,0	11	9,2
Укупно	80	100,0	40	100,0	120	100,0

Не постоји статистички значајна разлика у учесталости присуства поремећаја личности између испитиваних група (Фишеров тест тачне вероватноће,  $p=1,000$ ).

## ЕПИЛЕПСИЈА

Табела 16. Дистрибуција испитаника према присуству епилепсије

Епилепсија	преживели		смртни исход		Укупно	
	n	%	n	%	n	%
Не	60	75,0	33	82,5	93	77,5
Да	20	25,0	7	17,5	27	22,5
Укупно	80	100,0	40	100,0	120	100,0

Не постоји статистички значајна разлика у учесталости епилепсије између испитиваних група ( $\chi^2=0,860$ ;  $p=0,354$ ).

## ХИПЕРТЕНЗИЈА (ХТА)

Табела 17. Дистрибуција испитаника према ХТА

ХТА	преживели		смртни исход		Укупно	
	n	%	n	%	n	%
Не	47	58,8	24	60,0	71	59,2
Да	33	41,3	16	40,0	49	40,8
Укупно	80	100,0	40	100,0	120	100,0

Не постоји статистички значајна разлика у учесталости ХТА између испитиваних група ( $\chi^2=0,017$ ;  $p=0,896$ ).

## КАРДИОМИОПАТИЈА (КМП)

Табела 18. Дистрибуција испитаника према КМП

КМП	преживели		смртни исход		Укупно	
	n	%	n	%	n	%
Не	63	78,8	29	72,5	92	76,7
Да	17	21,3	11	27,5	28	23,3
Укупно	80	100,0	40	100,0	120	100,0

Не постоји статистички значајна разлика у учесталости КМП између испитиваних група ( $\chi^2=0,582$ ;  $p=0,445$ ).



## АРИТМИЈЕ

Табела 19. Дистрибуција испитаника према аритмијама

АРИТМИЈЕ	преживели		смртни исход		Укупно	
	n	%	n	%	n	%
Не	71	88,8	38	95,0	109	90,8
Да	9	11,3	2	5,0	11	9,2
Укупно	80	100,0	40	100,0	120	100,0

Не постоји статистички значајна разлика у учесталости аритмија између испитиваних група (Фишеров тест тачне вероватноће,  $p=0,333$ ).

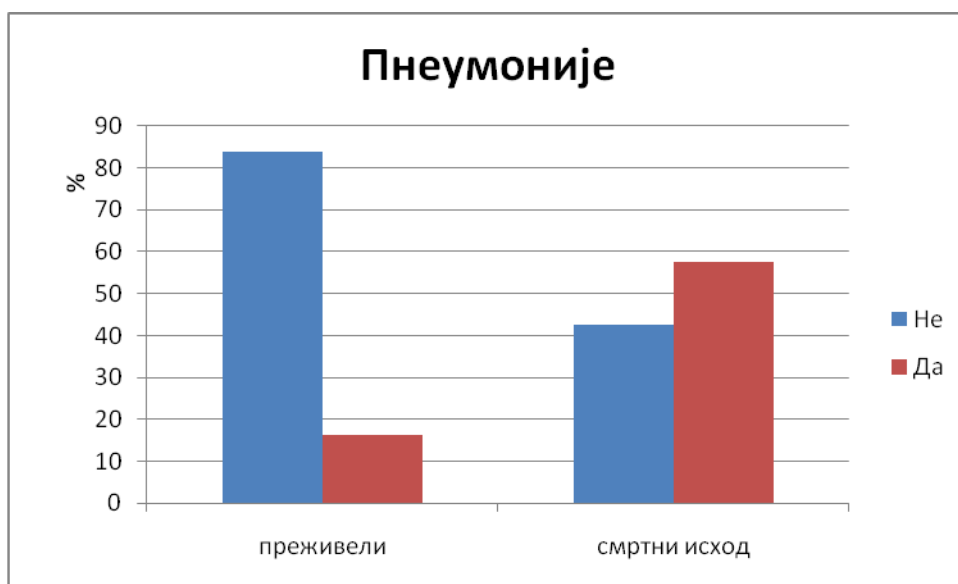
## ПНЕУМОНИЈЕ

Табела 20. Дистрибуција испитаника према присуству пнеумоније

ПНЕУМОНИЈЕ	преживели		смртни исход		Укупно	
	n	%	n	%	n	%
Не	67	83,8	17	42,5	84	70,0
Да	13	16,3	23	57,5	36	30,0
Укупно	80	100,0	40	100,0	120	100,0

Постоји статистички значајна разлика у учесталости пнеумонија између испитиваних група ( $\chi^2=21,607$ ;  $p<0,001$ ). Пнеумоније чешће имају испитаници који су имали смртни исход.

Графикон 8. Дистрибуција испитаника према присуству пнеумоније



### ОПСТРУКТИВНА БОЛЕСТ ПЛУЋА (ОБП)

Табела 21. Дистрибуција испитаника према присуству опструктивне болести плућа

ОБП	преживели		смртни исход		Укупно	
	n	%	n	%	n	%
Не	70	87,5	32	80,0	102	85,0
Да	10	12,5	8	20,0	18	15,0
Укупно	80	100,0	40	100,0	120	100,0

Не постоји статистички значајна разлика у учесталости опструктивне болести плућа између испитиваних група ( $\chi^2=1,176$ ;  $p=0,278$ ).

## УРИНАРНА ИНФЕКЦИЈА

Табела 22. Дистрибуција испитаника према присуству уринарне инфекције

УРИНАРНА ИНФЕКЦИЈА	преживели		смртни исход		Укупно	
	n	%	n	%	n	%
Не	52	65,0	25	62,5	77	64,2
Да	28	35,0	15	37,5	43	35,8
Укупно	80	100,0	40	100,0	120	100,0

Не постоји статистички значајна разлика у учесталости уринарне инфекције између испитиваних група ( $\chi^2=0,072$ ;  $p=0,788$ ).

## ДИЈАБЕТЕС МЕЛИТУС (ДМ)

Табела 23. Дистрибуција испитаника према присуству дијабетес мелитуса

ДМ	преживели		смртни исход		Укупно	
	N	%	n	%	n	%
Не	75	93,8	36	90,0	111	92,5
Да	5	6,3	4	10,0	9	7,5
Укупно	80	100,0	40	100,0	120	100,0

Не постоји статистички значајна разлика у учесталости дијабетеса мелитуса између испитиваних група (Фишеров тест тачне вероватноће,  $p=0,479$ ).

## БОЛЕСТИ ШТИТАСТЕ ЖЛЕЗДЕ (БШЖ)

Табела 24. Дистрибуција испитаника према болести штитасте жлезде

БШЖ	преживели		смртни исход		Укупно	
	n	%	n	%	n	%
Не	77	96,3	40	100,0	117	97,5
Да	3	3,8	0	0,0	3	2,5
Укупно	80	100,0	40	100,0	120	100,0

Не постоји статистички значајна разлика у учесталости БШЖ између испитиваних група (Фишеров тест тачне вероватноће,  $p=0,550$ ).

## ЛЕУКОЦИТИ

Вредност медијане леукоцита свих испитаника износи 9,9 (опсег, 3,2-33,1).

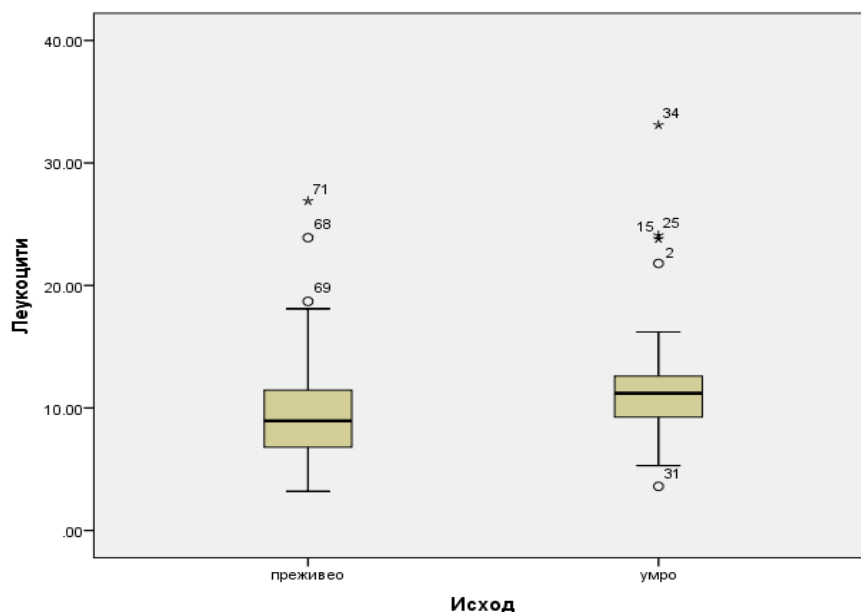
Табела 25. Вредност леукоцита испитаника у истраживању

Леукоцити	n	$\bar{x}$	sd	med	min	max
Преживели	80	9,7	4,3	9,0	3,2	26,9
смртни исход	40	11,9	5,6	11,2	3,6	33,1
Укупно	120	10,4	4,8	9,9	3,2	33,1

Вредност медијане леукоцита испитаника који су преживели износи 9,0 (опсег, 3,2-26,9), док вредност медијане леукоцита испитаника који нису преживели износи 11,2 (опсег, 3,6-33,1).

Постоји статистички значајна разлика у просечној старости између испитиваних група (U=1160,0; p=0,014).

Испитаници са смртним исходом имају значајно више вредности медијана леукоцита.



## ЕРИТРОЦИТИ

Просечна вредност еритроцита свих испитаника износи  $4,2 \pm 0,7$ . Најнижа вредност износи 2,8 а највиша 6,2.

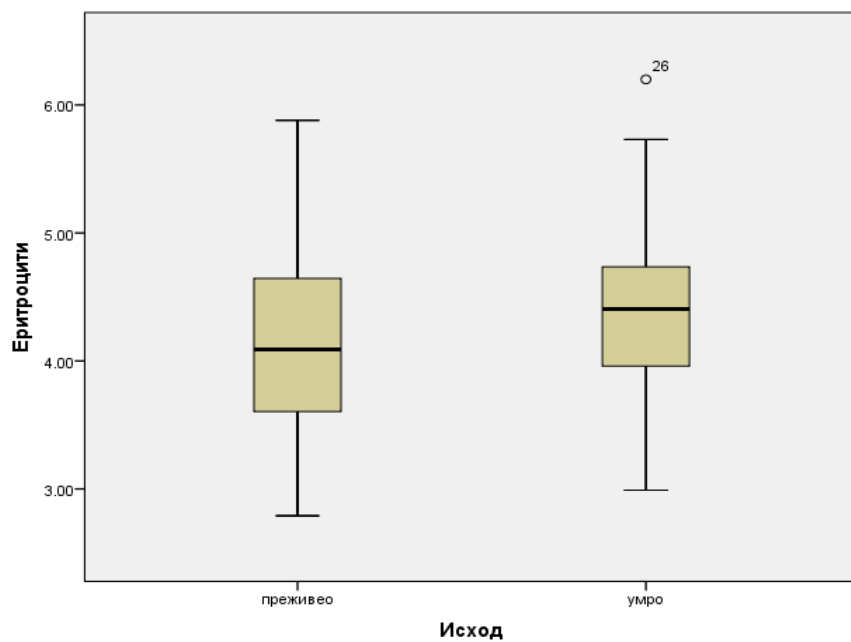
Табела 26. Вредност еритроцита испитаника у истраживању

Еритроцити	n	$\bar{x}$	sd	med	min	max
Преживели	80	4,1	0,6	4,1	2,8	5,9
смртни исход	40	4,4	0,7	4,4	3,0	6,2
Укупно	120	4,2	0,7	4,2	2,8	6,2

Просечна вредност еритроцита испитаника који су преживели износи  $4,1 \pm 0,6 \times 10$ , док просечна вредност еритроцита испитаника који нису преживели износи  $4,4 \pm 0,7 \times 10$ .

Постоји статистички значајна разлика у просечним вредностима еритроцита између испитиваних група ( $t=2,091$ ;  $p=0,039$ ).

Испитаници са смртним исходом имају значајно више вредности еритроцита.



## ХЕМОГЛОБИН

Табела 27. Вредност хемоглобина испитаника у истраживању

Хемоглобин	n	$\bar{x}$	sd	med	min	max
Преживели	80	132,3	18,8	133,0	78,0	167,0
смртни исход	40	133,0	18,6	134,5	91,0	171,0
Укупно	120	132,6	18,7	133,0	78,0	171,0

Не постоји статистички значајна разлика у просечним вредностима хемоглобина између испитиваних група ( $t=0,189$ ;  $p=0,850$ ).

## MCV

Табела 28. Вредност MCV испитаника у истраживању

MCV	n	$\bar{x}$	sd	med	min	max
Преживели	32	96,4	7,0	97,0	81,0	109,0
смртни исход	9	95,8	5,4	95,0	87,0	103,0
Укупно	120	96,2	6,7	96,0	81,0	109,0

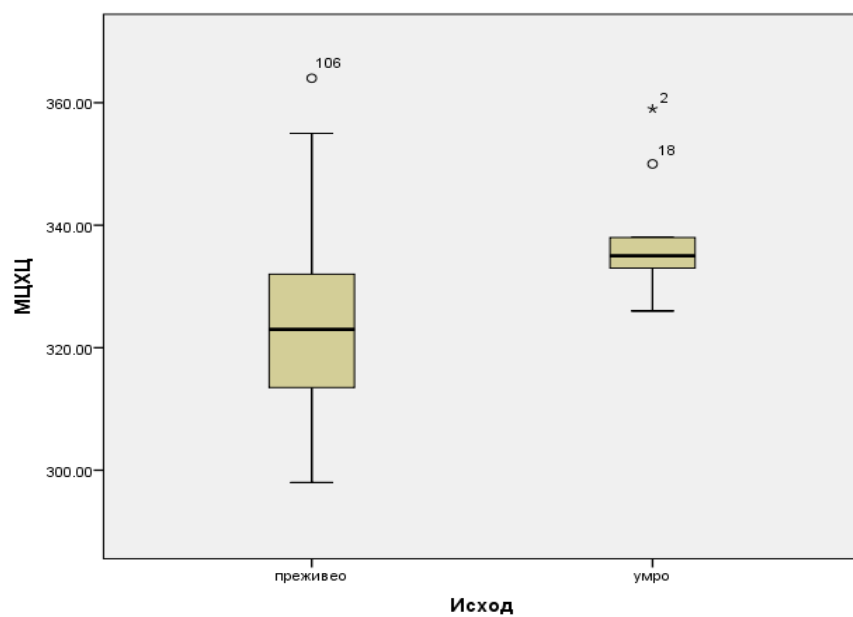
Не постоји статистички значајна разлика у просечним вредностима MCV између испитиваних група ( $t=0,235$ ;  $p=0,816$ ).

## МСНС

Табела 29. Вредност МСНС испитаника у истраживању

МСНС	N	$\bar{x}$	sd	med	min	max
Преживели	32	323,6	15,3	323,0	298,0	364,0
смртни исход	9	337,6	10,7	335,0	326,0	359,0
Укупно	120	326,7	15,4	327,0	298,0	364,0

Постоји статистички значајна разлика у просечним вредностима МСНС између испитиваних група ( $t=2,557$ ;  $p=0,015$ ). Значајно више вредности МСНС имају испитаници који су имали смртни исход.





## ХЕМАТОКРИТ

Табела 30. Вредност хематокрита испитаника у истраживању

Хематокрит	n	$\bar{x}$	sd	med	min	max
Преживели	80	0,40	0,06	0,41	0,25	0,53
смртни исход	40	0,40	0,05	0,41	0,27	0,52
Укупно	120	0,40	0,06	0,41	0,25	0,53

Не постоји статистички значајна разлика у просечним вредностима хематокрита између испитиваних група ( $t=0,023$ ;  $p=0,982$ ).

## СЕДИМЕНТАЦИЈА

Табела 31. Вредност седиментације испитаника у истраживању

Седиментација	n	$\bar{x}$	sd	med	min	max
Преживели	80	34,2	21,1	32,0	2,0	90,0
смртни исход	40	41,0	27,9	39,0	2,0	110,0
Укупно	120	36,5	23,7	33,5	2,0	110,0

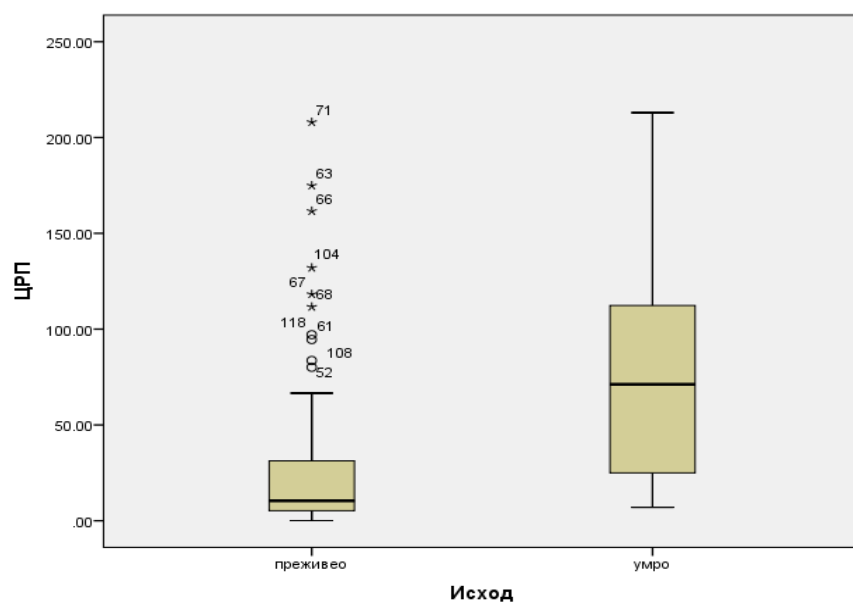
Не постоји статистички значајна разлика у просечним вредностима седиментације између испитиваних група ( $t=1,356$ ;  $p=0,180$ ).

## Ц- РЕАКТИВНИ ПРОТЕИН (ЦРП)

Табела 32. Вредност Ц - реактивног протеина испитаника у истраживању

ЦРП	n	$\bar{x}$	sd	med	min	max
Преживели	80	30,3	42,5	10,4	0,1	208,0
смртни исход	40	75,6	54,0	71,2	7,0	213,0
Укупно	120	45,4	51,2	23,5	0,1	213,0

Постоји статистички значајна разлика у вредностима медијана Ц - реактивног протеина између испитиваних група ( $U=643,0$ ;  $p<0,001$ ). Испитаници са смртним исходом имају значајно више вредности медијана Ц - реактивног протеина.

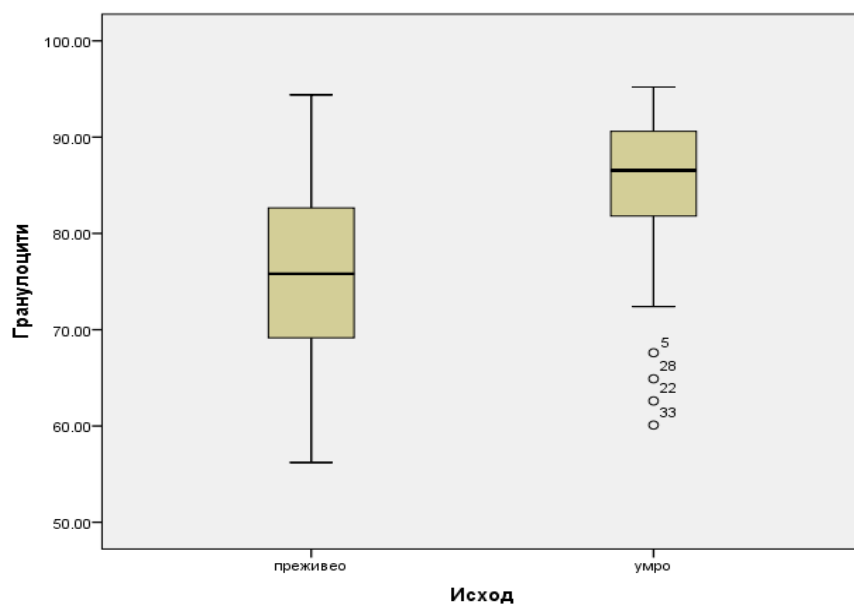


## ГРАНУЛОЦИТИ

Табела 33. Вредност гранулоцита испитаника у истраживању

ГРАНУЛОЦИТИ	n	$\bar{x}$	sd	med	min	max
Преживели	80	75,7	8,9	75,8	56,2	94,4
смртни исход	40	84,3	8,9	86,6	60,1	95,2
Укупно	120	78,6	9,8	79,8	56,2	95,2

Постоји статистички значајна разлика у просечним вредностима гранулоцита између испитиваних група ( $t=4,976$ ;  $p<0,001$ ). Испитаници са смртним исходом имају значајно више вредности гранулоцита.

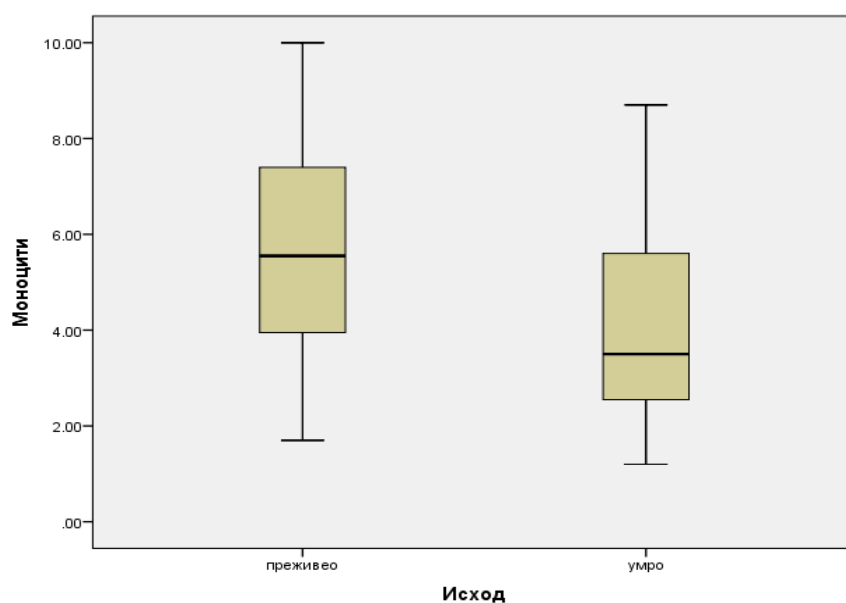


## МОНОЦИТИ

Табела 34. Вредност моноцита испитаника у истраживању

МОНОЦИТИ	n	$\bar{x}$	sd	med	min	max
Преживели	80	5,7	2,1	5,6	1,7	10,0
смртни исход	40	4,0	2,1	3,5	1,2	8,7
Укупно	120	5,1	2,3	4,7	1,2	10,0

Постоји статистички значајна разлика у просечним вредностима моноцита између испитиваних група ( $t=4,038$ ;  $p<0,001$ ). Испитаници са смртним исходом имају значајно ниже вредности моноцита.

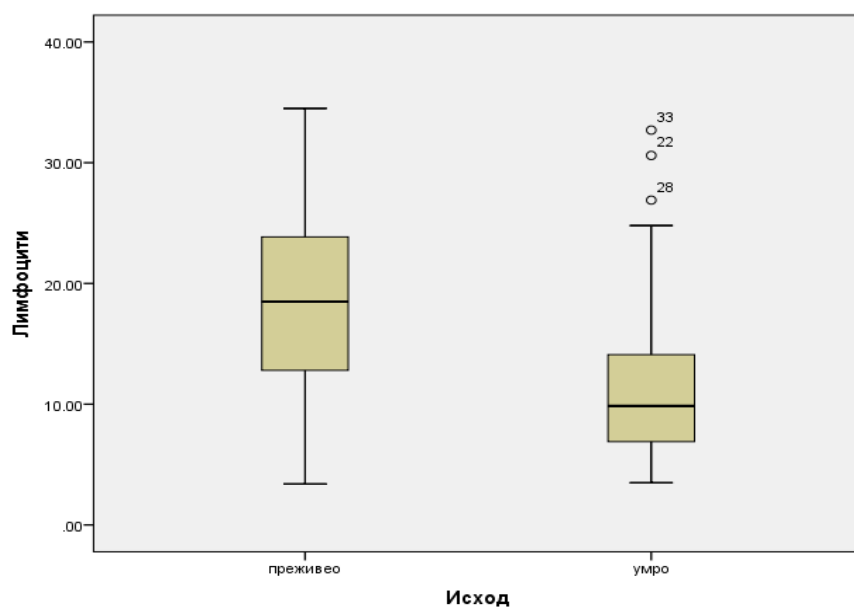


## ЛИМФОЦИТИ

Табела 35. Вредност лимфоцита испитаника у истраживању

Лимфоцити	n	$\bar{x}$	sd	med	min	max
Преживели	80	18,7	7,5	18,5	3,4	34,5
смртни исход	40	11,7	7,0	9,9	3,5	32,7
Укупно	120	16,3	8,0	15,1	3,4	34,5

Постоји статистички значајна разлика у просечним вредностима лимфоцита између испитиваних група ( $t=4,903$ ;  $p<0,001$ ). Испитаници са смртним исходом имају значајно ниже вредности лимфоцита.

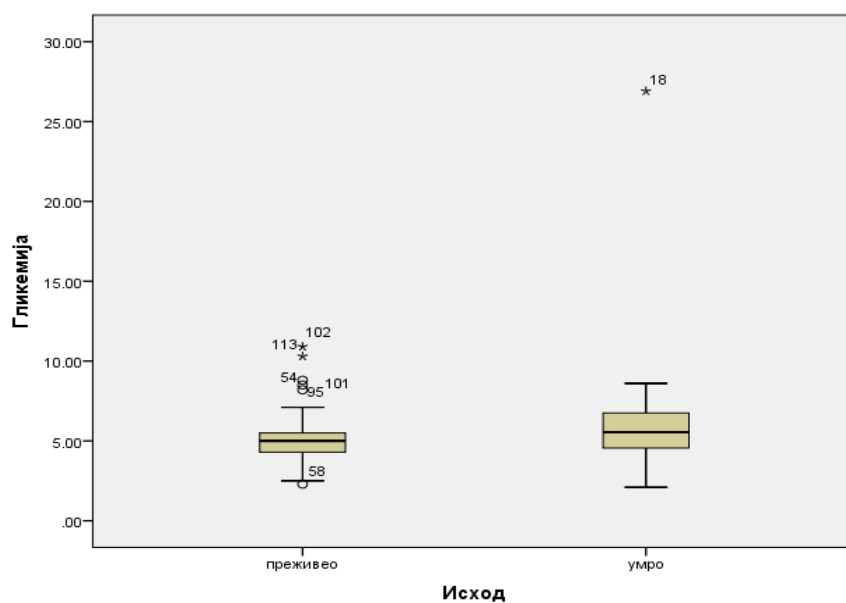


## ГЛИКЕМИЈА

Табела 36. Вредност гликемије испитаника у истраживању

ГЛИКЕМИЈА	n	$\bar{x}$	sd	med	min	max
Преживели	80	5,1	1,4	5,0	2,3	10,9
смртни исход	40	6,1	3,7	5,6	2,1	26,9
Укупно	120	5,4	2,5	5,1	2,1	26,9

Постоји статистички значајна разлика у вредностима медијана гликемије између испитиваних група ( $U=1198,0$ ;  $p=0,025$ ). Испитаници са смртним исходом имају значајно више вредности медијана гликемије.

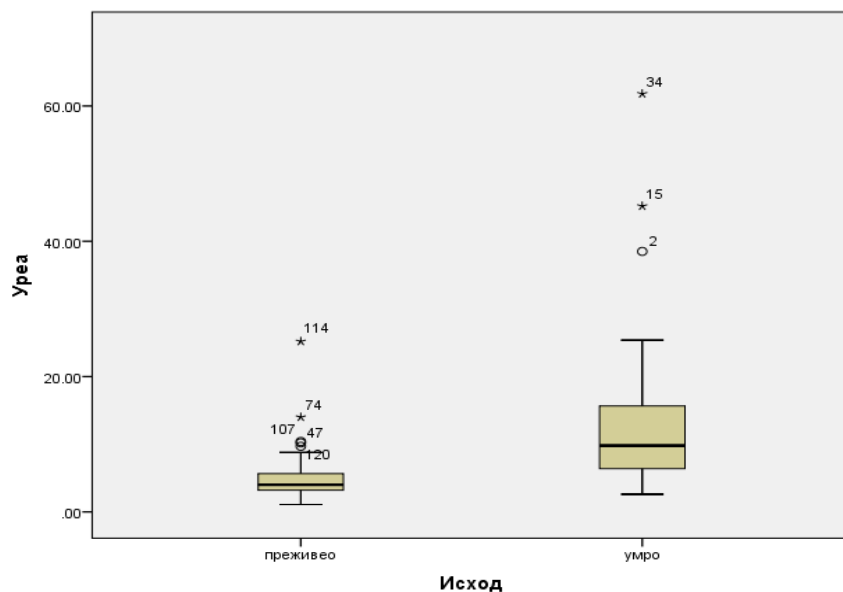


## УРЕА

Табела 37. Вредност урее испитаника у истраживању

Уреа	N	$\bar{x}$	sd	med	min	max
Преживели	80	4,8	3,2	4,0	1,1	25,2
смртни исход	40	13,6	12,0	9,8	2,6	61,8
Укупно	120	7,8	8,4	4,8	1,1	61,8

Постоји статистички значајна разлика у вредностима медијана урее између испитиваних група ( $U=525,5$ ;  $p<0,001$ ). Испитаници са смртним исходом имају значајно више вредности медијана урее.

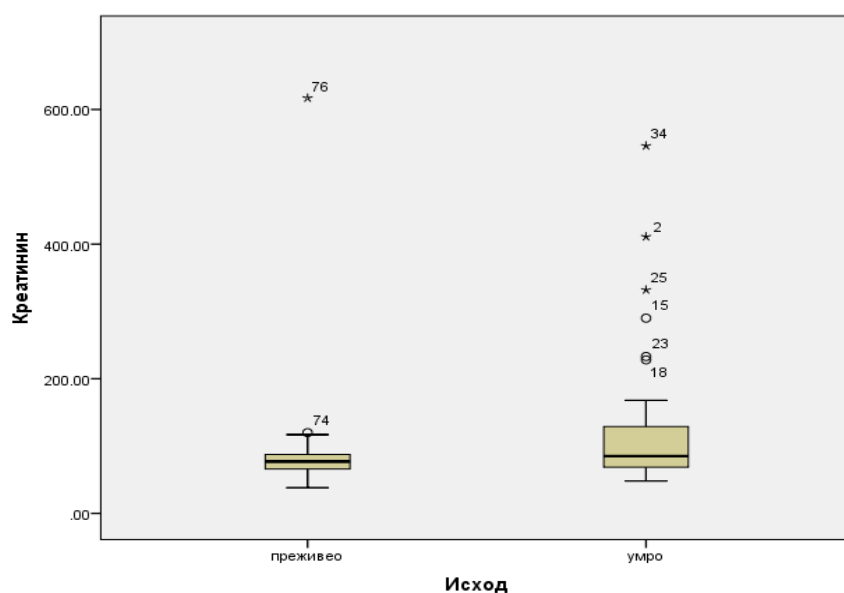


## КРЕАТИНИН

Табела 38. Вредност креатинина испитаника у истраживању

Креатинин	n	$\bar{x}$	sd	med	min	max
Преживели	80	83,6	62,6	77,0	38,0	617,0
смртни исход	40	125,9	104,5	85,0	48,0	546,0
Укупно	120	97,7	81,1	79,0	38,0	617,0

Постоји статистички значајна разлика у вредностима медијана креатинина између испитиваних група ( $U=1141,0$ ;  $p=0,011$ ). Испитаници са смртним исходом имају значајно више вредности медијана креатинина.



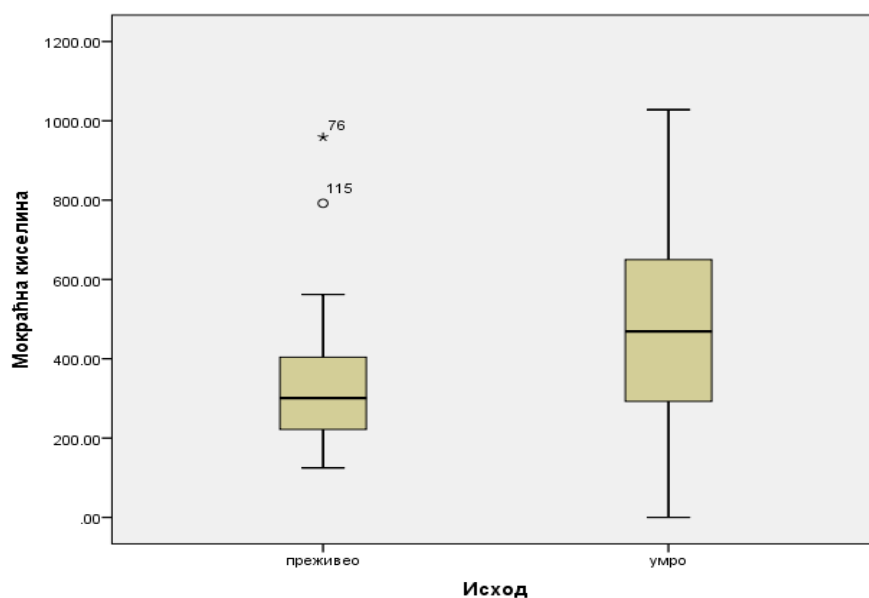


## МОКРАЋНА КИСЕЛИНА

Табела 39. Вредност мокраћне киселине испитаника у истраживању

Мокраћна киселина	N	$\bar{x}$	sd	med	min	max
Преживели	79	326,7	144,1	301,0	125,0	959,0
смртни исход	40	480,5	253,4	469,0	0,0	1028,0
Укупно	120	378,4	200,7	336,0	0,0	1028,0

Постоји статистички значајна разлика у вредностима медијана мокраћне киселине између испитиваних група ( $U=4113,5$ ;  $p<0,001$ ). Испитаници са смртним исходом имају значајно више вредности медијана мокраћне киселине.



## УКУПНИ ПРОТЕИНИ

Табела 40. Вредност укупних протеина испитаника у истраживању

УКУПНИ ПРОТЕИНИ	n	$\bar{x}$	sd	med	min	max
Преживели	80	71,3	7,3	71,0	55,0	92,0
смртни исход	40	68,5	9,1	68,5	45,0	88,0
Укупно	120	70,4	8,0	70,0	45,0	92,0

Не постоји статистички значајна разлика у просечним вредностима укупних протеина између испитиваних група ( $t=1,853$ ;  $p=0,066$ ).

## УКУПНИ БИЛИРУБИН

Табела 41. Вредност укупног билирубина испитаника у истраживању

Укупни билирубин	n	$\bar{x}$	sd	med	min	max
Преживели	80	24,8	17,0	21,7	4,1	105,3
смртни исход	40	30,3	28,2	23,2	3,3	160,7
Укупно	120	26,6	21,4	21,9	3,3	160,7

Не постоји статистички значајна разлика у вредностима медијана укупног билирубина између испитиваних група ( $U=1461,5$ ;  $p=0,441$ ).

## ТРИГЛИЦЕРИДИ

Табела 42. Вредност триглицериди испитаника у истраживању

Триглицериди	n	$\bar{x}$	sd	med	min	max
Преживели	80	1,44	0,93	1,22	0,52	7,21
смртни исход	39	1,42	0,55	1,37	0,46	3,24
Укупно	120	1,43	0,83	1,25	0,46	7,21

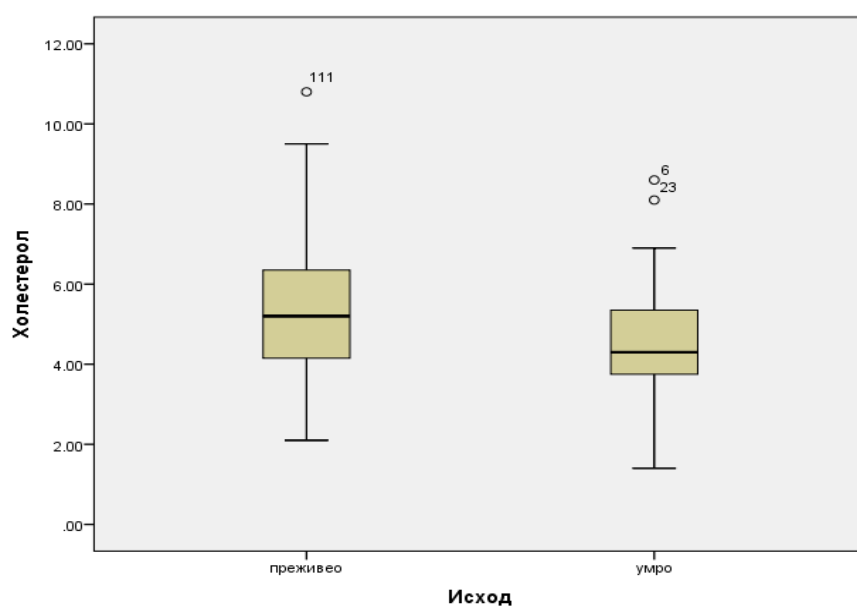
Не постоји статистички значајна разлика у вредностима медијана триглицерида између испитиваних група ( $U=1386,0$ ;  $p=0,325$ ).

## ХОЛЕСТЕРОЛ

Табела 43. Вредност холестерола испитаника у истраживању

Холестерол	n	$\bar{x}$	sd	med	min	max
Преживели	80	5,4	1,7	5,2	2,1	10,8
смртни исход	39	4,5	1,4	4,3	1,4	8,6
Укупно	120	5,1	1,6	5,0	1,4	10,8

Постоји статистички значајна разлика у просечним вредностима холестерола између испитиваних група ( $t=2,875$ ;  $p=0,006$ ). Испитаници са смртним исходом имају значајно ниже вредности холестерола.



## АСПАРТАТАМИНОТРАНСФЕРАЗА (АСТ)

Табела 44. Вредност АСТ испитаника у истраживању

АСТ	n	$\bar{x}$	sd	med	min	max
Преживели	80	129,6	171,5	86,5	14,0	1269,0
смртни исход	40	104,9	109,4	53,0	10,0	410,0
Укупно	120	121,4	153,6	79,0	10,0	1269,0

Не постоји статистички значајна разлика у вредностима медијана АСТ између испитиваних група ( $U=1357,5$ ;  $p=0,177$ ).

## АЛАНИН АМИНОТРАНСФЕРАЗА (АЛТ)

Табела 45. Вредност АЛТ испитаника у истраживању

АЛТ	n	$\bar{x}$	sd	med	min	max
Преживели	80	65,8	44,9	51,5	15,0	247,0
смртни исход	40	64,7	50,4	51,0	10,0	207,0
Укупно	120	65,4	46,6	51,0	10,0	247,0

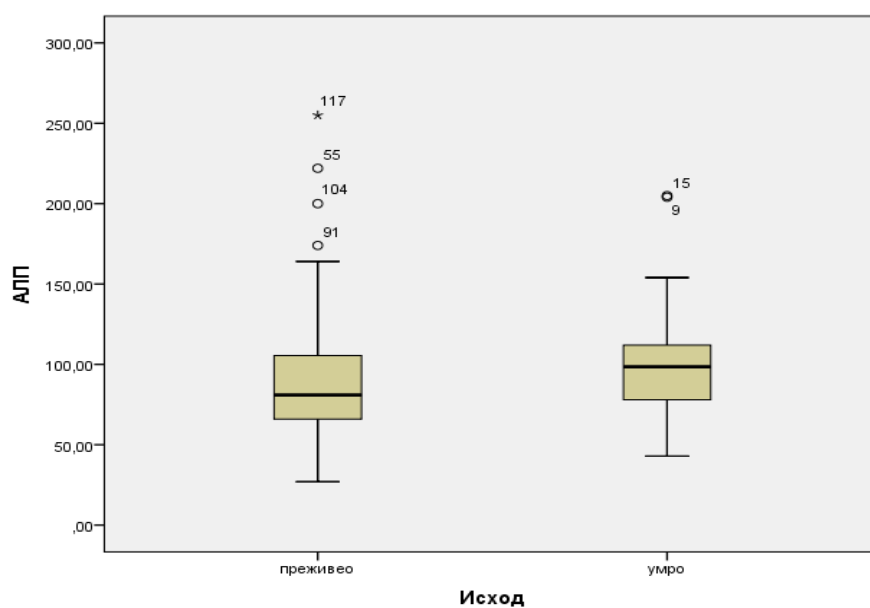
Не постоји статистички значајна разлика у вредностима медијана АЛТ између испитиваних група ( $U=1504,5$ ;  $p=0,595$ ).

## АЛКАЛНА ФОСФАТАЗА (АЛП)

Табела 46. Вредност АЛП испитаника у истраживању

АЛП	n	$\bar{x}$	sd	med	min	max
Преживели	80	89,7	40,6	81,0	27,0	255,0
смртни исход	38	100,5	35,4	98,5	43,0	205,0
Укупно	120	93,2	39,2	82,0	27,0	255,0

Постоји статистички значајна разлика у вредностима медијана АЛП између испитиваних група ( $U=1129,0$ ;  $p=0,024$ ). Испитаници са смртним исходом имају значајно више вредности медијана АЛП.



## ГАМА ГЛУТАМИЛ ТРАНСПЕПТИДАЗА (ГГТ)

Табела 47. Вредност ГГТ испитаника у истраживању

ГГТ	N	$\bar{x}$	sd	med	min	max
Преживели	75	291,1	436,2	141,0	12,0	2377,0
смртни исход	38	253,2	512,5	64,0	12,0	2523,0
Укупно	120	278,4	461,3	100,0	12,0	2523,0

Не постоји статистички значајна разлика у вредностима медијана ГГТ између испитиваних група ( $U=1169,0$ ;  $p=0,120$ ).

## КРЕАТИН КИНАЗА (ЦК)

Табела 48. Вредност ЦК испитаника у истраживању

ЦК	N	$\bar{x}$	sd	med	min	max
Преживели	76	1811,9	3199,4	623,5	7,0	22574,0
смртни исход	40	1310,6	2052,4	979,0	8,0	12696,0
Укупно	120	1639,0	2856,8	664,5	7,0	22574,0

Не постоји статистички значајна разлика у вредностима медијана ЦК између испитиваних група ( $U=1460,0$ ;  $p=0,727$ ).

## КАЛИЈУМ

Табела 49. Вредност калијума испитаника у истраживању

Калијум	N	$\bar{x}$	sd	med	min	max
Преживели	80	3,8	0,8	3,7	2,5	6,9
смртни исход	40	3,7	0,8	3,5	2,4	5,4
Укупно	120	3,8	0,8	3,6	2,4	6,9

Не постоји статистички значајна разлика у вредностима медијана калијума између испитиваних група ( $U=1434,5$ ;  $p=0,357$ ).

## НАТРИЈУМ

Табела 50. Вредност натријума испитаника у истраживању

Натријум	N	$\bar{x}$	sd	med	min	max
Преживели	80	140,3	4,5	140,6	128,2	150,5
смртни исход	40	143,1	8,9	143,5	115,4	161,9
Укупно	120	141,2	6,4	140,7	115,4	161,9

Не постоји статистички значајна разлика у просечним вредностима натријума између испитиваних група ( $t=1,871$ ;  $p=0,067$ ).

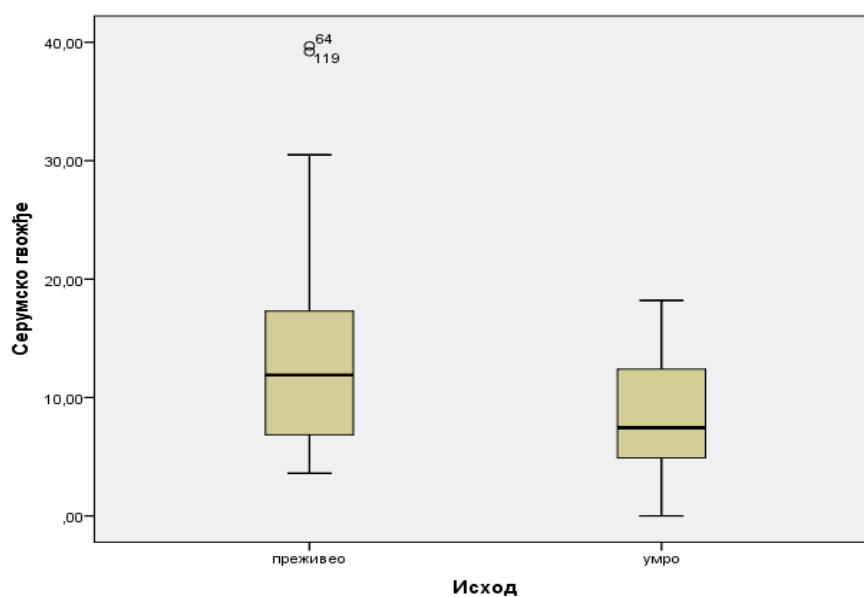


## СЕРУМСКО ГВОЖЂЕ

Табела 51. Вредност серумског гвожђа испитаника у истраживању

Серумско гвожђе	N	$\bar{x}$	sd	med	min	max
Преживели	79	13,1	7,7	11,9	3,6	39,7
смртни исход	38	8,5	4,7	7,5	0,0	18,2
Укупно	120	11,6	7,2	10,5	0,0	39,7

Постоји статистички значајна разлика у просечним вредностима серумско гвожђа између испитиваних група ( $t=4,041$ ;  $p<0,001$ ). Значајно ниже вредности серумског гвожђа су имали испитаници који нису преживели.



## ХАЛОПЕРИДОЛ

Табела 52. Дистрибуција испитаника према коришћењу халоперидола

ХАЛОПЕРИДОЛ	преживели		смртни исход		Укупно	
	N	%	n	%	N	%
Не	31	38,8	17	42,5	48	40,0
Да	49	61,3	23	57,5	72	60,0
Укупно	80	100,0	40	100,0	120	100,0

Не постоји статистички значајна разлика у учесталости коришћења халоперидола између испитиваних група ( $\chi^2=0,156$ ;  $p=0,693$ ).

## ДИАЗЕПАМ

Табела 53. Дистрибуција испитаника према коришћењу диазепама

ДИАЗЕПАМ	преживели		смртни исход		Укупно	
	n	%	n	%	N	%
Не	13	16,3	11	27,5	24	20,0
Да	67	83,8	29	72,5	96	80,0
Укупно	80	100,0	40	100,0	120	100,0

Не постоји статистички значајна разлика у учесталости коришћења диазепама између испитиваних група ( $\chi^2=2,109$ ;  $p=0,146$ ).

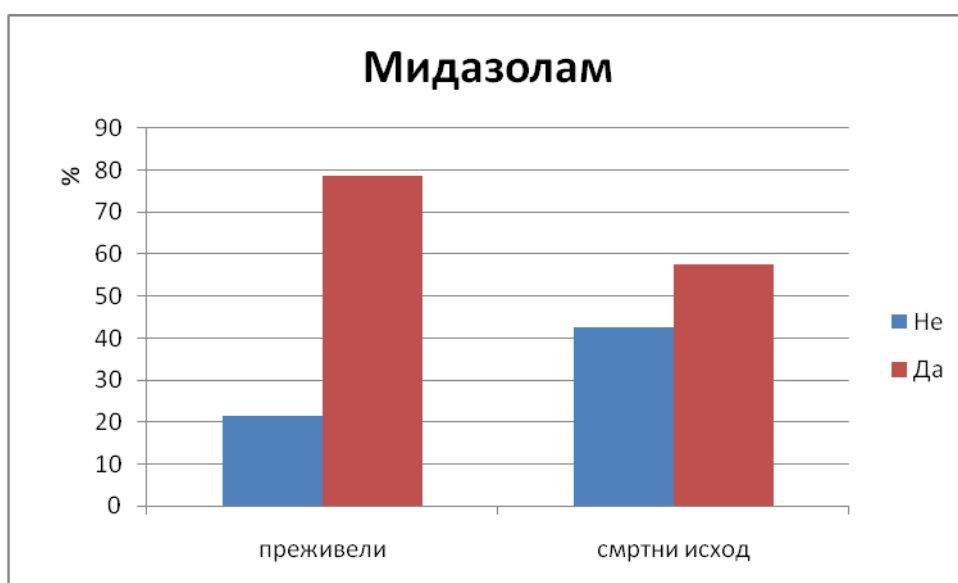
## МИДАЗОЛАМ

Табела 54. Дистрибуција испитаника према коришћењу мидазолама

МИДАЗОЛАМ	преживели		смртни исход		Укупно	
	n	%	n	%	N	%
Не	17	21,3	17	42,5	34	28,3
Да	63	78,8	23	57,5	86	71,7
Укупно	80	100,0	40	100,0	120	100,0

Постоји статистички значајна разлика у учесталости коришћења мидазолама између испитиваних група ( $\chi^2=5,930$ ;  $p=0,015$ ). Мидазолам су чешће користили испитаници који су преживели.

Графикон 9. Дистрибуција испитаника према коришћењу мидазолама



## ХЛОРПРОМАЗИН

Табела 55. Дистрибуција испитаника према коришћењу хлорпромазина

ХЛОРПРОМАЗИН	преживели		смртни исход		Укупно	
	N	%	n	%	N	%
Не	67	83,8	33	82,5	100	83,3
Да	13	16,3	7	17,5	20	16,7
Укупно	80	100,0	40	100,0	120	100,0

Не постоји статистички значајна разлика у учесталости коришћења хлорпромазина између испитиваних група ( $\chi^2=0,030$ ;  $p=0,862$ ).

## АТИПИЧНИ НЕУРОЛЕПТИЦИ (АН)

Табела 56. Дистрибуција испитаника према коришћењу атипичних неуролептика

АН	преживели		смртни исход		Укупно	
	n	%	n	%	n	%
Не	55	68,8	26	65,0	81	67,5
Да	25	31,3	14	35,0	39	32,5
Укупно	80	100,0	40	100,0	120	100,0

Не постоји статистички значајна разлика у учесталости коришћења атипичних неуролептика између испитиваних група ( $\chi^2=0,171$ ;  $p=0,679$ ).

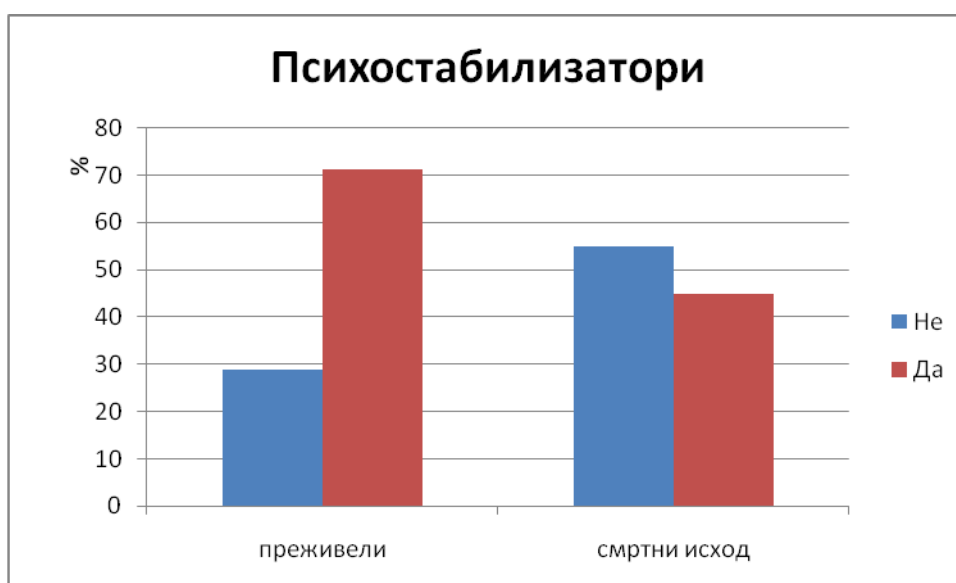
## ПСИХОСТАБИЛИЗАТОРИ

Табела 57. Дистрибуција испитаника према коришћењу психостабилизатора

ПСИХОСТАБИЛИЗАТОРИ	преживели		смртни исход		Укупно	
	n	%	n	%	n	%
Не	23	28,8	22	55,0	45	37,5
Да	57	71,3	18	45,0	75	62,5
Укупно	80	100,0	40	100,0	120	100,0

Постоји статистички значајна разлика у учесталости коришћења психостабилизатора између испитиваних група ( $\chi^2=7,840$ ;  $p=0,005$ ). Психостабилизаторе су чешће користили испитаници који су преживели.

Графикон 10. Дистрибуција испитаника према коришћењу психостабилизатора



## ЦЕФТРИАКСОН

Табела 58. Дистрибуција испитаника према коришћењу цефтриксона

ЦЕФТРИАКСОН	преживели		смртни исход		Укупно	
	n	%	n	%	n	%
Не	28	35,0	10	25,0	38	31,7
Да	52	65,0	30	75,0	82	68,3
Укупно	80	100,0	40	100,0	120	100,0

Не постоји статистички значајна разлика у учесталости коришћења цефтриксона између испитиваних група ( $\chi^2=1,232$ ;  $p=0,267$ ).

## ЦИПРОФЛОКСАЦИН

Табела 59. Дистрибуција испитаника према коришћењу ципрофлоксацина

ЦИПРОФЛОКСАЦИН	преживели		смртни исход		Укупно	
	n	%	n	%	n	%
Не	71	88,8	31	77,5	102	85,0
Да	9	11,3	9	22,5	18	15,0
Укупно	80	100,0	40	100,0	120	100,0

Не постоји статистички значајна разлика у учесталости коришћења ципрофлоксацина између испитиваних група ( $\chi^2=2,647$ ;  $p=0,104$ ).

## ГЕНТАМИЦИН

Табела 60. Дистрибуција испитаника према коришћењу гентамицина

ГЕНТАМИЦИН	преживели		смртни исход		Укупно	
	n	%	n	%	n	%
Не	45	56,3	26	65,0	71	59,2
Да	35	43,8	14	35,0	49	40,8
Укупно	80	100,0	40	100,0	120	100,0

Не постоји статистички значајна разлика у учесталости коришћења гентамицина између испитиваних група ( $\chi^2=0,845$ ;  $p=0,358$ ).

## МЕТРОНИДАЗОЛ

Табела 61. Дистрибуција испитаника према коришћењу метронидазола

МЕТРОНИДАЗОЛ	преживели		смртни исход		Укупно	
	n	%	n	%	n	%
Не	76	95,0	37	92,5	113	94,2
Да	4	5,0	3	7,5	7	5,8
Укупно	80	100,0	40	100,0	120	100,0

Не постоји статистички значајна разлика у учесталости коришћења метронидазола између испитиваних група (Фишеров тест тачне вероватноће,  $p=0,685$ ).

## ИНФУЗИОНИ РАСТВОРИ

Табела 62. Дистрибуција испитаника према коришћењу инфузионих раствора

ИНФУЗИОНИ РАСТВОР	преживели		смртни исход		Укупно	
	N	%	n	%	n	%
Не	1	1,3	2	5,0	3	2,5
Да	79	98,8	38	95,0	117	97,5
Укупно	80	100,0	40	100,0	120	100,0

Не постоји статистички значајна разлика у учесталости коришћења инфузионих раствора између испитиваних група (Фишеров тест тачне вероватноће,  $p=0,257$ ).

## КАРДИОТОНИЦИ

Табела 63. Дистрибуција испитаника према коришћењу кардиотоника

КАРДИОТОНИЦИ	преживели		смртни исход		Укупно	
	n	%	n	%	n	%
Не	30	37,5	19	47,5	49	40,8
Да	50	62,5	21	52,5	71	59,2
Укупно	80	100,0	40	100,0	120	100,0

Не постоји статистички значајна разлика у учесталости коришћења кардиотоника између испитиваних група ( $\chi^2=1,104$ ;  $p=0,293$ ).



## БЕТА БЛОКАТОРИ

Табела 64. Дистрибуција испитаника према коришћењу бета блокатора

БЕТА БЛОКАТОРИ	преживели		смртни исход		Укупно	
	n	%	n	%	n	%
Не	62	77,5	32	80,0	94	78,3
Да	18	22,5	8	20,0	26	21,7
Укупно	80	100,0	40	100,0	120	100,0

Не постоји статистички значајна разлика у учесталости коришћења бета блокатора између испитиваних група ( $\chi^2=0,098$ ;  $p=0,754$ ).

## КАЛЦИЈУМСКИ АНТАГОНИСТИ (ЦА антагонисти)

Табела 65. Дистрибуција испитаника према коришћењу калцијумских антагониста

ЦА антагонисти	преживели		смртни исход		Укупно	
	n	%	n	%	n	%
Не	74	92,5	34	85,0	108	90,0
Да	6	7,5	6	15,0	12	10,0
Укупно	80	100,0	40	100,0	120	100,0

Не постоји статистички значајна разлика у учесталости коришћења калцијумских антагониста између испитиваних група (Фишеров тест тачне вероватноће,  $p=0,211$ ).

## АНТИХИПЕРТЕНЗИВИ

Табела 66. Дистрибуција испитаника према коришћењу антихипертензива

АНТИХИПЕРТЕНЗИВИ	преживели		смртни исход		Укупно	
	n	%	n	%	n	%
Не	54	67,5	24	60,0	78	65,0
Да	26	32,5	16	40,0	42	35,0
Укупно	80	100,0	40	100,0	120	100,0

Не постоји статистички значајна разлика у учесталости коришћења антихипертензива између испитиваних група ( $\chi^2=0,659$ ;  $p=0,417$ ).

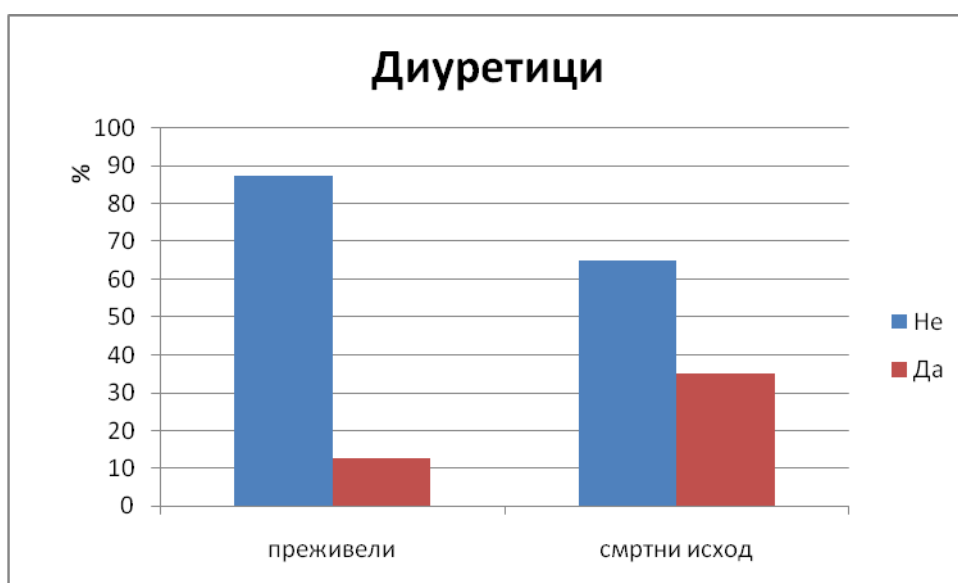
## ДИУРЕТИЦИ

Табела 67. Дистрибуција испитаника према коришћењу диуретика

ДИУРЕТИЦИ	преживели		смртни исход		Укупно	
	n	%	n	%	n	%
Не	70	87,5	26	65,0	96	80,0
Да	10	12,5	14	35,0	24	20,0
Укупно	80	100,0	40	100,0	120	100,0

Постоји статистички значајна разлика у учесталости коришћења диуретика између испитиваних група ( $\chi^2=8,438$ ;  $p=0,004$ ). Диуретици су значајно чешће примењивани код испитаника који нису преживели.

График 11. Дистрибуција испитаника према коришћењу диуретика



## ПОНОВЉЕНИ ДЕЛИРИЈУМ

Табела 71. Дистрибуција испитаника према учесталости поновљеног делиријума

ПОНОВЉЕНИ ДЕЛИРИЈУМ	преживели		смртни исход		Укупно	
	n	%	n	%	n	%
Не	56	70,0	32	80,0	88	73,3
Да	24	30,0	8	20,0	32	26,7
Укупно	80	100,0	40	100,0	120	100,0

Не постоји статистички значајна разлика у учесталости поновљеног делиријума између испитиваних група ( $\chi^2=1,364$ ;  $p=0,243$ ).

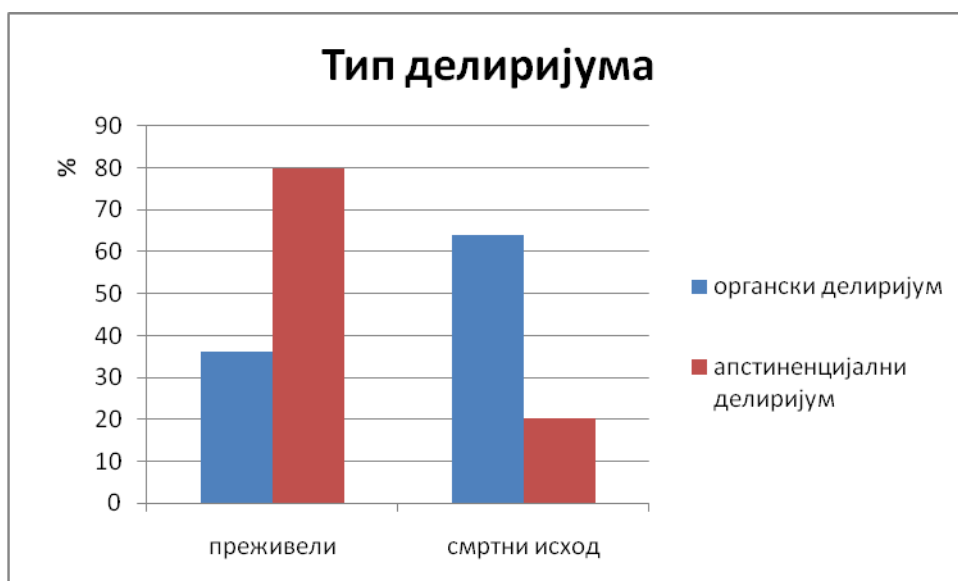
## ТИП ДЕЛИРИЈУМА

Табела 72. Дистрибуција испитаника према типу делиријума

ТИП ДЕЛИРИЈУМА	преживели		смртни исход		Укупно	
	n	%	n	%	n	%
органски делиријум	13	36,1	23	63,9	36	100,0
апстиненцијални делиријумом	67	79,8	17	20,2	84	100,0
Укупно	80	66,7	40	33,3	120	100,0

Постоји статистички значајна разлика у учесталости типа делиријума између испитиваних група ( $\chi^2=21,607$ ;  $p<0,001$ ). Смртни исход је чешћи код испитаника са органским делиријумом.

Графикон 13. Дистрибуција испитаника према учесталости типа делиријума



## ТРАУМА

Табела 73. Дистрибуција испитаника према учесталости присуства трауме

ТРАУМА	преживели		смртни исход		Укупно	
	N	%	n	%	n	%
Не	66	82,5	30	75,0	96	80,0
Да	14	17,5	10	25,0	24	20,0
Укупно	80	100,0	40	100,0	120	100,0

Не постоји статистички значајна разлика у учесталости присуства трауме између испитиваних група ( $\chi^2=0,938$ ;  $p=0,333$ ).

## ЛОГИСТИЧКА РЕГРЕСИОНА АНАЛИЗА

У циљу испитивања независног утицаја потенцијалних фактора ризика за смртни исход код пацијената са делиријумом урађена је мултиваријантна логистичка регресиона анализа. Варијабле које су  $\chi^2$  тестом или Студентовим t-тестом имале статистичку значајност  $\leq 0,05$  ушле су у модел мултиваријантне анализе. Мултиваријантном логистичком регресионом анализом добијена је статистичка значајност за следеће варијабле: узраст, психоза, присуство пнеумоније и повишена вредност урее у крви (Табела 74).

Табела 74. Статистички значајне варијабле према мултиваријантној логистичкој регресионој анализи

	Варијабла	B*	OR**	95%IP***	p
I корак	Повишена уреа	2,54	12,69	4,55-35,44	<0,001
II корак	Пнеумонија	2,04	7,72	2,75-21,66	<0,001
	Повишена уреа	2,56	12,95	4,16-40,30	<0,001
III корак	Психоза	1,46	4,30	1,33-13,87	0,015
	Пнеумонија	1,87	6,54	2,24-19,04	0,001
	Повишена уреа	2,84	17,05	5,12-57,73	<0,001
IV корак	Узраст	0,09	1,10	1,04-1,16	0,001
	Психоза	2,66	14,33	3,04-67,46	0,001
	Пнеумонија	2,13	8,41	2,50-28,24	0,001
	Повишена уреа	2,52	12,42	3,31-46,60	<0,001

\* B – коефицијент регресије

\*\*OR – унакрсни однос (енг. *odds ratio*)

\*\*\*IP – интервал поверења

У првом кораку модела мултиваријантне логистичке регресије као статистички значајна варијабла независно повезана са исходом тј. смртним исходом издвојила се “повишена уреа”, у следећем кораку додата је “пнеумонија”, у трећем кораку издвојена је “психоза”, а у последњем кораку “старост пацијента”.

Старост пацијената представља независан фактор ризика за смртни исход пацијената са делиријумом. За сваку годину старости ризик расте за 0,1 односно 10%. Следећи

независан фактор ризика је претходно дијагностикован психотични поремећај. Пацијенти претходно лечени од психозе у делиријуму имају 14,3 пута већи ризик за смртни исход у односу на пацијенте у делиријуму који у анамнези немају дијагнозу психотичног поремећаја. Присуство пнеумоније повећава ризик од смртог исхода за 8,4 у односу на пацијенте у делиријуму који немају пнеумонију. Повишена вредност урее у крви код пацијената у делиријуму повећава ризик од смртог исхода за 12,4 пута.

Посебно су анализирани запаљенски маркери као могући предиктори смртог исхода код пацијената са делиријумом. У Табели 75 су представљени регресиони коефицијенти биваријантне логистичке регресионе анализе. Статистички значајни предиктори смртог исхода у биваријантним логистичким регресионим моделима били су старост, пнеумонија, број леукоцита у крви, удео гранулоцита у леукоцитној формули, као и концентрација ЦРП. Удео лимфоцита и удео моноцита су протективни фактори.

Табела 75. Биваријантни логистички модел статистички значајних предиктора смртог исхода

Предиктори	B	SE(B)	P	OR	CI 95% (OR)	
Старост	0,074	0,019	<0,001	1,077	1,037	1,119
Пнеумонија	1,942	0,441	<0,001	6,973	2,940	16,538
Леукоцити	0,093	0,042	0,026	1,098	1,011	1,192
Гранулоцити	0,113	0,027	<0,001	1,119	1,062	1,180
Лимфоцити	-0,139	0,034	<0,001	0,871	0,815	0,930
Моноцити	-0,380	0,105	<0,001	0,684	0,556	0,841
ЦРП*	0,018	0,004	<0,001	1,019	1,010	1,028

ЦРП – Ц-реактивни протеин; B – коефицијент предикције; SE – стандардна грешка; OR – унакрсни однос (енг. odds ratio); CI 95% - интервал поверења за 95%



У наредној табели (Табела 76) су приказани регресиони коефицијенти финалног логистичког мултиваријантног регресионог модела, који је обухватао предикторе: старост, пнеумонија и ЦРП. Број леукоцита, удео гранулоцита, лимфоцита и моноцита нису укључени у финални модел, јер након укључивања ЦРП као предиктора, ове варијабле не доприносе значајно предиктивној моћи модела. Овај модел је имао статистички значајно већу предиктивну моћ у односу на нулти модел ( $\chi^2=28,298$ ,  $df=3$ ,  $p<0,001$ , псеудо- $R^2_{\text{Cox-Snell}}=0,331$ ) и могао је исправно да класификује 80% случајева (спрам 66,7% у нултом моделу).

Табела 76. Регресиони коефицијенти финалног мултиваријантног логистичког регресионог модела предиктора смртног исхода

Предиктори	B	SE(B)	P	OR	CI 95% (OR)	
Старост	0,080	0,022	<0,001	1,083	1,037	1,131
Пнеумонија	1,916	0,552	0,001	6,793	2,304	20,028
ЦРП*	0,013	0,005	0,012	1,013	1,003	1,023

\*ЦРП – Ц-реактивни протеин

Може се видети да се код пацијената са делиријумом са сваком годином старости ризик за смртни исход увећа за 8,3%, после корекције за утицај других фактора у моделу. Пнеумонија повећава ризик за смртни исход 6,8 пута, када се контролише за остале факторе. За свако повећање ЦРП-а за 1mg/l ризик за смртни исход код пацијената са делиријумом се повећа за 1,3%, после корекције за утицај других фактора.

5.2. Превођење и транскултурална валидација скале за рану детекцију делиријума у јединици интензивне неге (*Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit – CAM-ICU*)

Током студијског периода рејтирано је 301 пацијената који су задовољили критеријуме за укључивање у студију. Учињене су 522 опсервације. Основне карактеристике испитаника су приказане у табели 77.

Табела 77. Основне карактеристике пацијената

Карактеристике	Број
Старост, *	61 (19-93)
Пол	
Мушки, n (%)	153 (50,8)
Женски, n (%)	148 (49,2)
Механичка вентилација	
Да, n (%)	86 (28,6)
Не, n (%)	215 (71,4)
Операција	
Хитна, n (%)	118 (39,2)
Заказана, n (%)	183 (60,8)
Делиријум**, n (%)	38 (12,5)

\*- средња старост (опсег)

\*\* - дијагностички критеријуми DSM V

Од укупног броја испитаника 153 (50,8%) је било мушког пола. Средња старост испитаника била је 61 годину. Елективно је оперисано 183 (60,8%) испитаника, а на механичкој вентилацији је било њих 86 (28,6%). Делиријум је, према критеријумима ДСМ V, развило 38 (12,5%) испитаника.

Пацијенти су били евалуирани само током боравка у јединици постанестезијске интензивне неге. Учињене су 522 упарене опсервације од стране два рејтера. Сензитивност коришћеног САМ-ICU упоређивана са златним стандардом била је 72,5% за рејтера 1 и 70,5% за рејтера 2. Специфичност инструмента била је 96,4% за рејтера 1 и 95,7% за рејтера 2. Позитивна предиктивна вредност за оба рејтера била је 79,5%, односно 75,3%, док је негативна предиктивна вредност инструмента била 94,9% за рејтера 1 и 94,6% за рејтера 2. (Табела 78)

Табела 78. Валидност српске верзије САМ-ICU (сензитивност, специфичност, позитивна и негативна предиктивна вредност САМ-ICU)

	Рејтер 1	Рејтер 2
Сензитивност (95% CI)	72,5 (61,4-81,9)	70,5 (59,1-80,3)
Специфичност (95% CI)	96,4 (94,2-98,0)	95,7 (93,3-97,4)
ППВ (95% CI)	79,5 (68,4-88,0)	75,3 (63,9-84,7)
НПВ (95% CI)	94,9 (92,3-96,7)	94,6 (92,0-98,5)

\*ППВ- позитивна предиктивна вредност

\*НПВ- негативна предиктивна вредност

Степен слагања клиничке дијагнозе са дијагнозом детектованом инструментом изражен Спирмановим коефицијентом корелације био је високо значајан за рејтера 1 ( $r=0,672$ ,  $p<0,001$ ) и за рејтера 2 ( $r=0,625$ ,  $p<0,001$ ). (Табела 79)

Табела 79. Корелација између САМ-ICU и DSM-V

Спирманов коефицијент корелације (r)	
Рејтер 1	0,672 (p<0,001)
Рејтер 2	0,625 (p<0,001)

Интеррејтерска релијабилност изражена капа коефицијентом између рејтера 1 и рејтера 2 била је високо значајна (k=0,859; 95% CI, 0,910-0,99, p<0,001). (Табела 80)

Табела 80. Интеррејтерска релијабилност српске верзије САМ-ICU

Пацијенти	ICC (95% CI)	k (p-value)
Сви	0,924 (0,910-0,936)	0,859 p<0,001

\*k – капа коефицијент

\*ICC – коефицијент интеркласне корелације

5.2a. Валидација и интеррејтерска релијабилност српске верзије Ричмондске скале за агитацију и седацију (*Richmond Agitation and Sedation Scale – RASS*) у јединици интензивне неге.

У студију је било укључено укупно 301 испитаник. Основне карактеристике испитаника су приказане у Табели 81.

Табела 81. Основне карактеристике испитаника

Карактеристике	Број
Старост, *	61 (19-93)*
Пол	
Мушки, n (%)	153 (50,8)
Женски, n (%)	148 (49,2)
Механичка вентилација	
Да, n (%)	86 (28,6)
Не, n (%)	215 (71,4)
Операција	
Хитна, n (%)	118 (39,2)
Заказана, n (%)	183 (60,8)
RASS, mean (SD)	-0,01 (0,68)
GCS, mean (SD)	14,54 (1,33)

\*- средња вредност (опсег)

Интеррејтерска релијабилност скале била је висока ( $k > 0,7$ ). (Табела 82)

Табела 82. Скорови RASS скале и интеррејтерска релијабилност након имплементације у јединици интензивне неге

Популација	RASS		Интеррејтерска релијабилност	
	Број	Mean $\pm$ SD	ICC (95% CI)	k *
Сви	301	0,01 $\pm$ 0,68	0,976 (0,970-0,981)	0,799
Старост, год.				
≤60	128	-0,09 $\pm$ 0,58	0,989 (0,984-0,992)	0,855
>60	173	0,07 $\pm$ 0,71	0,958 (0,943-0,969)	0,664
Пол				
Мушки	153	0,03 $\pm$ 0,61	0,983 (0,977-0,988)	0,821
Женски	148	-0,01 $\pm$ 0,74	0,961 (0,946-0,972)	0,727
Механ. вентилација				
Да	86	0,06 $\pm$ 0,93	0,981 (0,971-0,987)	0,875
Не	215	0,00 $\pm$ 0,55	0,970 (0,961-0,977)	0,762
Операција				
Хитна	118	0,10 $\pm$ 0,63	0,974 (0,962-0,982)	0,862
Заказана	183	-0,04 $\pm$ 0,70	0,976 (0,968-0,982)	0,840

\*k – капа коефицијент

\* p < 0,001

\*ICC – коефицијент интеркласне корелације

\*95% CI – 95% интервал поверења

Степен корелације између RASS и ГКС током свих пет дана опсервације била је висока ( $> 0,7$  за оба рејтера, пети дан). У свим случајевима Спирманов коефицијент корелације је био високо значајан ( $p < 0,01$ ). (Табела 83)

Табела 83. Корелација између RASS и ГКС

	1. дан	2. дан	3. дан	4. дан	5. дан
Рејтер 1	0,323	0,647	0,410	0,512	0,755
Рејтер 2	0,301	0,607	0,403	0,499	0,748

\*У свим случајевима, Спирманов коефицијент корелације је  $p < 0,001$

### 5.3. Метода утемељене теорије

Квалитативно истраживање евентуалног постојања одређених неусклађености лечења делиријума са препорукама водича добре клиничке праксе је након принципијелног узорковања и кодирања транскрипата довело да сатурације теорије кроз издвајање осам категорија.

#### КАТЕГОРИЈА А – ДЕЛИРИЈУМ КАО ЗНАК СИСТЕМСКЕ ИНФЕКЦИЈЕ

А. „Делиријум је тригер за погоршање здравственог стања пацијента...тада знам да ће број болничких дана бити већи...не мислим да је везан за телесно здравље мада често сумњам на пнеумонију код таквих пацијената...“

А. „Када је пацијент делирантан ја знам да имам проблем... У ствари, он је добар гласник тешког и компликованог стања пацијента. Најпре посумњам на хипоксију или сепсу...“

А. „Делиријум је манифестација погоршања телесне болести. Најпре искључујем хипоксију и покушавам етиолошко лечење.“

А. „Ако то искључим, следећа сумња је сепса...значи то ми је увек сигнал да пацијент може да искрвари или да умре од сепсе.“

#### КАТЕГОРИЈА Б – ТЕРАПИЈА - АНЕСТЕЗИОЛОЗИ ПРИМЕЊУЈУ БЕНЗОДИАЗЕПИНЕ, А ПСИХИЈАТРИ АНТИПСИХОТИКЕ.

Б. „Пре тога ја покушам са бензодиазепинима.“

Б. „Делиријум се мислим најпре лечи етиолошки, уклањањем узрока који су до њега довели. Што се тиче купирања психијатријских симптома делиријума најчешће дајем пропофол и мидазолам, а психијатар, приметила сам, даје халоперидол.“

Б. „Увек имам дилему шта да дам од терапије, најчешће су бензодиазепини, халоперидол, а ако не иде – интубација.“

Б. „Увек прибегавам етиолошком лечењу узрока који је довео до делиријума. Рутински за седацију дајемо пропофол и мидазолам.“

Б. „Уз то првенствено дајем бензодиазепине, а ако не иде психијатар пропише халоперидол.“

Б. „Што се тиче лечење примарни циљ нам је увођење у сан уз редовни мониторинг виталних параметара и лабораторијских вредности – биохемија, крвна слика. Углавном пацијенте третирамо бензодиазепинима и то диазепам и мидазолам, а некада дајемо антипсихотике, најчешће халоперидол.“

#### КАТЕГОРИЈА В – СЛАБИЈЕ ИЗРАЖЕН ДЕЛИРИЈУМ СЕ ПРЕВИЋА

В. „Мислим да је највећи проблем у ствари хипоактивни делиријум јер га често превиђамо.“

В. „Највећи проблем ми је хипоактивни делиријум – пацијент се погоршава а ми га превидимо.“



## КАТЕГОРИЈА Г – КРВАРЕЊЕ КАО УЗРОК ДЕЛИРИЈУМА

Г. „За мене је делиријум стање код којег знам да се пацијент компликује...прво сумњам на хипоксију, радим гасне анализе и уклањам сумњу на крварење.”

Г. „У вези са хипоксијом најчешће се трудим да отклоним сумњу на неко крварење. Делиријум је често први сигнал унутрашњег крварења.“

## КАТЕГОРИЈА Д – АНТИХОЛИНЕРГИЦИ КАО УЗРОК ДЕЛИРИЈУМА

Д. „Такође, врло често је последица антихолинергијских лекова.“

## КАТЕГОРИЈА Ђ – НЕРАЗУМЕВАЊЕ ПРИРОДЕ ДЕЛИРИЈУМА ОД СТРАНЕ АНЕСТЕЗИОЛОГА

Ђ. „Мислим да је основни проблем делиријума то што ми је пацијент некооперативан, не могу да комуницирам са њим, чупа тубусе, катетере, агресиван је...вероватно се компликује, али ја зовем психијатра који углавном ординира халоперидол.”

## КАТЕГОРИЈА Е – СВЕСТ О ВИТАЛНОЈ УГРОЖЕНОСТИ ПАЦИЈЕНАТА

Е. „Делиријум је за мене најчешће компликација алкохолизма у смислу метаболичког поремећаја. Прво ми је на памети да је пацијент витално угрожен. Уз то, он може бити и телесно болестан па се трудимо да уклонимо узроке.”

Е. „Делирантан пацијент је животно угрожен па му чешће него осталима пратимо температуру, тензију и друге виталне параметре.”

Е. „Делирантан пацијент је животно угрожен па се чешће мере витални параметри, стално се надгледају, појачано хидрирају.”

Е. „Делиријум је компликација болести или лечења која говори о директној животној угрожености пацијента.”

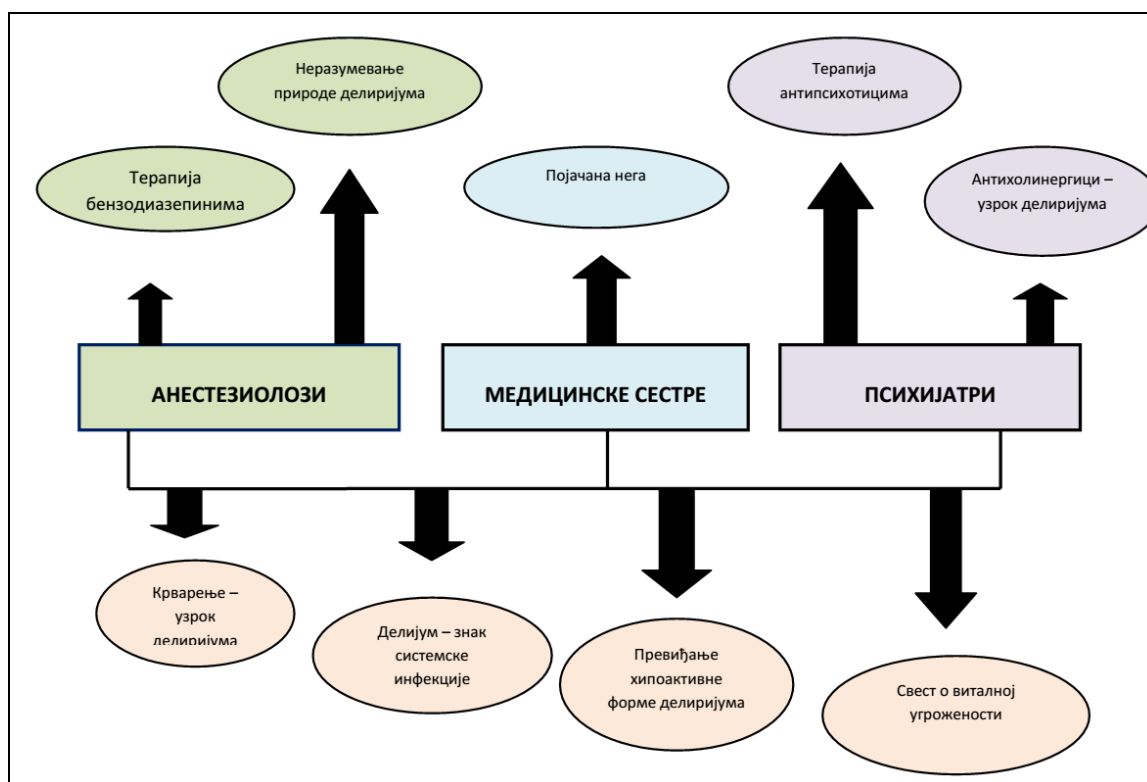
## КАТЕГОРИЈА Ж – СЕСТРЕ ПРИМЕЊУЈУ МЕРЕ ПОЈАЧАНЕ НЕГЕ

Ж. „Највише се бојим делиријума зато што знам да је пацијент витално угрожен. Због тога чешће меримо виталне параметре и интензивно негујемо пацијента – често му мењамо положај, хидрирамо, пажљиво дајемо терапију уз стално праћење и надзор јер се бојимо да не науде себи.”

Ж. „Такође интензивније их хидрирамо и хранимо.”

Ж. „Што се сестара тиче знамо да пацијент потенцијално може имати проблеме са циркулацијом – на ризику је да добије тромбоемболију и због тога пуно радимо на мобилизацији пацијента што доприноси и превенцији декубитуса. Такође инсистирамо на положају у постељи јер често имају бронхоопструкцију па мануелно радимо и дренажу. Такође, се пуно бавимо рехидрацијом пацијента на уста и водимо рачуна о тоалети пацијента.”

Слика 3. Графички приказ радне теорије



Резултати квалитативне анализе (Слика 3) указују на кључни и већински став лекара који у оквиру ЈИН третирају делирантне пацијенте. Они углавном сматрају да је делиријум витално угрожавајуће стање. Међутим, постоје и мишљења да је основни проблем делиријума његов бихејвиорални аспект који одговара психомоторном типу делиријума. Као водећи узроци делиријума означени су крварење, системска инфекција и употреба антихолинергичких лекова.

Непотпуно познавање етиопатогенезе и клиничке слике делиријума резултира поједностављеним приступом третирања делирантних пацијената. Потенцијално проблематична група пацијената су они са хипоактивном формом делиријума која се у клиничким условима често превиђа, а самим тим се пропушта и његово лечење.

Фармакотерапијски приступ анестезиолога и психијатара се разликује у одабиру психофармака. Анестезиолози чешће оперишу бензодиазепинима, а психијатри најчешће одмах прописују антипсихотике. Не познајући суштински њихов терапијски ефекат, ни једни ни други нису сигурни на који патогенетски аспект „циљају“ ови фармаци.

Средње медицинско особље, схватајући делирантног пацијента као непосредно витално угроженог, примењује мере појачане неге пацијента.

## 6. ДИСКУСИЈА

Ова дисертација садржи три студије у циљу анализе исхода лечења делиријума код пацијената у психијатријским ЈИН. Прегледом актуелно доступне литературе није нађен ниједан рад који се бавио факторима ризика за смртност делирантних пацијената у јединицама интензивне психијатријске неге. То се може објаснити чињеницом да се у земљама развијеног света делиријум, као манифестација акутне дисфункције мозга настале услед поремећаја хомеостазе организма интерпониране на предиспонирајуће факторе, третира у ЈИН општих или специјализованих здравствених установа због потребе за сталним, интензивним мониторингом виталних функција.

Занг и аутори су 2013. године објавили резултате мета-анализе која се односила на исход лечења делиријума код пацијената смештених у јединицу интензивне неге (159). Мета-анализа је обухватила 14 студија у којима су се нашли подаци о морталитету. Девет студија (27,160,162,164-167,171,172) је показало да је делиријум значајно повезан са смртношћу. Пораст морталитета у овим студијама је био праћен порастом старости и тежине болести, укључујући и инфекције. Први извештај из Европе (219) који се односи на факторе ризика за смртност у јединицама интензивне неге објављен је такође 2013. године. Он је потврдио значајну везу између делиријума и стопе морталитета, дефинишући делиријум као независни фактор ризика за лош исход (институционализацију и смрт) током једномесечног праћења.

Студија случај-контрола у оквиру овог истраживања је показала да делиријум код старијих и пацијената са присуством коморбидних обољења чешће има смртни исход. Просечна старост испитаника који су преживели износила је  $46,8 \pm 11,6$  година, док је просечна старост испитаника који нису преживели била  $53 \pm 13,2$  године. Испитаници који су имали смртни исход били су значајно старији ( $t=4,462$ ;  $p<0,001$ ), с тим да су испитаници у претходним студијама страних аутора просечно били знатно старији (159,219). У мултиваријантном логистичком регресионом моделу старост пацијента је била високо значајна и представљала је независни фактор ризика за смртни исход пацијената са делиријумом. За сваку годину старости ризик расте за 0,1 односно 10%. Већи број година старости директно одређује степен вулнерабилности индивидуе. Наиме, са старењем расте ниво зависности и степен коморбидитета (194). Такође, студија је потврдила постојање статистички значајне разлике у учесталости претходно дијагностикованог секундарног когнитивног дефицита између испитиваних група

( $\chi^2=5,400$ ;  $p=0,020$ ). Претходни секундарни когнитивни дефицит значајно чешће су имали испитаници који су имали смртни исход. Није нађена статистички значајна разлика у учесталости примарног интелектуалног дефицита између испитиваних група (Фишеров тест тачне вероватноће  $p=1,000$ ). Није нађена статистички значајна разлика у учесталости присуства афективног поремећаја између испитиваних група ( $\chi^2=1,767$ ;  $p=0,184$ ). Није нађена статистички значајна разлика у учесталости епилепсије између испитиваних група ( $\chi^2=0,860$ ;  $p=0,354$ ). Постоји статистички значајна разлика у учесталости присуства претходно дијагностикованог психотичног поремећаја између испитиваних група ( $\chi^2=9,317$ ;  $p=0,002$ ). Претходно психотични пацијенти су чешће умирали од делиријума. У мултиваријантном логистичком регресионом моделу психоза је била високо значајан независни фактор ризика за смртност. Претходно психотични пацијенти у делиријуму имају 14,3 пута већи ризик за смртни исход у односу на пацијенте у делиријуму који претходно нису били психотични. Није нађена статистички значајна разлика у учесталости осталих коморбидних болести између испитиваних група (хипертензија, кардиомиопатија, аритмије, опструктивна болест плућа, уринарна инфекција, болести штитне жлезде). Разлог оваквих налаза је вероватно чињеница да су разматрани пацијенти хоспитализовани у психијатријској установи, тј., претходно су већ лечени од неке психијатријске болести. Познато је да је претходна психијатријска болест предиспонирајући фактор за развој делиријума у контексту снижене церебралне резерве (24). Пацијенти са преморбидно лошијим функционалним статусом који оболе од делиријума значајно чешће умиру, односно делиријум директно или индиректно конвертује вулнерабилност у лош исход (231). Оболели од психотичних поремећаја су чешће незапослени, припадају нижим социоекономским слојевима, карактерише их специфичан стил живота који је често повезан са лошим нутритивним и метаболичким статусом и високим стопама злоупотребе психоактивних супстанци. Често им је, како због сиромаштва, тако и због изражене стигматизације у друштву, ускраћен пун приступ здравственом систему. Све то сврстава ове пацијенте у вулнерабилну групу. Затим, психоза је сама по себи токсична за мозак, што се приписује механизму ексцитотоксичности посредованом преко глутаматских НМДА рецептора, који доводи до оштећења и/или губитка неурона (232). Такође, психотични пацијенти су често жртве полипрагматичног приступа психофармакотерапији, а познато је да је полипрагмазија један од преципитирајућих фактора за развој делиријума (24). То се нарочито односи на некритично прописивање проделириогених лекова, као што су антихолинергици и бензодиазепини.

Анемија је, према Светској здравственој организацији, дефинисана снижењем нивоа хемоглобина испод 130 г/л за мушкарце, односно 120 г/л код жена. Многобројне студије показале су да је анемија независтан фактор ризика за повишен морбидитет и морталитет, нижи квалитет живота, депресију, деменцију, делиријум код хоспитализованих пацијената, имунодефицијенцију, кардиоваскуларне болести и церебралну тромбозу код старијих (233,234). Калетон и остали су оптималне нивое хемоглобина (130- 150 г/Л за жене и 140- 170 г/Л за мушкарце) дефинисали као заштитни фактор у односу на хоспитализацију и морталитет (233).

Студија из северозападног региона Русије која је обухватила 608 испитаника нашла је да је анемија значајан предиктор морталитета након корекције за године старости, пол, нутритивни статус, ниво креатинина, ментално оштећење, висок ниво ЦРП и коморбидитет. Специфични механизми посредством којих анемија утиче на појаву лоших исхода у вези са здравственим статусом старих за сада су непознати (233). Претпоставља се да анемија условљава смањену оксигенацију мозга, срчаног и осталих мишића (235), што резултира хемодинамским стресом повезаним са повишеним ризиком за кардиоваскуларне догађаје, нарочито на терену већ постојећих артеросклеротичних промена крвних судова (236). Многобројне студије које су испитивале анемију као фактор ризика за смртност у ЈИИИ рађене су на узорку који је обухватио пацијенте након фрактуре кука (234,237). За разлику од холандских аутора (234) који нису нашли значајну повезаност између анемије и смртог исхода, друге студије сугеришу значајну повезаност (237). Анемија је један од водећих фактора ризика за развој делиријума (238, 239). Нема студија које су испитивале анемију као фактор ризика за смртност. Ниво хемоглобина, хематокрит и број еритроцита, као параметри чије вредности указују на евентуално присуство анемије, посматрани су у овој студији као потенцијални фактори ризика за смртност делирантних пацијената у јединици психијатријске интензивне неге. Не постоји статистички значајна разлика у просечним вредностима хематокрита између испитиваних група ( $t=0,023$ ;  $p=0,982$ ). Није нађена статистички значајна разлика у просечним вредностима хемоглобина између испитиваних група ( $t=0,189$ ;  $p=0,850$ ). Просечна вредност еритроцита испитаника који су преживели износи  $4,1 \pm 0,6 \times 10$ , док просечна вредност еритроцита испитаника који нису преживели износи  $4,4 \pm 0,7 \times 10$ . Постоји статистички значајна разлика у просечним вредностима еритроцита између испитиваних група ( $t=2,091$ ;  $p=0,039$ ). Испитаници са смртним исходом имали су значајно више вредности

еритроцита. Овај, наизглед апсурдан резултат, може бити резултат дехидрације пацијената и томе следствене хемоконцентрације.

Дехидрација је резултат дисбаланса између уношења и губитка течности који ремети осетљиву равнотежу воде и електролита у организму. Вода игра изузетно важну улогу у функционисању организма, транспорту хранљивих и отпадних материја, регулацији телесне температуре и потпори ткива, бројним ћелијским функцијама са посебним акцентом на možдано ткиво. Стари и оболели пацијенти су нарочито осетљиви на дехидрацију, чему у прилог иде висок број дехидрираних који су примљени на хоспитализацију, и то врло често искључиво због дехидрације (240,241). Често је праћена делиријумом, компликује лечење коморбидних обољења и повећава вероватноћу настанка тромбо-емболијских компликација, инфекција плућа, бубрежне калкулозе, хипертемије, опстипације и ортостатске хипотензије (242,243). Изостанак правилног третмана и чест коморбидитет узрокују стопе смртности које достижу и 50% (243). Нека тешка обољења (сепса, možдана оштећења, траума и коронарна болест) доводе до поремећаја у електролитној и хомеостази течности (244), што представља чест клинички проблем у условима интензивне неге. Последична хиповолемија и хипотензија доводе до смањене перфузије бубрега и тубуларних оштећења (уз додатни ефекат употребе великог броја медикамената), а такође долази и до активирања система ренин-ангиотензин-алдостерон и појачане секреције вазопресина. Резултати студије Фанка и осталих из 2010. године која је обухватила 151.486 пацијената из 77 ЈИН праћених током 10 година, потврдили су значајну повезаност поремећаја нивоа натријума у крви са лошом прогнозом (245). До сличних резултата дошли су и други истраживачи који су појаву хипо и хипернатремије у ЈИН означили као значајан предиктор пораста смртности (244). Акутне измене у менталном статусу (узнемиреност, раздражљивост, летаргија, конфузност и сомноленција), употреба диуретика (нарочито тиазида), претходно третирање растворима бикарбоната, полидипсија и акутни дијабетес инсипидус представљају сигнале за хитну проверу нивоа натријума у серуму (244). У овој студији није нађена статистички значајна разлика у просечним вредностима натријума између испитиваних група ( $t=1,871$ ;  $p=0,067$ ). Нису нађене сличне студије са којима би се могли упоредити резултати.

Неки лекови који се често прописију у ЈИН повезани су са хипокалиемијом (246): симпатомиметици, инсулин, метилксантини и добутамин. Ипак, ову појаву најчешће изазивају диуретици инхибирајући реапсорпцију натријума у Хенлијевој петљи. Ово

стање се компликује срчаним аритмијама, нарочито код пацијената са хипертензијом, инфарктом срца или коронарном болешћу. Електрокардиографске промене код пацијената са хипокалиемијом укључују депресију СТ сегмента, инверзију и деплецију Т и присуство У таласа. У студији из Индије показана је значајна повезаност између хипокалиемије и ризика за развој делиријума (247). Такође, аутори су у популацији пацијената примљених у коронарну јединицу нашли високо значајну повезаност између појаве делиријума и смртности. Бубрежно оштећење, адренална инсуфицијенција, инсулинска дефицијенција и резистенција и оштећење ткива услед рабдомиолизе, опекотина или трауме су предиспонирајући фактори за хипокалиемију код критично оболелих пацијената. Такође, некритична употреба медикамената који се често користе у ЈИН узрокују хиперкалиемију, и то најчешће бета блокатори, АЦЕ инхибитори, диуретици који штеде калијум, хепарин, триметоприм и нестереоидни антиинфламаторни лекови (244). Потенцијално животно угрожавајуће стање условљено хиперкалиемијом је вентрикуларна аритмија. Дехидратација и електролитни поремећаји код критично оболелих пацијената су повезани са фаталним последицама (244). Превенција лоших исхода насталих као последица дехидратације и електролитног дисбаланса се углавном састоји у редовном мониторингу и пажљивом прописивању течности и лекова који су потенцијално повезани са овим стањем. У овој студији није нађена статистички значајна повезаност у вредностима медијана калијума између група умрлих и преживелих ( $U=1434,5$ ;  $p=0,357$ ). Међутим, нађена је статистички значајна разлика у учесталости администрација диуретика између испитиваних група ( $\chi^2=8,438$ ;  $p=0,004$ ). Диуретици су значајно чешће примењивани код испитаника који нису преживели.

Значајан маркер дехидратације је пораст урее у серуму, без пратећег значајног пораста креатинина. Дехидратација је значајан фактор ризика за развој делиријума (248). У случајевима значајног пораста урее који је праћен и порастом креатинина вероватно се ради о бубрежној инсуфицијенцији. Хронична бубрежна инсуфицијенција има стопу од 11 до 25% у популацији старих и значајно је коморбидно обољење које представља фактор ризика за смртни исход (249,250). Акутна ренална инсуфицијенција код старих је повезана са високим стопама морталитета, које се крећу од 45 до 75% (251). Ове стопе значајно расту са годинама старости и у контексту постоперативног опоравка (249). Многобројне студије су показале повезаност пораста серумског нивоа урее са повишеном ризикум за смрт (252). Многобројне студије које су истраживале факторе



ризика за развој делиријума у ЈИН показале су повезаност реналне дисфункције са учесталашћу делиријума и његовим током (252). Пораст урее већи од 10 је означен као независни фактор ризика за развој делиријума (248). Нема студија о факторима ризика за смртност делирантних пацијената у ЈИН које су разматрале дехидрацију, електролитни дисбаланс и реналну дисфункцију. У овој студији није нађена статистички значајна разлика у вредностима калијума између испитиваних група – умрли и преживели ( $U=1434,5$ ;  $p=0,357$ ). Не постоји статистички значајна разлика у просечним вредностима натријума између испитиваних група ( $t=1871$ ;  $p=0,067$ ). Нађена је високо статистички значајна разлика у вредностима медијана урее између испитиваних група ( $U=525,5$ ;  $p<0,001$ ), с тим што су испитаници са смртним исходом имали значајно више вредности медијана урее. Такође, нађена је статистички значајна разлика у вредностима медијана креатинина између испитиваних група ( $U=1141,0$ ;  $p=0,011$ ). Испитаници са смртним исходом имали су значајно више вредности медијана креатинина. У узорку испитиваних пацијената није било испитаника са дијагностикованом акутном или хроничном бубрежном инсуфицијенцијом, што говори у прилог претпоставци да је за повишење ова два параметра углавном одговорна дехидрација. У мултиваријантном логистичком регресионом моделу добијена је статистичка значајност за повишену вредност урее у крви, али не и за креатинин. У овом моделу, повишена вредност урее у крви код пацијената у делиријуму повећава ризик од смртог исхода за 12,4 пута. Акумулација уремичних токсина (уреа, гванидини, мокраћна киселина, полиамини, феноли, индоличне киселине, миоинозитол) је укључена у патогенезу делиријума, а вероватно повезана и са смртним исходом делиријума, јер доводи до дисфункције натријум-калијум-АТПазе, повећања нивоа паратиреоидног хормона, уз пад нивоа интрацелуларног натријума и калцијума. Гванидини својим антагонистичким ГАБАергичким и агонистичким дејством на НМДА рецепторе потенцирају глутаматом посредовану кортикалну ексцитабилност, што резултира неуротоксичним ефектом. Такође, сматра се да брз пораст урее у крвотоку доводи до стварања осмоларног градијента и последичног настанка можданог едема (253).

Хипергликемија је узрок физиолошких промена које могу погоршати акутну болест, смањити имунску функцију и повећати оксидативни стрес. Ово доводи до зачараног круга погоршања болести и лоше контроле гликемије (254). У постоперативним ЈИН региструје се хипергликемија са учесталашћу од 24-75% код већ дијагностикованих

дијабетичара и 20-46% код пацијената без историје дијабетеса (255-257). Ендогени стрес може покренути сложену каскаду одговора која резултира хипергликемијом (на пример, секреција адреналина, норадреналина, глукокортикоида и хормона раста). Такође, ендотоксини из зида грам негативних бактерија и тумор некрозис фактор алфа из мононуклеарних ћелија доводе до инсулинске резистенције у јетри и скелетним мишићима, повећавајући ефекат стресом индуковане хипергликемије (258). Студија Цексона и осталих (259), рађена на узорку од 9638 колектомисаних пацијената, означила је хипергликемију као фактор ризика за тешку инфекцију и конгестивну кардиомиопатију, и нашла значајну повезаност са повишеним морталитетом. У истом истраживању, хипогликемија је била повезана са диспнејом, претходним цереброваскуларним догађајем и губитком телесне масе (259). Шах и остали (260) су нашли да је ренално оштећење предиктор хипогликемије и морталитета. И друге студије су показале значајну повезаност хипогликемије и морталитета у различитим популацијама пацијената (261). Хипогликемија је чест узрок делиријума који се виђају у хитним службама. Пацијенти могу показивати симптоме од благе агитације до коме (262). Нису нађене студије које су испитивале поремећај гликемије као фактор ризика за смртност делирантних пацијената у ЈИН. У нашој студији није нађена статистички значајна разлика у учесталости дијабетеса мелитуса између испитиваних група (Фишеров тест тачне вероватноће,  $p=0,479$ ). Међутим, нађена је статистички значајна разлика у вредностима медијана гликемије између групе преживелих и групе умрлих ( $U=1198,0$ ;  $p=0,025$ ). Испитаници са смртним исходом имају значајно више вредности медијана гликемије. Као што је претходно наведено, налаз хипергликемије код критично оболелих пацијената није специфичан само за оне са историјом дијабетеса. Високе вредности гликемије одраз су поремећаја хомеостатских механизма. Оне доводе до промена електричне активности у асцендентном ретикуларном активирајућем систему и поремећаја нивоа неуротрансмитера, што резултира церебралним едемом и последничном смрћу (253).

У овој студији је разматран запаљенски синдром као потенцијални фактор ризика за настанак смртног исхода. Појединачно су посматрани и анализирани клинички и лабораторијски маркери запаљења.

Пнеумонија је често обољење, одговорно за више од милион хоспитализација годишње у САД. У овој земљи је то девети водећи узрок смрти (263). Клинички се карактерише скупом знакова и симптома који могу јако варирати. С обзиром на то, некада је тешко

поставити дијагнозу пнеумоније. Иако обично има јасне респираторне симптоме и знакове, пнеумонија може имати сасвим атипичан ток, без повишене телесне температуре, типичног аускултаторног и радиолошког налаза. Ово је најчешће случај код старих, који имају и високу стопу смртности од пнеумоније, управо због изостанка правилне дијагнозе (229). За ову групу пацијената је веома карактеристично да се пнеумонија може манифестовати само сликом делиријума (264).

У овој студији, када се узме у обзир присуство пнеумоније, свака година старости повећава ризик за смртни исход код пацијената са делиријумом за 8,3%. Присуство пнеумоније код пацијената са делиријумом повећава ризик за смртни исход скоро седмоструко после корекције за старост и ниво Ц-реактивног протеина у крви испитаника.

Студија Калеа и осталих, чији су резултати објављени 2014. године, спроведена у геријатријској интензивној нези, показала је да је смртност оболелих од пнеумоније значајно већа код делиријантних пацијената (229). Овај проценат значајно расте када се у модел предикције укључи варијабла поремећај свести, што се објашњава присуством хипоактивне форме делиријума која често остаје непрепозната и самим тим неадекватно лечена (265-267).

Ниво ЦРП-а, укупни леукоцити и гранулоцити су имали значајно веће вредности код преминулих у односу на пацијенте који су преживели делиријум. Ови резултати су потврдили налазе претходних студија (268-270). Наиме, повишен ниво ЦРП и гранулоцитоза су значајно повезани са инфламаторним одговором и стопом смртности делиријантних пацијената у ИН. Међутим, у логистичком, мултиваријантном моделу предикције, ЦРП и гранулоцити немају вредност предиктора смртног исхода. У овом моделу потискује их пнеумонија. Након што се направи корекција за старост и остале факторе у моделу, елементи леукоцитарне формуле не доприносе статистички значајно предиктивности у мултиваријантном регресионом моделу. Када се контролише за старост испитаника, ЦРП је статистички значајан предиктор смртног исхода, али само код пацијената без пнеумоније. За свако повећање вредности ЦРП за 1мг/л, ризик за смртни исход се повећа за 1,3%. Код пацијената са пнеумонијом, после корекције за старост, вредност ЦРП-а не доприноси значајно предиктивној моћи мултиваријантног регресионог модела. ЦРП је значајан предиктор смртног исхода само код пацијената који нису имали пнеумонију, што иде у прилог истраживањима улоге ЦРП као

предиктора смртог исхода код других обољења. ЦРП је значајно повезан са повишеним ризиком од инфаркта миокарда и изненадне срчане смрти тешко оболелих пацијената (271) и акутним погоршањем реналне функције преддијализних пацијената (272) и као такав може бити добар рани маркер морбидитета и морталитета код пацијената са мултиплим оштећењима органа. Нека будућа истраживања би тек требало да расветле улогу ЦРП-а у предвиђању смртог исхода код инфламаторних синдрома, али уз праћење и других маркера као што су прокалцитонин и интерлеукина 6 (269,273).

Оштећење јетре се може манифестовати бројним неуробихејвиоралним симптомима, од минималних поремећаја менталног функционисања до коме (274-276). Присуство хепатичне енцефалопатије код хоспитализованих пацијената са цирозом јетре је предиктор високих стопа морталитета (274,277). У САД, у периоду између 2005-2009. године, инциденција хепатичне енцефалопатије код хоспитализованих пацијената се стално повећавала, одржавајући стопе морталитета стабилним (278). У студији која је испитивала 1348 пацијената оболелих од инсуфицијенције јетре 34% је имало дијагностиковану хепатичну енцефалопатију, од чега је 43% умрло током једногодишњег праћења, а стопе краткорочног морталитета су биле значајно веће код пацијената са тежом хепатичном енцефалопатијом (279). Патолофизиологија хепатичне енцефалопатије је мултифакторијелна и комплексна. Међутим, кључну улогу у њеном настанку играју хиперамонијемја, системска инфламација и генетски фактори (274-276). Амонијак је продукт азотног метаболизма који се у физиолошким условима елиминише кроз циклус урее. Преко 85% ове детоксикације се дешава у јетри, те је хиперамонијемја значајан маркер тешког оштећења јетре (275). Амонијак пролази кроз крвно-мождану баријеру, узрокујући неуроексцитацију, поремећај многих значајних неуроналних процеса и едем астроцитних ћелија. Високе концентрације амонијака у крви су тесно повезане са развојем тешког церебралног едема и по живот опасне интракранијалне хипертензије (275). Тешко акутно оштећење јетре резултира акумулацијом и других токсина, као што су лажни неуротрансмитери, депресори ЦНС и медијатори инфламације, што доприноси оштећењу ЦНС. Погоршање функције јетре не мора бити акутно, а може га преципитирати нежељени догађај (лековима или алкохолом индукована повреда јетре, сепса, портална хипертензија повезана са крварењем итд.) (276). Бактеријска инфекција код пацијената са хроничним оштећењем јетре је честа, нарочито код декомпензованих пацијената - њихова смртност расте чак

2-4 пута. Стопе смртности пацијената са цирозом јетре и тешком бактеријском инфекцијом крећу се од 60-100% (280,281). У овој студији као фактори ризика за смртност делирантних пацијената праћени су и индикатори функције јетре: аспартат-аминотрансфераза-АСТ (није нађена статистички значајна разлика у вредностима медијана АСТ између испитиваних група –  $U=1357,5$ ;  $p=0,177$ ), аланин-трансфераза-АЛТ (није нађена статистички значајна разлика у вредностима медијана АЛТ између испитиваних група –  $U=1504,5$ ;  $p=0,595$ ), гама-глутамил-транспептидаза-ГГТ (није нађена статистички значајна разлика у вредностима медијана ГГТ између испитиваних група –  $U=1169,0$ ;  $p=0,120$ ) и алкална фосфатаза-АЛП (нађена је статистички значајна разлика у вредностима медијана АЛП између испитиваних група –  $U=1129,0$ ;  $p=0,024$ ). Испитаници са смртним исходом имали су значајно веће вредности медијане АЛП. С обзиром на овај налаз и одсуство значајне повезаности између смртног исхода и других индикатора оштећења јетре, индикативна је веза између смртности делирантних пацијената са стањем опструкције жучних путева. Међутим, није нађена статистички значајна разлика у вредностима медијана укупног билирубина између испитиваних група ( $U=1461$ ;  $p=0,441$ ), а средње вредности укупног билирубина су биле 24,8 код преживелих, односно 30,3 код пацијената са смртним исходом. Нису нађене друге студије које су посматрале ове индикаторе јетрене функције као фактор ризика за смртност у делиријуму. Налаз из ове студије вероватно није „драматичан“, јер су испитаници били углавном млађи, првенствено психијатријски пацијенти. Нека будућа истраживања би могла допринети расветљавању улоге акутне, односно хроничне јетрене инсуфицијенције у исходу делиријума пацијената у ЈИН.

Фармакотерапија делиријума се разматра са најмање два аспекта: примена лекова као преципитирајући фактор за развој делиријума и фармакотерапија у лечењу и/или евентуалној профилакси делиријума. Већ је споменута улога допаминског експеса и редукције холинергичке активности на нивоу ЦНС (106,282). Овај поједностављени патофизиолошки механизам настанка делиријума представља основу терапијског приступа делирантним пацијентима (95,283). Избор фармакотерапије је често резултат балансирања између нежељених ефеката и очекиване терапијске добити (284,285). Преглед литературе из 2008. године (283) који је обухватио 33 проспективне студије, односно 1880 пацијената, указује на повезаност између антипсихотичне терапије и побољшања како когнитивних тако и некогнитивних симптома делиријума. Студија Митала (286) и осталих реферише побољшање когнитивних и бихејвиоралних

симптома делиријума након третирања рисперидоном, што су потврдиле и неке друге студије (287-289). Поред тога, није нађена значајна разлика између ефикасности рисперидона и халоперидола (287). Компаративне студије ефикасности оланзапина и халоперидола показују слична побољшања у симптоматологији делиријума код оба лека (290-293). Међутим, могући проблем код терапије хипоактивног делиријума оланзапином може бити седација (294). Знатна разлика у антихистаминском и антихолинергичком дејству сугерише потенцијалну предност рисперидона над оланзапином, што је потврђено у неким студијама (295). Низ студија (296-298) различитог дизајна показао је безбедност и ефикасност третмана делиријума кветиапином, и то највише у сфери некогнитивних аспеката делиријума (узнемиреност, агитација и поремећај перцепције). Неке студије реферишу добит у лечењу делиријума арипипразолом (299). Компаративне студије ефеката примене халоперидола и атипичних антипсихотика у делиријуму нису дале доказе о разлици у клиничкој ефикасности (287,292,293,300). Сугерише се чак да неки атипични антипсихотици имају бржи почетак дејства од халоперидола (289,290,295), мада ово није потврђено у свим компаративним студијама. Систематски преглед компаративних студија указује на мањи ниво екстрапирамидних нежељених дејстава код третирања атипичним антипсихотикама у поређењу са халоперидолом (301,302). Контрoверзне су тврдње које се односе на ризик за настанак цереброваскуларних акцидената. Неке велике ретроспективне студије реферишу значајно већи ризик за смртност код старијих пацијената који су примали типичне у односу на контролу која је примала атипичне антипсихотике (303). Друге студије имају различите резултате (304), указујући на чешће присуство кардиоваскуларних нежељених догађаја код пацијената који су примали атипичне антипсихотике. Постоје и студије које говоре о сличном ризику за цереброваскуларне догађаје код пацијената лечених типичним и пацијената лечених атипичним антипсихотикама (232). Интравенска употреба халоперидола није необична, нарочито у ЈИИ, будући да интравенска употреба овог лека знатно ређе даје екстрапирамидне нежељене ефекте (305). Међутим, у САД, на пример, Агенција за храну и лекове није одобрила интравенску употребу халоперидола због ризика од пролонгирања QT интервала (306). Без обзира на улогу холинергичког дефицита у патогенези делиријума (96,98) и мноштво објављених приказа случаја који сугеришу потенцијалну улогу инхибитора холинестеразе у третману делиријума, још увек нема контролисаних студија које би препоручиле третман овом класом лекова или њихово комбиновање са антипсихотикама (283). Бензодиазепини се често користе за купирање

психомоторног немира код пацијената који су већ на терапији антипсихотицима (307). Алтернативно, у ЈИН се често користе и пропофол, клонидин и алфа2 агонист дексмететомидин (283). Набројани психофармаци били су предмет истраживања у студијама које су пратиле њихову ефикасност у профилакси делиријума. У систематском прегледу литературе из 2015. године који је обухватио студије профилаксе спроведене између 1999. и 2014. године у Јапану (308,309), Холандији (204) и Кини (202), у које је било укључено 1088 пацијената, праћен је терапијски одговор у смислу дужине трајања делиријума и његове тежине, нежељених догађаја, броја болничких дана, броја дана проведених у интензивној нези и морталитета (310). Подаци из ових студија говоре да је халоперидол ефикасан у профилакси, у смислу смањења инциденције постоперативног делиријума. Две студије су нашле смањење дужине трајања делиријума код пацијената који су профилактички примали халоперидол у поређењу са пацијентима који су примали плацебо (202,308). Три студије су нашле да профилактичка терапија халоперидолом смањује степен тежине делиријума у односу на терапију плацебом (204,308,309). Студије публиковане у периоду између 1996. и 2013. године, из Турске (311), САД (300), Индије (312), Кореје (287), Тајланда (313), Јапана (314), Канаде (293) и Грчке (315), су упоређивале халоперидол са осталим типичним (хлорпромазин) и атипичним (оланзапин, рисперидон, кветиапин) антипсихотицима, бензодиазепинима (лоразепам), тетрацикличним антидепресивима (миансерин), агонистима 5-НТ3 рецептора (ондасетрон) и морфином у третману делиријума код хоспитализованих пацијената. Шест од наведених осам студија показало је да је халоперидол био безбедан, а ниједна од њих није реферисала било који озбиљан нежељени ефекат током студијског периода (310). Сличне налазе дала је и мета-анализа антипсихотичне профилаксе код критично оболелих пацијената из 2013. године, потврђујући позитиван утицај пролифактичке антипсихотичне терапије на превенцију постоперативног делиријума, у смислу смањења дужине трајања делиријума и његове тежине (316). Међутим, још увек није постигнут консензус о томе који лек је идеалан за профилаксу, у којој дози и по којем режиму. У овој студији није нађена статистички значајна повезаност између смртног исхода и примљене антипсихотичне терапије - халоперидола и атипичних неуролептика, тј. употреба антипсихотичне терапије није била статистички значајно повезана са смртним исходом. Овај налаз може бити последица дизајна студије, будући да су сви пацијенти код којих то није било контраиндиковано због дијагностикованог делиријума добили антипсихотик. Такође, осим неуролептика, као потенцијални

фактори ризика за смртност делирантних пацијената у ЈИН посматрани су и други медикаменти: антибиотици (цефтриаксон, ципрофлоксацин, гентамицин, метронидазол), кардиотоници, бета-блокатори, калцијумски антагонисти и остали антихипертензиви. Није нађена статистичка значајна повезаност са смртним исходом, односно, употреба ниједног од посматраних лекова није била фактор ризика за смртност делирантних пацијената. Није било сличних студија за поређење ових резултата, мада су неки од ових медикамената у многобројним студијама означени као делириогени (317). Ни диазепам, бензодиазепин дугог полувремена елиминације и израженог миорелаксантног ефекта, није се у овој студији показао као статистички значајан фактор ризика за смртност пацијената. Нису нађене студије које су посматрале овај лек као фактор ризика за смртност делирантних пацијената. Преглед литературе из 2010. године нашао је 7 студија које су истраживале бензодиазепине у покушају да идентификују временску повезаност између узимања лекова и настанка делиријума (96,318-323). Нађена је значајна повезаност између лечења бензодиазепинима и повишеног ризика за развој делиријума, с тим што су бензодиазепини дужег полувремена елиминације означени као значајнији фактор ризика од бензодиазепина краћег полувремена елиминације (320,323). Такође, нађена је и повезаност дозе бензодиазепина са ризиком за развој делиријума тј., више дневне дозе су чешће изазивале делиријум у поређењу са нижим дозама (318, 320). У овој студији нађена је статистички значајна разлика у учесталости примене мидазолама између испитиваних група ( $\chi^2=5,930$ ;  $p=0,015$ ). Мидазолам је значајно чешће коришћен код испитаника који су преживели. Овај резултат указује на то да мидазалом може бити заштитни фактор у односу на смртност у јединицама интензивне психијатријске неге. Разлог може бити његов фармаколошки профил, односно значајно краће време полуелиминације и мали број слабо активних метаболита, што га чини безбеднијим у односу на диазепам. С друге стране, налаз може бити последица слабости студије. Наиме, у студију су укључени сви делирантни пацијенти, без обзира на етиологију. Лекови избора за делиријум тремнс (алкохолни апстиненцијални синдром) су управо бензодиазепини, а испитаници са дијагнозом апстиненцијалног делиријума су значајно чешће преживљавали од осталих. Нађена је статистички значајна разлика у учесталости типа делиријума између испитиваних група ( $\chi^2=21,607$ ;  $p<0,001$ ). Смртни исход је био знатно чешћи код неапстененцијалних делиријума, означених као органски. Овај налаз је очекиван, с обзиром на знатно нижи морталитет пацијената са апстиненцијалним делиријумом, који се креће од 1-5% (225, 324).



Антиепилептички лекови се већ годинама уназад рутински користе у третирању алкохолног апстиненцијалног делиријума. Наиме, и поред тога што су бензодиазепини терапија првог реда за третирање алкохолног или бензодиазепинског апстиненцијалног синдрома, постоје ситуације када је њихова употреба ограничена због претеране седације, когнитивних оштећења и фармаколошких интеракција са алкохолом (325). У тим случајевима антиепилептици, као што су ламотригин, топирамат, габапентин, прегабалин, карбамазепин и валпроати, постају алтернативна или адјувантна терапија (326-328), при чему већина студија препоручује валпроате као лек првог избора (325). Новина у фармакотерапијском приступу делиријуму друге етиологије јесте управо употреба антиепилептика. Најновије студије говоре у прилог томе (329) да антипсихотици као лекови првог реда за третман делиријума могу имати и своја ограничења. На пример, систематским прегледом литературе (329) реферишу се значајна ограничења за употребу антипсихотика, и то контраиндикације (продужени QT интервал, поремећај покрета) и развој нежељених ефеката (екстрапирамидни синдром, развој пролонгираног QT интервала). У складу са актуелним теоријама о настанку делиријума, претпоставка је да би валпроати могли бити добра алтернатива у третману хиперативних и мешовитих форми делиријума, као монотерапија или као адјувантна терапија. Валпроати своје терапијско дејство у лечењу делиријума остварују посредством корекције неуротрансмитерског дисбаланса, смањења неуроинфламације и оксидативног стреса, утицајем на јонске канале и каскаде интрацелуларног преноса сигнала. Још увек нема довољно студија које су испитивале ефикасност валпроата као алтернативне терапије у случајевима када други лекови (антипсихотици, бензодиазепини) нису могли бити примењени (329). И у овој студији нађена је статистички значајна разлика у учесталости у коришћењу психостабилизатора између испитиваних група ( $\chi^2=7,840$ ;  $p=0,005$ ). Психостабилизаторе су чешће користили испитаници који су преживели, што може бити резултат могућег неуропротективног дејства психостабилизатора. Поред тога, могуће је да је на овај налаз утицала чињеница да су психостабилизаторе углавном добијали пацијенти са апстиненцијалним делиријумом, који и иначе имају боље преживљавање (225,324).

Једина скала која мери квантитативни пад нивоа свести преведена и валидирана за српско говорно подручје је Глазгов кома скала (ГКС) (330). Она је дизајнирана првенствено за потребе клиничке неурохирушке праксе, за квантификовање пада свести код пацијената који су доживели трауму главе. У недостатку других инструмената, ГКС се широко користи у неуролошким, психијатријским, хируршким и општим медицинским јединицама интензивне неге. Увођењем RASS скале у клиничку праксу добија се могућност мерења како квантитативног нивоа свести, тако и степена агитације пацијената хоспитализованих у јединицама интензивне неге.

Ово је прва студија поузданости и транскултуралне валидације Ричмондске скале агитације и седације на српском говорном подручју.

Ова студија је показала висок степен интеррејтерске релијабилности ( $r > 0,7$ ), што се слаже са резултатима других сличних студија ( $r = 0,64-0,91$ ) (156,216,330). Такође, показан је висок степен слагања са „златним стандардом“, односно скорови RASS од -5 – 0 су високо корелирали са скоровима на ГКС ( $r > 0,7$ ;  $p < 0,001$ ). Сличне резултате су добили и други аутори: Насар и ост. ( $r = 0,7$ ;  $p < 0,001$ ) и Ели ( $r = 0,91$ ;  $p < 0,01$ ) (30,216).

Осим што је поуздана и валидна, скала се лако примењује уз болничку постељу, тј. може је апликовати широк тим професионалаца (лекари и медицинске сестре) за време краће од 20 секунди, након једноставног тренинга, кроз три корака: опсервација, вербална и физичка стимулација (216,330). На тај начин RASS скорује нивое седације, односно агитације, који су детерминисани одговором пацијента на физичку, односно вербалну стимулацију. Осим изузетног значаја за одређивање нивоа седације пацијента у циљу финог титрирања аналгоседативне терапије, скала има употребну вредност и у раној детекцији делиријума код пацијента у јединицама ИН. Доказан је висок степен повезаности између присуства делиријума и лоших исхода код пацијената у ЈИН, укључујући и смртни исход (219,231,331). Поред тога, претерена седираност пацијената у ЈИН корелише са лошим исходима као што су већи број болничких дана, делиријум и смрт. Употреба валидних инструмената, као што је RASS, доприноси лакшем и бржем одређивању нивоа седације, а самим тим и прецизнијем дозирању аналгоседације. Такође, с обзиром да лако детектује и квантификује измене понашања (од стања смирености до екстремне агитације), може имати широку примену и значај у раној детекцији делиријума, чија превенција доприноси бољој прогнози лечења критично оболелих пацијената (30,156). Нарочито је практична за примену код интубираних

пацијената, код којих, применом RASS, можемо детектовати делиријум и без клиничког психијатријског прегледа. Слабост инструмента је немогућност примене код пацијената са оштећењем слуха и вида.

Ова студија је показала да је српска верзија SAM-ICU поздана, има високу интеррејтерску релијабилност, валидна је, сензитивна и високо специфична. Сличне резултате објавили су и страни аутори. Резултати мета анализе из 2012. године реферишу високу сензитивност од 80% (77,1-82,6%) и специфичност SAM-ICU од 95,9% (94,8-96,8%), што је у складу са нашим налазима (332). Сличне резултате, који су потврдили да је SAM-ICU валидан, сензитиван и специфичан инструмент, објавили су касније и јапански, тајландски и амерички аутори (209-211).

Степен слагања дијагнозе између два рејтера у нашој студији, изражен к коефицијентом, износио је 0,859. Слични налази добијени су приликом валидације других језичких верзија (оригинална енглеска верзија, шпанска, корејска, грчка, италијанска, тајландска, јапанска) (30,208-214).

Основни проблеми које је маркирала ова квалитативна студија су суштинско непознавање патогенезе и клиничке слике од стране лекара, као и непостојање мултидисциплинарног приступа у третирању делиријума. Упркос томе што у ЈИН помно пратимо оштећење или дисфункцију многих органичних система тако што, на пример, користимо пулсну оксиметрију и гасне анализе за праћење дисфункције плућа, мерење крвног притиска, пулса и електрокардиографију да пратимо срчану дисфункцију, или диурезу и ниво серумског креатинина да пратимо реналну дисфункцију, више него упадљиво је одсуство инструмената за детекцију дисфункције најважнијег органа од свих – а то је мозак. Можда би управо праћење пацијената у смислу развоја делиријума могао бити добар начин праћења мождане дисфункције, а модификовање начина третирања и неге би могло помоћи превенцији ове потенцијално катастрофичне компликације (333). Увек треба имати на уму да је делиријум манифестација оштећења мозга које представља крајњи производ низа инсульта и повреда, те да настаје често тј. код скоро 80% критично оболелих пацијената хоспитализованих у ЈИН (334). У болничким службама (хитне службе, одељења општих болница, постоперативне и опште ЈИН) пацијенти које доживе делиријум имају веће стопе морталитета, већи степен когнитивних оштећења, већи број болничких дана и повећан број компликација болничког лечења (334). У зависности од бихејвиоралног

испољавања разликује се три форме делиријума: хипоактивни, хиперактивни и мешовити (334, 335). Петерсон и остали (336) су у кохорти од 613 вентилираних и невентилираних пацијента ЈИН код којих је делиријум праћен у преко 20000 опсервација, нашли пун облик хиперактивног делиријума у мање од 5%, док је на хипоактивни и мешовити тип делиријума отпадало по око 45% опсервација. Хиперактивни делиријум се карактерише узнемиреношћу, агитацијом, психотичним симптомима и врло често хетероагресивношћу. Пад менталне и физичке активности удружен са поремећајима пажње главна је карактеристика хипоактивног делиријума. Мешовите форме се карактеришу сталном алтерацијом између хипо и хиперактивног облика делиријума. Хипоактивни, такозвани „тихи делиријум“ се често превиђа и од стране лекара и од стране сестара, јер већина клиничара доживљава делиријум као присуство агитације или халуцинација (333,337,338). Хипоактивни делиријум је најчешћи код старих и повезан је са аспирацијом желудачног садржаја, плућним емболизмом, декубитусима и другим компликацијама у вези са непокретношћу. С друге стране, код хиперактивног делиријума, екстремно агитирани пацијенти не само да су под ризиком да се самоекстубирају, већ могу и уклонити централни венски катетер, или пасти са кревета и тако задобити често фаталне повреде (333). Управо се због тога ови пацијенти неретко претерано седирају или чак враћају на механичку вентилацију која је један од фактора ризика за делиријум, што затвара зачарани круг (333,339).

Сматра се да је делиријум повезан са дисбалансом синтезе, ослобађања и инактивације неуротрансмитера одговорних за контролу когнитивног функционисања, понашања и расположења (340,341). Три неуротрансмитерска система укључена у патофизиологију делиријума су допамин, гама-аминобутерна киселина (ГАБА) и ацетил-холин (342,343). С обзиром да су централне концентрације ових неуротрансмитера осетљиве на многе органске и биохемијске промене многи фактори могу довести до њиховог дисбаланса (333). Ван Ромпеј и остали (344) су поделили факторе ризика за развој делиријума у две групе: предиспонирајући (карактеристике пацијента и хронична патологија) и преципитирајући (акутна обољења и фактори спољашње средине). Иноај (335,345) је такође факторе ризика поделио на предиспонирајуће и преципитирајуће. У предиспонирајуће факторе убројао је карактеристике пацијента које је тешко или немогуће модификовати – старост већа од 65 година, мушки пол, деменција, когнитивно оштећење, претходна историја делиријума, депресија, непокретност, чулно

оштећење, малнутриција, злоупотреба алкохола, претходни третман психофармацима, нарочито антихолинергичима, и пратеће медицинско стање (345). Преципитирајући фактори делују као окидачи за делиријум, али неки од њих могу бити модификовани кроз превентивне мере. У њих спадају употреба седатива, опиоида, антихолинергика, полипрагмазија, алкохолна или зависност од лекова, примарно неуролошко обољење, новонастала болест (инфекција, хипоксија, шок и метаболички поремећај), тип операције (ортопедска и кардиохируршка), пријем у ЈИН, механичка фиксација, катетеризација и друге сличне процедуре, бол, емоционални стрес и пролонгирана депривација сна.

Важно је увек имати на уму да делиријум може бити манифестација стања која непосредно угрожавају живот и захтевају брзо лечење, као што су хипоксија, хипогликемија, метаболички поремећаји или шок. Након брзог препознавања и диференцирања ових стања делирантног пацијента треба подвргнути фармаколошком третману у смислу етиолошког лечења (142,333). Ипак, треба запамтити да многи лекови чији је циљ да купирају клиничку слику делиријума могу имати и проделириогени ефекат те их треба користити опрезно, у најмањим могућим дозама и у најкраћем могућем временском интервалу. Бензодиазепини који се најчешће користе за седацију у ЈИН нису препоручени за третман делиријума јер могу изазвати претерану седацију, погоршање конфузности и депресију дусања (142,333,346). Међутим, не треба заборавити да су они лекови избора за третман делиријум тременса (и осталих апстиненцијалних синдрома) и конвулзија.

Прелиминарни резултати проспективних рандомизираних студија седације код постоперативних кардиохируршких пацијената показују да пацијенти третирани дексмететомидином у поређењу са онима који су третирани пропофолом или мидозоламом знатно ређе развијају делиријум (346). Дексмететомидин је један од најчешће коришћених интравенских фармака за седацију у ЈИН. То је небензодиазепински, високо селективни алфа 2 – адренергички агонист који се везује на трансмембрански  $\gamma$  протеин алфа 2а, алфа 2б и алфа 2ц периферних, можданих и спиналних адренорецептора (347). За разлику од осталих седатива дексмететомидин, делујући на алфа 2 рецепторе локуса церулеуса (348), изазива аналгезију (349) без ризика од депресије дусања (350,351). Ова својства чине дексмететомидин потенцијалном првом терапијском опцијом у менаџменту делиријума и агитације у оквиру ЈИН. Пасим и остали су 2013. године публиковали мета анализу (352) која

сугерише да третман декседетомидином значајно скраћује дужину трајања интубације и боравка у ЈИН. Такође, његова нежељена дејства (повишена инциденција брадикардије и повишен ризик за хипотензију) нису утицала на укупни морталитет. Сличне налазе реферисали су Лин и остали у мета-анализи (353) која је анализирала безбедност и ефикасност декседетомидина код пацијената у постоперативном току након кардиохируршких захвата. Многобројне студије у којима је декседетомидин поређен са пропофолом (354,355), мидазоламом (354,356,357), морфином (358), пропофолом са мидазоламом (359,360) и плацебом (361) су потврдиле да декседетомидин смањује ризик од настанка делиријума, агитације и/или конфузије код критично оболелих пацијената у ЈИН. У Србији овај лек још увек није регистрован.

Многе смернице (142,155,158) препоручују халоперидол као лек првог избора. Он спада у групу бутирофенона, антипсихотик је прве генерације и још увек представља најчешће коришћени неуролептички агенс за лечење делиријума (333). Не супримира респираторни центар и делује као моћан допамински антагониста блокирајући D2 централне рецепторе, што резултира купирањем позитивне симптоматологије (халуцинације, суманутости и остало) и варијабилним седативним ефектом. Препоручене почетне дозе халоперидола изван ЈИН су 0,5 до 1мг орално или парентерално, са понављањем дозе сваких 20 до 30 мин до постизања терапијског ефекта. У оквирима ЈИН препоручене почетне дозе се крећу од 5мг на 12 сати (интравенски или парантерално), са максималном дозом до 20мг на дан. Сматра се да је ово доза довољна да блокира теоретски оптималних 60% D2 рецептора (333), док је комплетна сатурација D2 рецептора повезана са преминацијом нежељених над терапијским ефектима. Након смирења пацијента дозе би требало смањити. Новији, атипични антипсихотици (нпр.рисперидон, кветиапин и оланзапин) могу такође бити корисни (155,158) и представљају другу линију у третману делиријума, а њихов терапијски ефекат почива на чињеници да они нису само антагонисти допамина, већ знатно утичу на нивое других неуротрансмитера, као што су сератонин, ацетилхолин и норадреналин. Нежељени ефекти типичних и атипичних антипсихотика су хипотензија, акутна дистонија, екстрапиримидални синдром, ларингеални спазам, малигна хипертермија, дисрегулација гликемије и липидног статуса и антихолинергијски ефекти од којих је најзначајнија ретенција урина. Потенцијално по живот најопаснији нежељени ефекат антипсихотика је torsade de pointes – ретка, али тешка форма полиморфне вентикларне тахикардије карактерисане изменама QRS комплекса у

смислу продуженог QT интервала, која се може повући спонтано, али често представља увод у вентрикуларну фибрилацију (torsade). Због тога ове лекове треба избегавати код пацијената са продуженим QT интервалом, осим када је то апсолутно неопходно. Такође, пацијенти који примају антипсихотике заједно са аритмогеним лековима морају бити под сталним и интензивним мониторингом, укључујући електрокардиографију. Осим фармаколошког, смернице препоручују и нерамаколошки приступ у превенцији и третману делиријума. У студији која је обухватила 852 пацијента старијих од 70 година (205) стратегије примарне превенције делиријума резултирале су смањењем стопа развоја делиријума од чак 40%. Протокол је (205) фокусиран на оптимизацију фактора ризика кроз следеће методе: понављана реоријентација пацијента од стране тренираних волонтера и средњег медицинског особља, стална когнитивна стимулација пацијента три пута на дан, промоција хигијенског режима спавања који доприноси нормализацији циклуса будност спавање, рана мобилизација и вежбе кретања, правовремено скидање катетера и укидање мере механичке фиксације, стално подстицање коришћења наочара, контактних сочива и слушних апарата и стална корекција дехидрације (142,155,158). Укључивање породице може бити од велике помоћи у реоријентацији и смиривању делирираног пацијента. Такође, неопходно је едуковати породицу пацијента у вези са природом, клиничком сликом и препознавањем делиријума (142, 155, 158). Према свим смерницама, средње медицинско особље, осим што спроводи медицинску негу, треба заједно са лекарима да врши стални, симултани мониторинг нивоа седације и присуства делиријума (333). Медицинске сестре и остатак тима ЈИН дужан је да апликује валидиране, објективне и поуздане инструменте за праћење обе компоненте свести (ниво будности и садржај свести) (333). Коришћење препоручених стандардизованих, објективних инструмената доприноси смањењу стопе претеране седације и промовише скраћење трајања механичке вентилације. Скале за мерење нивоа седације помажу у комуникацији између чланова мултидисциплинарног тима током дискусија о циљевима третмана и нези пацијента. Једна од најчешће препоручених и коришћених скала у ове сврхе је RASS (333). За рану детекцију делиријума препоручени и најчешће коришћени инструмент је САМ-ICU (333) чија је сензитивност и специфичност већа од 95%. Овај инструмент дизајниран је за коришћење „уз болесничку постељу“ од стране сестара или лекара. Лако се користи и, уз претходни минималан тренинг, захтева само један минут за апликацију (30,333).

Делиријум је синдром који се може спречити у 30-40% случајева (362). Високе стопе смртности су последица и честог превиђања ове дијагнозе, што је нарочито случај код хипоактивних форми делиријума. У сваком случају, чини се корисним савет британских аутора (24) да се свака нагла измена понашања и психичког статуса, како психијатријских пацијената, тако и оних који то нису, сматра делиријумом док се не докаже супротно. У вези са тим, код оваквих пацијената, као и код пацијената код којих се јасно дијагностикује делиријум, неопходно је спровести опсежну дијагностику, у смислу откривања етиолошких фактора. Етиолошким лечењем избегло би се компликовање слике делиријума и добрим делом би се спречили лоши исходи, као што су институционализација, когнитивно оштећење и смрт. На тај начин битно би се смањио број болничких дана, лична патња пацијената, као и свеукупни трошкови лечења који падају на терет здравственог осигурања. У нашој земљи ови трошкови никада нису процењени, а као илустрација њихове висине могу нам послужити подаци из САД, где се годишње у ове сврхе потроши око 164 милијарде долара (363), док се у османаест европских земаља укупно потроши више од 182 милијарде долара (364,365).



## 7. ОГРАНИЧЕЊА СТУДИЈЕ

Студија случај контрола има неколико потенцијалних ограничења. Слабост ове студије је њен ретроспективни дизајн, због чега је било немогуће разматрати још неке варијабле од значаја (прокалцитонин, ИЛ-6...). Такође, из истог разлога било је немогуће конвертовати тежину обољевања у индексе. Друга слабост би могла бити велика хетерогеност узорка ( у студију су укључени и апстиненцијални делиријуми).

Што се студија валидације тиче, заједничко је неколико ограничења. Прво, тим који је спроводио валидацију састојао се од само три члана. Друго, чини се да је степен слагања између рејтера био све бољи како је истраживање одмицало, што говори о томе да је њихов тренинг могао бити дужи. У студији валидације САМ-ICU, мали број опсервација у односу на укупан број рејтираних испитаника био је последица кратотрајног задржавања пацијента у јединици постанестезијске интензивне неге услед смрти или превођења на друга одељења, док је за студију валидације RASS потенцијално ограничење то што у статистичку анализу валидације није укључен укупни број опсервација, већ су поређени дневни скорови на испитиваној и скали која је коришћена као златни стандард.

## 8. ЗАКЉУЧЦИ

1. Године старости су независан фактор ризика за смртност пацијената са дијагнозом делиријума у јединици интензивне психијатријске неге.
2. Претходно дијагностикован секундарни когнитивни дефицит је фактор ризика за смртност пацијената са дијагнозом делиријума.
3. Претходно присуство психотичног поремећаја је независан фактор ризика за смртност у јединици интензивне психијатријске неге.
4. Присуство инфламаторног синдрома је фактор ризика за смртност пацијената са дијагнозом делиријума, а пнеумонија је независан фактор ризика за смртност у јединици интензивне психијатријске неге.
5. Акутно погоршање реналне функције и дехидратација су фактори ризика за смртност пацијената са дијагнозом делиријума, а повишене вредности урее у серуму представљају независан фактор ризика за смртност у јединици интензивне психијатријске неге.
6. Клиничари делиријум најчешће схватају као стање које одговара опису његове тзв. хиперактивне форме, пропуштајући тако да га на време препознају и лече.
7. Српски превод САМ-ICU, скале за рану детекцију делиријума у јединици интензивне неге је поуздан, има високу интеррејтерску релијабилност, валидан је, сензитиван и високо специфичан.

## 9. ПРЕДЛОГ КОРЕКТИВНИХ МЕРА

На основу претходно наведеног, првенствено је потребно едуковати особље ЈИН у вези са суштином делиријума. Неопходно је подићи свест о томе да је делиријум клиничка манифестација акутне дисфункције мозга која представља одраз акутног погоршања функционалности виталних органа и драстичног погоршања телесног здравља која доводи до лоших исхода, укључујући и смрт. То је неопходан предуслов за рано препознавање и брзо етиолошко лечење делиријума. Познавање и идентификовање предиспонирајућих и преципитирајућих фактора за развој делиријума, и водећих фактора ризика за смртност делирантних пацијената у ЈИН, довело би до боље тријаже потенцијално делирантних и веће пажње у третирању већ делирантних пацијената.

Симптоматско купирање психијатријских манифестација није само себи циљ и има смисла само у случају да се спроводи упоредо са мерама за одржавање, односно поновно успостављање хомеостазе критично оболелих пацијената. У том циљу, неопходно је формирање мултидисциплинарних тимова у ЈИН. Лекарски тим кога би чинили анестезиолог (и/или други специјалиста у зависности од врсте ЈИН), психијатар и специјалиста физикалне медицине би се бавио дијагностиком и планирањем лечења и мера ране рехабилитације. Средње медицинско особље (медицинска сестра опште неге и физиотерапеут) би спроводило мере интензивне неге и ране мобилизације критично оболелих и/или оперисаних пацијената у ЈИН. Сви чланови тима, укључивши и средње медицинско особље, морали би да прођу тренинг за апликовање инструмената за процену нивоа седације, односно агитације и рану детекцију делиријума. С обзиром на потребу да се процена у смислу ране детекције делиријума врши чак и по неколико пута на дан, препоручени су брзи, поуздани инструменти за које није неопходно високо медицински образовано особље, нити компликован тренинг.

Увођење смерница за дијагностику, превенцију и лечење делиријума би јасно идентификовало све слабе тачке у досадашњем приступу критично оболелом пацијенту и унапредило третман у ЈИН. Увођење нових аналгоседативних лекова (дексмедетомидин) и имплементирање нефармаколошких мера у третман делиријума, са посебним нагласком на ангажовање сродника у процесу лечења, су мере које недостају у тренутно актуелним терапијским протоколима у ЈИН у Србији.

Такође, отвара се ново поље за даља истраживања ефикасности психостабилизатора у основној и адјувантној терапији делиријума.

Смањење броја дана у ЈИН, смањење броја укупних болничких дана, скраћење времена трајања механичке вентилације, превенција компликација ( чупање катетера уз томе последично самоповређивање, падови и физичко повређивање особља ЈИН), превенција когнитивних оштећења и томе последично смањење стопа институционализације, довели би до значајне редукције како краткорочних, тако и дугорочних трошкова лечења. Значај смањења свеукупних трошкова третирања делирантних пацијената расте, нарочито у светлу драстичног старења популације (код нас и у земљама развијеног света), будући да су године старости и пратећи мултипли коморбидитет водећи фактори ризика за настанак делиријума и његове лоше исходе, укључујући ту и смртност.

## 10. ЛІТЕРАТУРА

1. Francis J. A half-century of delirium research: time to close the gap. *Journal of the American Geriatrics Society* 1995; 43: 585-6.
2. Francis J. Three millennia of delirium research: moving beyond echoes of the past: *Journal of the American Geriatrics Society* 1999; 47: 1382
3. Lewis C, Short C, Andrews EA. *Harpers Latin dictionary. A New Latin Dictionary Founded on the Translation of Freuds Latin-German Lexicon*, edited by E. A. Andrews. Harper brothers, Oxford: Clarendon Press 1879.
4. Adamis D, Treloar A, Martin FC, Macdonald AJD. A brief review of the history of delirium as a mental disorder. *History of Psychiatry* 2011; 18(4): 459-469.
5. Lipourlis D. *Hippocratic Medicine*. Thessalonika: Paratiritis 1983
6. Lindesay J, Macdonald A, Starke I. *Delirium in the Elderly*. Oxford University Press 1990.
7. Lipowski ZJ. *Delirium: Acute Confusional States*. Oxford University Press 1990.
8. Berios GE, Porter R. *A History of Clinical Psychiatry: The Origin and History of Psychiatric Disorders*. Athlone, London 1995.
9. Celsus. *On Medicine* (translated by W. G. Spencer). Harvard University Press 1935.
10. Bury JB. *History of the Later Roman Empire from the Death of Theodosius I. To the Death of Justinian II (XV) : 63-6*. Dover Publications 1958.
11. Graham TF. *Medieval Minds: Mental Health in the Middle Ages*. Allen & Unwin 1967.
12. Hunter RM, Mascalpine I. *Three Hundred Years of Psychiatry, 1535-1860. A History Presented in Selected English Texts*. Oxford University Press 1963.
13. Eadier MJ. A pathology of the animal spirits – the clinical neurology of Thomas Willis (1621-1675). *Journal of Clinical neuroscience* 2003; 10: 146-57.
14. Berios GE. Delirium and confusion in the 19<sup>th</sup> century : a conceptual history. *British journal of psychiatry* 1981; 139: 439 - 49.

15. Berios GE, Porter R. A History of Clinical Psychiatry: The Origin and History of Psychiatric disorders, Athlone Press 1995.
16. Lipowski ZJ. Psychochomatic Medicine and Liaison Psychiatry: Selected Papers. Plenum 1985.
17. Lindesay J. The concept of delirium. Dementia and Geriatric Cognitive Disorders 1999; 10: 310-14.
18. Hoff H, Berner P. Die Bedeutung des exogenen Reactionstypus Bonhoeffers fur die moderne Psychiatrie. Psychiatrie Neurologie und medizinische Psychologie 1969; 21: 51-5.
19. Schneider K. Der Aufbau der Korperlich begrunbaren Psychosen. Deutsche medizinische Wochenschrift 1947; 72: 177-9.
20. Schneider K. Beitrage zur Psychiatrie; klinische Systematik und Krankheitsbegriff, abnorme Erlebnisreaktionen, der Aufbau der korperlich begrundbaren Psychosen, psychischer Befund und psychiatrische Diagnose, Pathopsychologie der Gefuhle und Triebein Grundriss. Thieme 1948.
21. Lipowski ZJ. Delirium: how its concept has developed. International psychogeriatrics 1991; 3: 115-20.
22. American Psychiatric Association (APA). Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders V Overview (DSM V). Arlington 2014.
23. World Health Organization (WHO). International Classification of Diseases 10<sup>th</sup> Revision (ICD X). New York 2010.
24. Gelder GM, Andreas CN, Lopez – Ibor Jr JJ, Geddes RJ. New Oxford Text book of Psychiatry. Oxford University press 2009; 1: 325 - 333.
25. Vasilevskis EE, Han HJ, Hughes GC, Ely WE. Epidemiology and risk factors for delirium across hospital settings. Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology 2012; 26: 277-287.

26. Agarwal V, O'Neill PJ, Cotton BA, Pun BT, 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; 31(5): 706-715
27. Thomason JW, Shintani A, Peterson JF, Pun BT, Jackson JC, Ely EW. Intensive care unit delirium is an independent predictor of longer hospital stay: a prospective analysis of 261 non-ventilated patients. *Crit Care* 2005; 9(4):R375-81.
28. Roberts B, Rickard CM, Rajbhandari D, Turner G, Clarke J, Hill D et al. Multicentre study of delirium in ICU patients using a simple screening tool. *Aust Crit Care* 2005; 18:6-14.
29. Van Rompaey B, Schuurmans MJ, Shortridge-Baggett LM, Truijen S, Elseviers M, Bossaert L. A comparison of the CAM-ICU and the NEECHAM Confusion Scale in intensive care delirium assessment: an observational study in non-intubated patients. *Crit Care* 2008; 12:R16.
30. 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; 286:2703-2710.
31. Engel GL, Romano J: Delirium, a syndrome of cerebral insufficiency. *J Chronic Dis* 1959; 9: 260-277.
32. Cerejeira J, Firmino H, Vaz-Serra A, Mukateova – Ladisnka EB. The neuroinflammatory hypothesis of delirium. *Acta Neuropathol* 2010; 119:737-754.
33. Godbout JP, Chen J, Abraham J, Richwine AF, Berg BM, Kelley KW et al. Exaggerated neuroinflammation and sickness behavior in aged mice following activation of the peripheral innate immune system. *FASEB J* 2005; 19: 1329-1331.
34. Godbout JP, Johnson RW. Age and neuroinflammation: a life –time of psychoneuroimmune consequences. *Immunol Allergy Clin North Am* 2009; 29: 321-337.
35. Cunningham C. Systemic inflammation and delirium; Important co-factors in the progression of dementia. *Biochem Soc Trans* 2011; 39: 945-953.
36. Cunningham C, Champion S, Lunnon K, Murray CL, Woods JFC, Deacon RMJ et al. Systemic Inflammation Induces Acute Behavioral and Cognitive Changes and Accelerates Neurodegenerative Disease. *Biol Psychiatry* 2009; 65: 304-312.

37. Cunningham C, Wilconckson DC, Campion S, Lunon K, Perry VH. Central and systemic endotoxin challenges exacerbate the local inflammatory response and increase neuronal death during chronic neurodegeneration. *J Neurosci* 2005; 25: 9275-9284.
38. Maldonado JR. Pathoetiological model of delirium: a comprehensive understanding of the neurobiology of delirium and an evidence – based approach to prevention and treatment. *Crit Care Clin* 2008; 24: 789-856.
39. Maldonado JR. Neuropathogenesis of delirium: review of current etiologic theories and common pathways. *The American J of Geriatric Psychiatry* 2013; 21: 1190-1222.
40. Dantzer R, O'Connor JC, Freund GG, Johnson RW, Kelly KW. From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain. *Nature reviews. Neuroscience* 2008; 9:46-56..
41. de Rooij SE, van Munster BC, Corevaar JC, Levi M. Cytokines and acute phase response in delirium. *J Psychosom Res* 2007; 62: 521-525
42. Beloosesky Y, Hendel D, Weiss A, Hershkovitz A, Grinblat J, Pirotsky A et al. Cytokines and C-reactive protein production in hip-fracture-operated elderly patients. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2007; 62: 420-426.
43. McGrane S, Girard TD, Thompson JL, Shintani AK, Woodworth A, Ely EW et al. Procalcitonin and C-reactive protein levels at admission as predictors of duration of acute brain dysfunction in critically ill patients. *Crit Care* 2011; 15: R78.
44. He F, Yin F, Peng J, Deng X, Wu L, Zhang C. Molecular mechanism for change in permeability in brain microvascular endothelial cells induced by LPS. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban* 2010; 35: 1129-1137.
45. Hala M. Pathophysiology of postoperative delirium: systemic inflammation as a response to surgical trauma causes diffuse microcirculatory impairment. *Med Hypoth* 2007; 68: 194-196.
46. Osse RJ, Fekkes D, Tulen JH, Wierdsma AI, Bogers AJ, van der Mast RC et al. High preoperative plasma neopterin predicts delirium after cardiac surgery in older adults. *J Am Geriatr Soc* 2012; 60: 661-668.



47. Dantzer R, Capuron L, Irwin MR, Miller AH, Ollat H, Perry VH et al. Identification and treatment of symptoms associated with inflammation in medically ill patients. *Psychoneuroendocrinology* 2008; 33: 18-29.
48. Sorrells SF, Caso JR, Muhoz CD, Sapolsky RM. The stressed CNS: when glucocorticoids aggravate inflammation. *Neuron* 2009; 64: 33-39.
49. van Munster BC, Bisschop PH, Zwinderman AH, Korevaar, JC, Endert, E, Wiersinga, WJ, et al. Cortisol, interleukins and S100B in delirium in the elderly. *Brain Cogn* 2010; 17: 18-23.
50. Huber JD, Hau VS, Borg L, Campos CR, Egletton RD, Davis TP. Blood-brain barrier tight junctions are altered during a 72-h exposure to lambda-carrageenan-induced inflammatory pain. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2002; 283:H1531-H1537.
51. Brooks TA, Hawkings BT, Huber JD, Egletton RD, Davis TP. Chronic inflammatory pain leads to increased blood-brain barrier permeability and tight junction protein alterations. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2005; 289: H738-43.
52. Troncale JA. The aging process. Physiologic changes and pharmacologic implications. *Postgrad Med* 1996; 99:111-114;120-122.
53. Coleman PD, Flood DG. Neuron numbers and dendritic extent in normal aging and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 1987; 8:521-545.
54. van der Mast RC. Pathophysiology of delirium. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 1998; 11:138-145.
55. Kochunov P, Ramage AE, Lancaster JL, Robin DA, Narayana S, Coyle T et al. Loss of cerebral white matter structural integrity tracks the gray matter metabolic decline in normal aging. *Neuroimage* 2009; 45:17-28.
56. Kelly KM, Nadon NL, Morrison JH, Thibault O, Barnes CA, Blalock EM. The neurobiology of aging. *Epilepsy Res* 2006; 68:S5-S20.
57. Juraska JM, Lowry NC. Neuroanatomical changes associated with cognitive aging. *Curr Top Behav Neurosci* 2012; 10:137-162.

58. Chen JJ, Rosas HD, Salat HD. Age – associated reductions in cerebral blood flow are independent from regional atrophy. *Neuroimage* 2011; 55:468-478.
59. Brown WR, Thore CR: Review: cerebral microvascular pathology in ageing and neurodegeneration. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2011; 37:56-74.
60. Bertsch K, Hagemann D, Hermes M, Walter C, Khan R, Naumann E: Resting cerebral blood flow, attention, and aging. *Brain Res* 2009; 1267:77-88.
61. O'Rourke MF: Arterial aging. pathophysiological principles. *Vasc Med* 2007; 12:329-341.
62. Beason-Held LL, Kraut MA, Restick SM II: Temporal patterns of longitudinal change in aging brain function. *Neurobiol aging* 2008; 29:497-513.
63. Schroeter ML, Schmiedel O, von Cramon DY: Spontaneous low-frequency oscillations decline in the aging brain. *J. Cereb Blood Flow Metab* 2004; 24:1183-1191.
64. Riddle DR, Sonntag WE, Lichtenwainer RJ: Microvascular plasticity in aging. *Ageing Res Rev* 2003; 2:149-168.
65. Van Laere K, Versijpt J, Audenaert K, Koole M, Goethals I, Achten E et al: 99mTc-ECD brain perfusion SPET: variability, asymmetry and effects of age and gender in healthy adults. *Eur J Nucl Med* 2001; 28:873-887.
66. Celsis P, Agniel A, Cardebat D, Demonet JF, Ousset PJ, Puel M: Age related cognitive decline: a clinical entity? A longitudinal study of cerebral blood flow and memory performance. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997; 62:601-608.
67. Takada H, Nagata K, Hirata Y, Satoh Y, Watahiki Y, Sugawara J, et al. Age-related decline of cerebral oxygen metabolism in normal population detected with positron emission tomography. *Neurology* 1992; 42(suppl):128-131.
68. Meier-Ruge W, Iwagoff P, Reichlmeier K, Sandoz P. Neurochemical findings in the aging brain. *Adv Biochem Psychopharmacol* 1980; 23:323-338.
69. Michaud M, Balardy L, Moulis G, Gaudin C, Peyrot C, Vellas B, et al. Proinflammatory cytokines, aging, and age-related diseases. *J Am Med Dir Assoc* 2013; doi: 10.1016/j.jamda.2013.05.009. (Epub ahead of print)

70. Abildstrom H, Christiansen M, Siersma, Rasmussen LS. Apolipoprotein E genotype and cognitive dysfunction after noncardiac surgery. *Anesthesiology* 2004; 101:855-861.
71. Bryson GI, Wyand A, Wozny D, Rees L, Taljaard M, Nathan H. A prospective cohort study evaluating associations among delirium, postoperative cognitive dysfunction, and apolipoprotein E genotype following open aortic repair. *Can J Anaesth* 2011; 58:246-255.
72. Tagarakis GI, Tsolaki-Tagalaki F, Tsolaki M, Diegeler A, Silimingas NB, Papassotiropoulos A. The role of apolipoprotein E in cognitive decline and delirium after bypass heart operation. *Am J Alzheimer Dis Other demen* 2007; 22:223-228.
73. van Munster BC, Korevaar JC, de Rooij SE, Levi M, Zwinderman AH. The association between delirium and the apolipoprotein E epsilon4 allele in the elderly. *Psychiatr Genet* 2007; 17:261-266.
74. Adamis D, Treloar A, Martin FC, Gregson N, Hamilton G, Macdonald AJ. APOE and cytokines as biological markers for recovery of prevalent delirium in elderly medical inpatients. *Int J Geriatr Psychiatry* 2007; 22:688-694.
75. Aliev G, Obrenovich ME, Smith MA, Perry G. Hypoperfusion, mitochondria failure, oxidative stress, and Alzheimer disease. *J Biomed Biotechnol* 2003; 2003:162-163.
76. Seaman JS, Schillerstrom J, Carroll D, Brown TM. Impaired oxidative metabolism precipitates delirium: a study of 101 ICU patients. *Psychosomatics* 2006; 47:56-61.
77. Ng T, Graham DI, Adams JH, Ford I. Changes in the hippocampus and the cerebellum resulting from hypoxic insults frequency and distribution. *Acta Neuropathol* 1989; 78:438-443.
78. Basarsky TA, Feighan D, MacVicar BA: Glutamate release through volume-activated channels during spreading depression. *J Neurosci* 1999; 19:6439-6445.
79. Moghaddam B, Schenk JO, Stewart, Hansen AJ. Temporal relationship between neurotransmitter release and ion flux during spreading depression and anoxia. *Can J Physiol Pharmacol* 1987; 65:1105-1110.

80. Shimizu-Sasamata M, Bosque-Hamilton P, Huang PL, Moskowitz MA, Lo EH. Attenuated neurotransmitter release and spreading depression-like depolarizations after focal ischemia in mutant mice with disrupted type I nitric oxide synthase gene. *J Neurosci* 1998; 18:9564-9571.
81. Somjen GG, Aitken PG, Balestrino M, Herreras O, Kawasaki K. Spreading depression-like depolarization and selective vulnerability of neurons. A brief review. *Stroke* 1990; 21(11): III179-III183.
82. Busto R, Dietrich WD, Globus MY, Alonso O, Ginsberg MD. Extracellular release of serotonin following fluid-percussion brain injury in rats. *J Neurotrauma* 1997; 14:35-42.
83. Globus MY, Busto R, Dietrich WD, Martinez E, Valdes I, Ginsberg MD. Intra-ischemic extra-cellular release of dopamine and glutamate is associated with striatal vulnerability to ischemia. *Neurosci Lett* 1988; 91:36-40.
84. Globus MY, Busto R, Dietrich WD, Martinez E, Valdes I, Ginsberg MD. Direct evidence for acute and massive norepinephrine release in the hippocampus during transient ischemia. *J Cereb Blood Flow Metab* 1989; 9:892-896.
85. Takagi K, Ginsberg MD, Globus MY, Martinez E, Busto R. Effect of hyperthermia on glutamate release in ischemia penumbra after middle cerebral artery occlusion in rats. *Am J Physiol* 1994; 267(5): H1770-H1776.
86. Busto R, Globus MY, Dietrich WD, Martinez E, Valdes I, Ginsberg MD. Effect of mild hypothermia on ischemia-induced release of neurotransmitters and free fatty acids in rat brain. *Stroke* 1989; 20:904-910.
87. Globus MY, Alonso O, Dietrich WD, Busto R, Ginsberg MD. Glutamate release and free radical production following brain injury: effects of post-traumatic hypothermia. *J Neurochem* 1995; 65:1704-1711.
88. Globus MY, Busto R, Martinez E, Valdes I, Dietrich WD. Ischemia induces release of glutamate in regions spared from histopathologic damage in the rat. *Stroke* 1990; 21(11):III43-III46.
89. Siesjö BK. Cerebral circulation and metabolism. *J Neurosurg* 1984; 60:883-908.

90. Graham DG. Catecholamine toxicity: a proposal for the molecular pathogenesis of manganese neurotoxicity and Parkinson's disease. *Neurotoxicology* 1984; 5:83-95.
91. Broderick PA, Gibson GE. Dopamine and serotonin in rat striatum during in vivo hypoxic-hypoxia. *Metab Brain Dis* 1989; 4:143-153.
92. Gibson GE, Blass JP. Impaired synthesis of acetylcholine in brain accompanying mild hypoxia and hypoglycemia. *J Neurochem* 1976; 37-42.
93. Hishieh TT, Fong TG, Marcantonio ER, Inouye SK. Cholinergic deficiency hypothesis in delirium: a synthesis of current evidence. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2008; 63:764-772.
94. Tune LE, Egeli S. Acetylcholine and delirium. *Dement Geriatr Cogn Disord* 1999; 10:342-344.
95. Gaudreau JD, Gagnon P. Psychotogenic drugs and delirium pathogenesis: the central role of the thalamus. *Med Hypoth* 2005, 6:471-475.
96. Flacker JM, Cummings V, Mach JR Jr, Bettin K, Kiely DK, Wei J. The association of serum anticholinergic activity with delirium in elderly medical patients. *Am J Geriatr Psychiatry* 1998; 6:31-41.
97. Flacker JM, Lipsitz LA. Neural mechanisms of delirium: current hypothesis and evolving concepts. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 1999; 54:B239-B246.
98. Trzepacz PT. Anticholinergic model for delirium. *Semin Clin Neuropsychiatry* 1996; 1:294-303.
99. Trzepacz PT, Leavitt M, Ciongoli K. An animal model for delirium. *Psychosomatics* 1992; 33:404-415.
100. Fatranska M, Budai D, Oprsalova Z, Kvetansky R. Acetylcholine and its enzymes in some brain areas of the rat under stress. *Brain Res* 1987; 424:109-114.
101. Takayama H, Mizukawa K, Ota Z, Ogawa N. Regional responses of rat brain muscarinic cholinergic receptors to immobilization stress. *Brain Res* 1987; 436:291-295.
102. Gibson GE, Peterson C, Sansone J. Decreases in amino acids and acetylcholine metabolism during hypoxia. *J Neurochem* 1981; 37:192-201.

103. Cerejeira J, Nogueira V, Luis P, Vaz-Serra A, Mukaetova-Ladinska EB. The cholinergic system and inflammation: common pathways in delirium pathophysiology. *J Am Geriatr Soc* 2012; 60:669-675.
104. Field RH, Gossen A, Cunningham C. Prior pathology in the basal forebrain cholinergic system predisposes to inflammation-induced working memory deficits: reconciling inflammatory and cholinergic hypotheses of delirium. *J Neurosci* 2012; 32:6288-6294.
105. Carmen JS, Wyatt RJ. Calcium and malignant catatonia. *Lancet* 1977; 2:1124-1125.
106. Trzepacz PT, Leavitt M, Ciongoli K. Is there a final common neural pathway delirium? Focus on acetylcholine and dopamine. *Semin C Neuropsychiatry* 2000; 5:132-148.
107. Pedrosa R, Soares-da-Silva P. Oxidative and non-oxidative mechanisms of neuronal cell death and apoptosis by L-3,4-dihydroxyphenylalanine (L-DOPA) and dopamine. *Br J Pharmacol* 2002; 137:1305-1313.
108. Maldonado JR. Delirium in the acute care setting: characteristics, diagnosis and treatment. *Crit Care Clin* 2008; 24:657-722.
109. Maldonado J. Delirium: Neurobiology, Characteristics and Management. Edited by Fogel B, Greenberg D. *Psychiatric Care of the Medical Patient*. Oxford, Oxford University Press, 2013.
110. Teslyar P, Stock VM, Wilk CM, Camsari U, Ehrenreich MJ, Himelhoch S. Prophylaxis with antipsychotic medication reduces the risk of post-operative delirium in elderly patients: a meta-analysis. *Psychosomatics* 2013; 54:124-131.
111. Rothman S. Synaptic release of excitatory amino acid neuro-transmitter mediates anoxic neuronal death. *J Neurosci* 1984; 4:1884-1891.
112. Yamada KA, Rothman SM. Diazoxide blocks glutamate desensitization and prolongs excitatory postsynaptic currents in rat hippocampal neurons. *J Physiol* 1992; 458:409-423.
113. Choi DW. Calcium-mediated neurotoxicity: relationship to specific channel types and role in ischemic damage. *Trends Neurosci* 1988; 11:465-469.
114. Ahboucha S, Butterworth RF. Pathophysiology of hepatic encephalopathy: a new look at GABA from the molecular standpoint. *Metab Brain Dis* 2004; 19:331-343.

115. Basile AS, Harrison PM, Hughes RD, Gu ZQ, Pannell L, McKinney A, et al. Relationship between plasma benzodiazepine receptor ligand concentrations and severity of hepatic encephalopathy. *Hepatology* 1994; 19:112-121.
116. Ferenci P, Schafer DF, Kleinberger G, Hoofnagle JH, Jones EA. Serum levels of gamma-aminobutyric-acid-like activity in acute and chronic hepatocellular disease. *Lancet* 1983; 2:811-814.
117. Maldonado J. An approach to the patient with substance use and abuse. *Med Clin North Am* 2010; 94:1169-1205.
118. Akaike N, Shirasaki T, Yakushiji T. Quinolones and fenbufen interact with GABA-A receptor in dissociated hippocampal cells of rat. *J Neurophysiol* 1991; 66:497-504.
119. Bhardwaj A, Brannan T, Martinez-Tica J, Weinberger. Ischemia in the dorsal hippocampus is associated with acute extracellular release of dopamine and norepinephrine. *J Neural Transm Gen Sect* 1990; 80:195-201.
120. Borg S, Kvande H, Sedvall G. Central norepinephrine metabolism during alcohol intoxication in addicts and healthy volunteers. *Science* 1981; 213:1135-1137.
121. Linnoila M, Mefford I, Nutt D, Adinoff B. NIH conference. Alcohol withdrawal and noradrenergic function. *Ann Intern Med* 1987; 107:875-889.
122. van der Mast RC, Fekkes D, Moleman P, Peppinkhuizen L. Is postoperative delirium related to reduced plasma tryptohan? *Lancet* 1991; 338:851-852.
123. Zivin JA, Stashak J. The effect of ischemia on biogenic amine concentrations in the central nervous system. *Stroke* 1983; 14:556-562.
124. Mizock BA, Sabelli HC, Dubin A, Javaid JI, Poulos A, Rackow EC. Septic encephalopathy. Evidence for altered phenylalanine metabolism and comparison with hepatic encephalopathy. *Arch Intern Med* 1990; 150:443-449.
125. Takezawa J, Taenaka N, Nishijima MK, Hirata T, Okada T, Shimada Y, et al. Amino acids and thiobarbituric acid reactive substance in cerebrospinal fluid and plasma of patients with septic encephalopathy. *Crit Care Med* 1983; 11:876-879.

126. Knell AJ, Davidson AR, Williams R, Kantamaneni BD, Curzon G. Dopamine and serotonin metabolism in hepatic encephalopathy. *Br Med J* 1974; 1:549-551.
127. Sternbach H. The serotonin syndrome. *Am J Psychiatry* 1991; 148:705-713.
128. Koponen HJ, Lepola U, Leinonen E. A long-term follow-up study of cerebrospinal fluid 5-hydroxyindoleacetic acid in delirium. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1994; 244:131-134.
129. Kral VA. Stress and mental disorders of the senium. *Med Serv J Can* 1962; 18:363-370.
130. O'Keefe ST, Devlin JG. Delirium and the dexamethasone suppression test in the elderly. *Neuropsychobiology* 1994; 30:153-156.
131. Adelman JS, Martin LB. Immune systems and sickness behavior, in *Encyclopedia of Animal Behavior*. Edited by Breed MD, Moore J. New York, NY, Elsevier 2010; 133-137.
132. Goosens Ka, Sapolsky RM. Stress and glucocorticoid contributions to normal and pathological aging. In: *Brain Aging: Models, Methods, and Mechanisms*. Edited by Riddle DR. Boca Raton, FL, CRC Press, 2007.
133. Tombaugh GC, Yang SH, Swanson RA, Sapolsky RM. Glucocorticoids exacerbate hypoxic and hypoglycemic hippocampal injury in vitro: biochemical correlates and a role for astrocytes. *J Neurochem* 1992; 59:137-146.
134. Lipowski ZJ. Delirium (acute confusional states). *JAMA* 1987; 258:1789-1792.
135. Berger M, Vollmann J, Hohagen F, König A, Lohner H, Voderholzer U. Sleep deprivation combined with consecutive sleep phase advance as a fast-acting therapy in depression: an open pilot trial in medicated and unmedicated patients. *Am J Psychiatry* 1997. 154:870-872.
136. BaHammam . Sleep in acute care units. *Sleep Breath* 2006; 10:6-15.
137. Walker MP, Stickgold R. Sleep, memory, and plasticity. *Annu Rev Psychol* 2006; 57:139-166.
138. Yoo SS, Gujar N, Hu P, Jolesz FA, Walker MP. The human emotional brain without sleep - a prefrontal amygdala disconnect. *Curr Biol* 2007; 17:R877-R878.



139. Dinges DF. The state of sleep deprivation: from functional biology to functional consequences. *Sleep Med Rev* 2006; 10:303-305.
140. Reiter RJ. Oxidative damage in the central nervous system: protection by melatonin. *Prog Neurobiol* 1998; 56:359-384.
141. Brzezinski A. Melatonin in humans. *N Engl J Med* 1997; 336:186-195.
142. Work group on delirium. Practice Guideline for the Treatment of Patients With Delirium. American Psychiatric Association, Washington DC, 2010.
143. Vermeersch PE. The Clinical Assessment of Confusion – A. *Appl Nurs Res* 1990; 3:128-133.
144. Williams MA, Ward SE, Campbell EB. Confusion: testing versus observation. *J Gerontol Nurs* 1988; 14:25-30.
145. Rutherford L, Sessler C, Levenson JL, Hart R, Best A. Prospective evaluation of delirium and agitation in a medical intensive care unit. *Crit Care Med* 1991; 19:S81.
146. Neelon V, Champagne MT, Carlson JR, Funk SG. The NEECHAM Confusion Scale: construction, validation, and clinical testing. *Nurs Res* 1996; 45:324-330.
147. Inouye SK, van Dyck CH, Alessi CA, Balkin S, Siegal AP, Horwitz RI. Clarifying confusion: the confusion assessment method, a new method for the detection of delirium. *Ann Intern Med* 1990; 113:941-948.
148. Lowy F, Engelsmann F, Lipowski Z. Study of cognitive functioning in a medical population. *Compr Psychiatry* 1973; 14:331-338.
149. Anthony JC, LeResche LA, Von Korff MR, Niaz U, Folstein MF. Screening for delirium on a general medical ward: the tachistoscope and a global accessibility rating. *Gen Hosp Psychiatry* 1985; 7:36-42.
150. Gustafsson I, Lindgren M, Westling B. The OBS Scale: a new rating scale for evaluation of confusioanl states and other organic brain syndromes. Presented at the II International Congress on Psychogeriatric Medicine, Umea, Sweden, Aug 28-31, 1985.

151. Miller PS, Richardson JS, Jyu CA, Lemay JS, Hiscock M, Keegan DL. Association of low serum anticholinergic levels and cognitive impairment in elderly presurgical patients. *Am J Psychiatry* 1988; 145:342-345.
152. Stanik-hutt JA, Soeken KL, Belcher AE, Fontaine DK, Gift AG. Pain experiences of traumatically injured patients in a critical care setting. *Am J Crit Care* 2001; 10:252-259.
153. Stotts NA, Puntillo K, Stanik-Hutt J, Thompson CL, White C, Wild LR. Does age make a difference in procedural pain perceptions and responses in hospitalized adults? *Acute Pain* 2007; 9:125-134.
154. Availability of clinical practice guidelines on acute pain management: Operative or medical procedures and trauma and urinary incontinence in adults-AHCPR. *Fed Regist* 1992; 57:12829-12831.
155. Barr J, Fraser GL, Puntillo K, Ely EW, Gelinas C, Dasta JF, et al. Clinical Practice Guidelines for the Management of Pain, Agitation, and Delirium in Adult Patients in the Intensive Care Unit. The American College of Critical Care Medicine (ACCM); Society of Critical Care Medicine 2013. DOI: 10.1097/CCM.0b013e3182783b72.
156. 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; 166:1338-1344.
157. Riker RR, Picard JT, Fraser GL. Prospective evaluation of the Sedation-Agitation Scale for adult critically ill patients. *Crit Care Med* 1999; 27:1325-1329.
158. National Institute for Health and Care Excellence (2010). Delirium: diagnosis, prevention and management. NICE Clinical Guidelines 103. Available at [www.nice.org.uk](http://www.nice.org.uk).
159. Zhang ZMM, Pan LMB, Ni HMM. Impact of delirium on clinical outcome in critically ill patients: a meta-analysis. *General Hospital Psychiatry* 2013; 35: 105-111.
160. Salluh JI, Soares M, Teles JM, Ceraso D, Raimondi N, Nava VS, et al. Delirium epidemiology in critical care (DECCA): an international study. *Crit Care* 2010; 14(6):R210.

161. Dubois MJ, Bergeron N, Dumont M, Dial S, Skrobik Y. Delirium in an intensive care unit: a study of risk factors. *Intensive Care Med* 2001;27(8):1297-304.
162. Ely EW, Shintani A, Truman B, Speroff T, Gordon SM, Harrell Jr FE, et al. Delirium as a predictor of mortality in mechanically ventilated patients in the intensive care unit. *JAMA* 2004;291(14):1753-62.
163. Kishi Y, Iwasaki Y, Takezawa K, Kurosawa H, Endo S. Delirium in critical care unit patients admitted through an emergency room. *Gen Hosp Psychiatry* 1995;17(5):371.
164. Lin SM, Liu CY, Wang CH, Lin HC, Huang CD, Huang PY, et al. The impact of delirium on the survival of mechanically ventiated patients. *Crit Care Med* 2004;32(11):2254-9.
165. 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. *J Crit Care* 2008;23(3):372-9.
166. Ouimet S, Riker R, Bergeron N, Cossette M, Kavanagh B, Skrobik Y. Subsyndromal delirium in the ICU: evidence for a disease spectrum. *Intensive Care Med* 2007;33(6):1007-13.
167. Shelabi Y, Riker RR, Bokesch PM, Wisemandle W, Shintani A, Ely EW. SEDCOM (Safety and Efficacy of Dexmedetomidine Compared With Midazolam) Study Group. Delirium duration and mortality in lightly sedated, mechanically ventilated intensive care patients. *Crit Care Med* 2010; 38(12):2311-8.
168. Shi CM, Wang DX, Chen KS, Gu XE. Incidence and risk factors of delirium in critically ill patients after non-cardiac surgery. *Chin Med J* 2010; 123(8):993-9.
169. Tomasi CD, Grandi C, Salluh J, Soares M, Giombelli VR, Cascaes S, et al. Comparison of CAM-ICU and ICDSC for the detection of delirium in critically ill patients focusing on relevant clinical outcomes. *J Crit Care* 2012; 27(2):212-7.
170. Tsuruta R, Nakahara T, Miyauchi T, Kutsuna S, Ogino Y, Yamamoto T, et al. Prevalence and associated factors for delirium in critically ill patients at a Japanese intensive care unit. *Gen Hosp Psychiatry* 2010; 32(69):607-11.

171. van den Boogaard M, Peters SA, van der Hoeven JG, Dagnelie PC, Leffers P, Pickkers P, et al. The impact of delirium on the prediction of in-hospital mortality in intensive care patients. *Crit Care* 2010; 14(4):R146.
172. Van den Boogaard M, Schoonhoven L, van der Hoeven JG, van Achterberg T, Pickkers P. Incidence and short-term consequences of delirium in critically ill patients: a prospective observational cohort study. *Int J Nurs Stud* 2012; 49(7):775-83.
173. Balas MC, Happ MB, Yang W, Chelluri L, Richmond T. Outcomes associated with delirium in older patients in surgical ICUs. *Chest* 2009; 135(1):18-25.
174. Freeman CM, Calcutt RA, Robinson BR, Branson RD, Chris B, Athota KP, et al. Delirium in the critically ill geriatric surgical patient. *J Am Coll Surg* 2009; 209(3):S54-5.
175. Salluh JIF, Wang H, Schneider EB, Nagaraja N, Yenokyan G, Damluji A, et al. Outcome of delirium in critically ill patients: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2015; 350:h2538.
176. Pompei P, Foreman M, Rudberg MA, Inouye SK, Braund V, Cassel CK. Delirium in hospitalized older persons: outcomes and predictors. *J Am Geriatr Soc* 1994; 42:809-15.
177. Almeida IC, Soares M, Bozza FA, Shinotsuka CR, Bujokas R, Souza-Dantas VC, et al. The impact of acute delirium on the outcomes of mechanically ventilated cancer patients. *PloS One* 2014; 9:e85332.
178. Klein Klouwenberg PM, Zaal IJ, Spitoni C, Ong DS, van der Kooi AW, Bonten MJ et al. The attributable mortality of delirium in critically ill patients: prospective cohort study. *BMJ* 2014;349:g6652.
179. Lat I, McMillian W, Taylor S, Janzen JM, Papadopoulos S, Korth L, et al. The impact of delirium on clinical outcomes in mechanically ventilated surgical and trauma patients. *Crit Care Med* 2009; 37:1898-905.
180. Marquis F, Ouimet S, Riker R, Cossette M, Skrobik Y. Individual delirium symptoms: do they matter? *Crit Care Med* 2007; 35:2533-7.

181. Van den Boogaard M, Schoonhoven L, Evers AW, van der Hoeven JG, van Achterberg T, Pickkers P. Delirium in critically ill patients: impact on long-term health-related quality of life and cognitive functioning. *Crit Care Med* 2012; 40:112-8.
182. Micek ST, Anand NJ, Laible BR, Shannon WD, Kollef MH. Delirium as detected by the CAM-ICU predicts restraint use among mechanically ventilated medical patients. *Crit Care Med* 2005; 33:1260-5.
183. Mehta S, Cook D, Devlin JW, Skrobik Y, Meade M, Fergusson D, et al. Prevalence, risk factors, and outcomes of delirium in mechanically ventilated adults. *Crit Care Med* 2015; 43:557-66.
184. Page VJ, Navarange S, Gama S, McAuley DF. Routine delirium monitoring in a UK critical care unit. *Crit Care Med* 2009; 13:R16.
185. Plaschke K, von Haken R, Schoiz M, Engelhardt R, Brobeil A, Martin E, et al. Comparison of the confusion assessment method for the intensive care unit (CAM-ICU) with the Intensive Care Delirium Screening Checklist (ICDSC) for delirium in critical care patients gives high agreement rate(s). *Intensive Care Med* 2008; 34:431-6.
186. Spronk PE, Riekerk B, Hofhuis J, Rommes JH. Occurrence of delirium is severely underestimated in the ICU during daily care. *Intensive Care Med* 2009; 35:1276-80.
187. Ranhoff AH, Rozzini R, Sabatini T, Cassinadri A, Boffelli S, Trabucchi M. Delirium in sub-intensive care unit for the elderly: occurrence and risk factors. *Aging Clin Exp Res* 2006; 18:440-5.
188. Serafim RB, Dutra MF, Saddy F, Tura B, deCastro JE, Villarinho LC, et al. Delirium in postoperative nonventilated intensive care patients: risk factors and outcomes. *Ann Intensive Care* 2012; 2:51.
189. Sharma A, Malhotra S, Grover S, Jindal SK. Incidence, prevalence, risk factor and outcome of delirium in intensive care unit: study from India. *Gen Hosp Psychiatry* 2012; 34:639-46.
190. Tsuruta R, Oda Y, Shintani A, Nunomiya S, Hashimoto S, Nakagawa T, et al. Delirium and coma evaluated in mechanically ventilated patients in the intensive care unit in Japan: a multi-institutional prospective observational study. *J Crit Care* 2014; 29:472.e1-5.

191. Aldemir M, Ozen S, Kara IH, Sir A, Bac B. Predisposing factors for delirium in the surgical intensive care unit. *Crit Care* 2001; 5:265-70.
192. Angles EM, Robinson TN, Biffi WL, Johanson J, Moss M, Tran ZV, et al. Risk factors for delirium after major trauma. *Am J Surg* 2008; 196:864-70.
193. Van den Boogaard M, Kox M, Quinn KL, van Achterberg T, van der Hoeven JG, Schoonhoven L, et al. Biomarkers associated with delirium in critically ill patients and their relation with long-term subjective cognitive dysfunction; indications for different pathways governing delirium in inflamed and noninflamed patients. *Crit Care* 2011; 15:R297.
194. Yamaguchi T, Tsukioka E, Kishi Y. Outcomes after delirium in a Japanese intensive care unit. *Gen Hosp Psychiatry* 2014; 36:634-6.
195. Wolters AE, van Dijk D, Pasma W, Cremer OL, Looije MF, de Lange DW, et al. Long-term outcome of delirium during intensive care unit stay in survivors of critical illness: a prospective cohort study. *Crit Care* 2014; 18:R125.
196. Sieber FE, Zakriya KJ, Gottschalk A, Blute MR, Lee HB, Rosenberg PB, et al. Sedation depth during spinal anesthesia and the development of postoperative delirium in elderly patients undergoing hip fracture repair. *Mayo Clin Proc* 2010; 85:18-26.
197. Riker RR, Shehabi Y, Bokesch PM, Ceraso D, Wisemandle W, Koura F, et al. Dexmedetomidine vs midazolam for sedation of critically ill patients: a randomized trial. *JAMA* 2009; 301:489-99.
198. 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; 298:2644-53.
199. Fraser GL, Devlin JW, Worby CP, Alhazzani W, Barr J, Dasta JF, et al. Benzodiazepine versus nonbenzodiazepine-based sedation for mechanically ventilated critically ill adults: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Crit Care Med* 2013; 41:S30-8.
200. 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; 41:800-9.

201. Schweickert WD, Pohlman MC, Pohlman AS, Niggos C, Pawlik AJ, Esbrook CL, et al. Early physical and occupational therapy in mechanically ventilated, critically ill patients: a randomized controlled trial. *Lancet* 2009; 373:1874-82.
202. Wang W, Li HL, Wang DX, Zhu X, Li SL, Jao GQ, et al. Haloperidol prophylaxis decreases delirium incidence in elderly patients after noncardiac surgery: a randomized controlled trial. *Crit Care Med* 2012; 40:731-9.
203. Devlin JW, Roberts RJ, Fong JJ, Skrobik Y, Riker RR, Hill NS, et al. Efficacy and safety of quetiapine in critically ill patients with delirium: a prospective, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Crit Care Med* 2010; 38:419-27.
204. Kalisvaart KJ, de Jonghe JF, Bogaards MJ, Vreeswijk R, Egberts TC, Burger BJ, et al. Haloperidol prophylaxis for elderly hip-surgery patients at risk for delirium: a randomized placebo-controlled study. *J Am Geriatr Soc* 2005; 53:1658-66.
205. Inouye SK, Bogardus ST Jr, Carpentier PA, Leo-Summers L, Acampora D, Holford TR, et al. A multicomponent intervention to prevent delirium in hospitalized older patients. *N Engl J Med* 1999; 340:669-76.
206. Reston JT, Schoelles KM. In-facility delirium prevention programs as a patient safety strategy: a systematic review. *Ann Intern Med* 2013; 158:375-80.
207. Vasilevki EE, Morandi A, Boehm L, Pandharipande PP, Girard TD, Jackson JC, et al. Delirium and sedation recognition using validated instruments: reliability of bed side intensive care unit nursing assessments from 2007 to 2010. *J Am Geriatr Soc* 2011; 59(2): S249-55.
208. Gaspardo P, Peressoni L, Comisso I, Mistraletti G, Ely EW, Morandi A. Delirium among critically ill adults: Evaluation of the psychometric properties of the Italian Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit. *Intensive Crit Care Nurs* 2014; 30:283-291.
209. Koga Y, Tsuruta R, Murata H, Matsuo K, Ito T, Ely EW, et al. Reliability and validity assessment of the Japanese version of the Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM ICU). *Intensive Crit Care Nurs* 2014. <http://dx.doi.org/10.1016/j.iccn.2014.10.002>.

210. Pipanmekaporn T, Wongpakaran N, Mueankwan S, Dendumrongkul P, Chittawatanarat K, Khongpheng N, et al. Validity and reliability of the Thai version of the Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU). *Clinical Interventions in Aging* 2014; 9:879-885.
211. Han JH, Wilson A, Graves AJ, Shintani A, Schnelle JF, Dittus RS, et al. Validation of the Confusion Method for the Intensive Care Unit in Older Emergency Department Patients. *Acad Emerg Med* 2014; 21(2):180-187.
212. Toro AC, Escobar LM, Franco JG, Diaz-Gomez JL, Munoz JF, Molina F, et al. Version en español del método para la evaluación de la confusión en cuidados intensivos, estudio piloto de validación. *Med Intensiva* 2010; 34(1):14-21.
213. Heo EY, Lee BJ, Hahm BJ, Song EH, Lee HA, Yoo CG, et al. Translation and validation of the Korean confusion assessment method for the intensive care unit. *BMC Psychiatry* 2011; 11:94.
214. Adamis D, Dimitriou C, Anifantaki S, Zachariadis A, Astrinaki I, Alegakis A, et al. Validation of the Greek version of confusion assessment method for the intensive care unit (CAM-ICU). *Intensive Crit Care Nurs* 2012; doi:10.1016/j.iccn.2012.02.003.
215. Sessler CN, Grap MJ, Brophy GM. Multidisciplinary management of sedation and analgesia in critical care. *Semin Respir Crit Care Med* 2001; 22:211-225
216. Nassar JPA, Neto PCR, de Figueiredo BW, Park M. Validity, reliability and applicability of Portuguese versions of sedation- agitation scales among critically ill patients. *Sao Paulo Med J* 2008; 126(4):215-9.
217. Ely EW, Truman B, Shintani A, Thomason JWW, Wheeler AP, Gordon S, et al. Monitoring Sedation Status Over Time in ICU Patients: Reliability and Validity of the Richmond Agitation- Sedation Scale (RASS). *JAMA* 2003; 289(22):2983-2991.
218. Grover S, Ghormode D, Ghosh A, Avsthi A, Chakrabati S, Mattoo SK, et al. Risk factors for delirium and inpatient mortality with delirium. *Journal of Postgraduate Medicine* 2013; 59(4):263-270.



219. Mariz J, Santos CN, Afonso H, Rodrigues P, Faria A, et al. Risk and clinical-outcome indicators of delirium in an emergency department intermediate care unit(EDIMCU): an observational prospective study. *BMC Emergency Medicine* 2013; 13:2.
220. Siddiqi N, House OA, Holmes DJ. Occurrence and outcome of delirium in medical in-patients: a systematic literature review. *Age and Ageing* 2006; 35:350-364.
221. Hamilton B. *Goldfrank's Toxicologic Emergencies*. 7th ed. New York, NY: McGraw – Hill, 2002.
222. Hasin DS, Stinson FS, Ogburn E, Grant BF. Prevalence correlates, disability and comorbidity of DSM – IV alcohol abuse and dependence in the United States: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *Arch Gen Psychiatry*. 2007; 64:830-42.
223. Cushman P Jr. Delirium tremens. Update on an old disorder. *Postgrad. Med* 1987; 82:117-22.
224. Dittmar G. Alcohol delirium – pathogenesis and therapy. *Med Klin*. 1991; 86:607-12.
225. Khan A, Levy P, DeHorn S, Miller W, Compton S. Predictors of Mortality in Patients with Delirium Tremens. *Academic Emergency Medicine* 2008; 15:788-790.
226. Weinrebe W, Johannsdottir E, Karaman M, Füsgen I. What does delirium cost? *J Gerontol Geriatr* 2015; doi 10.1007/s00391-015-0871-6.
227. Leslie DL, Inouye SK. The Importance of Delirium: Economic and Societal Costs. *J Am Geriatr Soc* 2011; 59(2):S241-S243.
228. Hintze, J. (2011). *PASS 11*. NCSS, LLC. Kaysville, Utah, USA.
229. Calle A, Marquez AM, Arellano M, Perez ML, Pi-Figueras M, et al. Geriatric Assessment and Prognostic Factors of Mortality in Very Elderly Patients With Community-Acquired Pneumonia. *Arch Bronconeumol*. 2014; 50(10): 429-434.
230. Wild D, Grove A, Martin M, Eremenco S, McElroy S, Verjee-Lorenz A, Erikson P. ISPOR Task Force for Translation and Cultural Adaptation. Principles of Good Practice for the Translation and Cultural Adaptation Process for Patient-Reported Outcomes (PRO)

Measures: report of the ISPOR Task Force for Translation and Cultural Adaptation. *Value Health* 2005; 8(2): 94-104.

231. Eeles PME, Hubbard ER, White VS, O' Mahony SM, Savva MG, et al. Hospital use, institutionalisation and mortality associated with delirium. *Age and Ageing* 2010; 39:470-475.

232. Stahl SM. *Stahl's Essential Psychopharmacology* 4th ed. Cambridge University Press, New York, 2013.

233. Turusheva A, Frolova E, Korystina E, Zelenukha D, Tadjibaev P, Gurina N, et al. Association between anemia, physical performance, dependency, and mortality in older adults in the north-west region of Russia. *The Journal of Aging Research and Clinical Practice* 2015; 4(1):34-43.

234. Vochteloo AJH, Borger van der Burg BLS, Mertens BJA, Niggebrugge AHP, de Vries MR, Tuinebreier WE, et al. Outcome in hip fracture patients related to anemia at admission and allogeneic blood transfusion: an analysis of 1262 surgically treated patients. *BMC Musculoskeletal Disorders* 2011; 12:262.

235. Maccio A, Madeddu C. Review Article Management of Anemia of Inflammation in the Elderly 2012; 2012:1-20.

236. Denny SD, Kuchibhatla MN, Cohen HJ. Impact of anemia on mortality, cognition and function in community-dwelling elderly. *Am J Med* 2006; 119:327-334.

237. Halm EA, Wang JJ, Boockvar K, Penrod J, Silberzweig SB, Magaziner J, et al. The Effect of Perioperative Anemia on Clinical and Functional Outcomes in Patients With Hip Fracture. *J Orthop Trauma* 2004; 18(6):369-374.

238. Kwizera A, Nakibuuka J, Ssemogerere L, Sendikadiwa C, Obua D, Kizito S, et al. Incidence and Risk Factors for Delirium among Mechanically Ventilated Patients in an African Intensive Care Setting: An Observational Multicenter Study. *Critical Care Research and Practice* 2015; doi:10.1155/2015/49178.

239. Jayaraman S, Mabweijano JR, Lipnick MS, Caldwell N, Miyamoto J, Wangoda R, et al. Current patterns of prehospital trauma care in Kampala, Uganda and the feasibility of a lay-first-responder training program. *World Journal of Surgery* 2009; 33(12):2512-2521.

240. Wilson MG. Dehydration. In: Pathy MSJ, Sinclair AJ, Morley JE, et al. Principles and Practice of Geriatric Medicine 4th ed. John Wiley & Sons Ltd 2006.
241. Faes MC, Spigt MG, Olde Rikkert MGM. Dehydration in geriatrics. In press, Geriatrics and Aging 2007.
242. Wilson MM, Morley JE. Impaired cognitive function and mental performance in mild dehydration. *Eur J Clin Nutr* 2003; 57:S24-9.
243. Schols JMGA, De Groot CPGM, Van der Cammen TJM, Olde Rikkert MGM. Preventing and Treating Dehydration in the Elderly during Periods of Illness and Warm Weather. *The Journal of Nutrition, Health and Aging* 2009. 13(2):150-7.
244. Lee JW. Fluid and Electrolyte Disturbances in Critically Ill Patients. *Electrolyte Blood Press* 2010; 8:72-81.
245. Funk GC, Lindner G, Druml W, Metnitz B, Schwarz C, Bauer P, et al. Incidence and prognosis of dysnatremias present on ICU admission. *Intensive Care Med* 2010. 36:304-311.
246. Buckley MS, Leblanc JM, Cawley MJ. Electrolyte disturbances associated with commonly prescribed medications in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2010. 38(6):S253-264.
247. Grover S, Lahariya S, Bagga S, Sharma A. Incidence, prevalence and risk factors for delirium in elderly admitted to a coronary care unit. *Journal of Geriatric Mental Health* 2014; 1(1):45-53.
248. Wass S, Webster PJ, Nair BR. Delirium in the Elderly. A Review. *Oman Medical Journal* 2008; 23(3):150-157.
249. Lagoo-Deenadayalan SA, Newell MA, Pofahl WE. Common Perioperative Complications in Older Patients. In: Rosenthal RA, et al (eds). Principles and Practice of Geriatric Surgery. Springer Science – Business Media 2011.
250. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004; 351:1296-1305.

251. Cheung CM, Ponnusamy A, Anderton JG. Management of acute renal failure in the elderly patient: a clinician's guide. *Drugs Aging* 2008; 25:455-476.
252. Adunsky A, Mizrahi EH, Kaplan A, Purits E, Waitzman A, Arad M. Elevated blood urea, independent of glomerular filtration rate (GFR), confers increased risk of adverse functional outcome in elderly hip fracture patients. *Archives of Gerontology and Geriatrics* 2011; 53:174-178.
253. Varelas PN, Graffagnino C. Metabolic Encephalopathies and Delirium. *Neurocritical Society Practice Update*, Wayne State University Detroit, MI 2013.
254. Houlden R, Capes S, Clement M, Miller D. In-hospital Management of Diabetes. *Canadian Journal of Diabetes* 2013. doi:10.1016/j.jcjd.2013.01.024
255. King JT, Goulet JL, Perkal MF, Rosenthal RA. Glycemic control and infections in patients with diabetes undergoing noncardiac surgery. *Ann Surg* 2011; 253:158-165.
256. Frisch A, Chandra P, Smiley D, Peng L, Rizzo M, Gatcliffe C, et al. Prevalance and clinical outcome of hyperglycemia in the perioperative period in noncardiac surgery. *Diabetes Care* 2010; 33:1783-1788.
257. McConnell YJ, Johnson PM. Surgical site infections following colorectal surgery in patients with diabetes: association with postoperative hyperglycemia. *J Gastrointest Surg* 2009; 13:508-515.
258. McCowen KC, Maltotra A, Bistran BR. Stress-induced hyperglycemia. *Crit Care Clin* 2001; 17:107-124.
259. Jackson RS, Amdur RL, White JC, Macsata RA. Hyperglycemia Is Associated with Increased Risk of Morbidity and Mortality after Colectomy for Cancer. *J Am Coll Surg* 2012; 214(1):68-80.
260. Shah N, Amanullah, Afridi MH, Jamal S, Marwat MA. Prevalance, risk factors and outcomes of hypoglycemia in elderly diabetic patients. *J Postgrad Med Inst* 2012; 26(3):272-6.
261. Moen MF, Zhan M, Hsu VD, Walker LD, Einhorn LM, Seliger SL, et al. Frequency of hypoglycemia and its significance in chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4:1121-7.

262. Jagoda A, Okuda H. In: Adams JG, et al. *Emergency Medicine: Clinical Essentials*. Elsevier Inc 2013.
263. Dusemund F, Chronis J, Baty F, Albrich CY, Brutsche HM. The outcome of community-acquired pneumonia in patients with chronic lung disease. *Swiss Med Wkly* 2014; 144: w14013.
264. Marrie JT. Community-Acquired Pneumonia in the Elderly. *Clinical Infectious Diseases* 2000; 31:1066-78.
265. Ewig S, Kleinfeld T, Bauer T, Seifert K, Schafer H, Goke N. Comparative validation of prognostic rules for community-acquired pneumonia in an elderly population. *Eur Respir J* 1999; 14:370-5.
266. Riquelme R, Torres A, el-Ebiary M, Mensa J, Estruch R, Ruiz M, et al. Community-acquired pneumonia in the elderly. Clinical and nutritional aspects. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156:1908-14.
267. Mendoza Ruiz de Zuazu H, Tiberio Lopez G, Aizpuru Barandiaran F, Vinez Irujo O, Andreiz Lopez M. Pneumonia in the elderly. Factors related with the mortality during the episode and after the discharge. *Med Clin* 2004; 123:332-6.
268. Lobo AMS, Lobo MRF, Peres Bota D, Lopez – Ferreira F, Soliman MH, Melot C, et al. C-Reactive Protein Levels Correlate With Mortality and Organ Failure in Critically Ill Patients. *Chest* 2003; 123:2043-2049.
269. Adamis D, Treloar A, Darwiche F, Gregson N, McDonald DJA, Martin FC. Association of delirium with in-hospital and in 6-month mortality in elderly medical inpatients. *Age and Ageing* 2007; 36:644-649.
270. Reny JL, Vuagnat A, Ract C. Diagnosis and follow-up of infections in intensive care patients: value of C-reactive protein compared with other clinical and biological variables. *Crit Care Med* 2002; 30:529-535.
271. Stenvinkel P. Inflammatory and atherosclerotic interactions in the depleted uremic patient. *Blood Purif* 2001; 19:53-61.
272. Panichi V, Migliori M, De Pietro S. C-reactive protein as a marker of chronic inflammation in uremic patients. *Blood Purif* 2000; 18:183-190.

273. McGrane S, Girard DT, Thompson LJ, Shintani KA, Woodworth A, Ely WE, et al. Procalcitonin and C-reactive protein levels at admission as predictors of duration of acute brain dysfunction in critically ill patients. *Critical Care* 2011; 15:R78.
274. Romero-Gomez M, Montagnese S, Jalan R. Hepatic encephalopathy in patients with acute decompensation of cirrhosis and acute-on-chronic liver failure. *Journal of Hepatology* 2015; 62:437-447.
275. Farley KJ, Warrillow SJ. Acute liver failure. *Anaesthesia and Intensive Care Medicine* 2015; 16(4):174-179.
276. Vizzutti F, Arena U, Laffi G, Marra F. Acute on chronic liver failure: From pathophysiology to clinical management. *Trends in Anaesthesia and Critical Care* 2013; 3:122-129.
277. Orr JG, Morgan CL, Jenkins-Jones S, Hudson M, Conway P, Radwan A, et al. Resource use associated with hepatic encephalopathy in patients with liver disease. *J Hepatol* 2014; 60:S228-S229.
278. Stepanova M, Mishra A, Venkatesan C, Younossi ZM. In-hospital mortality and economic burden associated with hepatic encephalopathy in the United States from 2005 to 2009. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; 10:1034-1041.
279. Moreau R, Jalan R, Gines P, Pavesi M, Angeli P, Cordoba J, et al. Acute-on-chronic liver failure is a distinct syndrome that develops in patients with acute decompensation of cirrhosis. *Gastroenterology* 2013; 144:1426-1437.
280. Arvaniti V, D'Amico G, Fede G, Manousou P, Tsochatzis E, Pleguezuelo M, et al. Infections in patients with cirrhosis increases mortality four-fold and should be used in determining prognosis. *Gastroenterology* 2010; 139:1246-56.
281. Gustot T, Durand F, Lebrec D, Vincent JL, Moreau R. Severe sepsis in cirrhosis. *Hepatology* 2009; 50:2022-33.
282. Trzepacz P. Update on the neuropathogenesis of delirium. *Dement Geriatr Cogn Disord* 1999; 10:330-4.
283. Bourne RS, Tahir TA, Borthwick M, Sampson EL. Drug treatment of delirium: Past, present and future. *Journal of psychosomatic research* 2008; 65:273-282.

284. Someya T, Endo T, Hara T, Yagi G, Suzuki J. A survey on the drug therapy for delirium. *Psychiatry Clin Neurosci* 2001; 55:397-401.
285. Carnes M, Howell T, Rosenberg M, Francis J, Hildebrand C, Knuppel J. Physicians vary in approaches to the clinical management of delirium. *J Am Geriatr Soc* 2003; 51:234-9.
286. Mittal D, Jimerson NA, Neely EP, Johnson WD, Kennedy RE, Torres RA, Nasrallah HA. Risperidone in the treatment of delirium: results from a prospective open-label trial. *J Clin Psychiatry* 2004; 65:662-7.
287. Han CS, Kim YK. A double-blind trial of risperidone and haloperidol for the treatment of delirium. *Psychosomatics* 2004; 45:297-301.
288. Liu CY, Juang YY, Liang HY, Lin NC, Yeh EK. Efficacy of risperidone in treating the hyperactive symptoms of delirium. *Int Clin Psychopharmacol* 2004; 19:165-8.
289. Parellada E, Baeza I, Pablo JD, Martinez G. Risperidone in the treatment of patients with delirium. *J Clin Psychiatry* 2004; 65:348-53.
290. Hu H, Deng W, Yang H, Liu Y. Olanzapine and haloperidol for senile delirium: a randomized controlled observation. *Chin J Clin Rehabil* 2006; 10:188-90.
291. Kim KS, Pae CU, Chae JH, Bahk WM, Jun T. An open pilot trial of olanzapine for delirium in the Korean population. *Psychiatry Neurol* 2003; 16:29-31.
292. Sipahimalani A, Masand PS. Olanzapine in the treatment of delirium. *Psychosomatics* 1998; 39:422-30.
293. Skrobik YK, Bergeron N, Dumont M, Gottfried SB. Olanzapine vs haloperidol: treating delirium in a critical care setting. *Intensive Care Med* 2004; 30:444-9.
294. Breitbart W, Tremblay A, Gibson C. An open trial of olanzapine for the treatment of delirium in hospitalized cancer patients. *Psychosomatics* 2002; 43:175-82.
295. Boettger S, Breitbart W. A typical antipsychotics in the management of delirium: a review of the empirical literature. *Palliat Support Care* 2005; 3:227-37.
296. Schwartz TL, Masand PS. Treatment of delirium with quetiapine. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2000; 2:10-2.

297. Kim KY, Bader GM, Kotlyar V, Gropper D. Treatment of delirium in older adults with quetiapine. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2003; 16:29-31.
298. Sasaki Y, Matsuyama T, Inoue S, sunami T, Inoue T, Denda K, Koyama T. A prospective, open-label, flexible-dose study of quetiapine in the treatment of delirium. *J Clin Psychiatry* 2003; 64:1316-21.
299. Straker DA, Shapiro PA, Muskin PR. Aripiprazole in the treatment of delirium. *Psychosomatics* 2006; 47:385-91.
300. Breitbart W, Marotta R, Platt MM, Weisman H, Derevenco M, Grau C, Corbera K, Raymond S, Lund S, Jacobson P. A double-blind trial of haloperidol, chlorpromazine and lorazepam in the treatment of delirium in hospitalized AIDS patients. *Am J Psychiatry* 1996; 153:231-7.
301. Seitz DP, Gill SS, van Zyl LT. Antipsychotics in the treatment of delirium: a systematic review. *J Clin Psychiatry* 2007; 68:11-21.
302. Lonergan E, Britton AM, Luxenberg J, Wyller T. antipsychotics for delirium. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 2:CD005594.
303. Wang PS, Schneeweiss S, Avorn J, Fischer MA, Mogun H, Solomon DH, Brookhart MA. Risk of death in elderly users of conventional vs. atypical antipsychotic medications. *N Engl J Med* 2005; 353:2335-41.
304. Anonymous. How safe are antipsychotics in dementia? *Drug Ther Bull* 2007; 45:81-5.
305. Menza MA, Murray GB, Holmes VF, Rafuls WA. Decreased extrapyramidal symptoms with intravenous halperidol. *J Clin Psychiatry* 1987; 48:278-80.
306. Anonymous. Information for healthcare professionals: haloperidol (marketed as Haldol, Haldol Decanoate and Haldol Lactate). Available from: <http://www.fda.gov/medwatch/safety/2007/safety07.htm#Haloperidol>.
307. Michaud L, Bula C, Berney A, Camus V, Voellinger R, Stiefel F, Burnand B. Delirium: guidelines for general hospitals. *J Psychosom Res* 2007; 62:371-83.



308. Kaneko T, Cai J, Ishikura T, Kobayashi M, Naka T, Kaibara N. Prophylactic consecutive administration of haloperidol can reduce the occurrence of postoperative delirium in gastrointestinal surgery. *Yonago Acta Med* 1999; 42:179-84.
309. Fukata S, Kawabata Y, Fujisiro K, Katagawa Y, Kuroiwa K, Akiyama H, et al. Haloperidol prophylaxis does not prevent postoperative delirium in elderly patients: a randomized, open-label prospective trial. *Surg Today* 2014; 44(12):2305-13.
310. Schrijver EJM, de Graaf K, de Vries OJ, Maier AB, Nanayakkara PWB. Efficacy and safety of haloperidol for in-hospital delirium prevention and treatment: a systematic review of current evidence. *Eur J Intern Med* 2015; <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejim.2015.10.012>.
311. Atalan N, Efe SM, Akgun S, Fazliogullari O, Basaran C. Morphine is a reasonable alternative to haloperidol in the treatment of postoperative hyperactive-type delirium after cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2013; 27(5):933-8.
312. Grover S, Kumar V, Chakrabarti S. Comparative efficacy study of haloperidol, olanzapine and risperidone in delirium. *J Psychosom Res* 2011; 71(4):277-81.
313. Maneeton B, Maneeton N, Srisurapanont M, Chittawatanarat K. Quetiapine versus haloperidol in the treatment of delirium: a double-blind, randomized, controlled trial. *Drug Des Devel Ther* 2013; 7:657-67.
314. Nakamura J, Uchimura N, Yamada S, Nakazawa Y. Does plasma free-3-methoxy-4-hydroxyphenyl (ethylene) glycol increase in the delirious state? A comparison of the effects of mianserin and haloperidol on delirium. *Int Clin Psychopharmacol* 1997; 12(3):147-52.
315. Tagarikis GI, Voucharas C, Tsolaki F, Daskalopoulos ME, Papaliagkas V, Parisi C, et al. Ondasetron versus haloperidol for the treatment of postcardiotomy delirium: a prospective, randomized, double-blinded study. *J Cardiothorac Surg* 2012; 7:25.
316. Gilmore ML, Wolfe DJ. Antipsychotic prophylaxis in surgical patients modestly decreases delirium incidence – but not duration – in high-incidence samples: A meta-analysis. *Gen Hosp Psychiatry* 2013; <http://dx.doi.org/10.1016/j.genhosppsych.2012.12.009>
317. Clegg A, Young JB. Which medications to avoid in people at risk of delirium: a systematic review. *Age and Ageing* 2011; 40: 23-29.

318. Foy A, O'Connell D, Henry D, Kelly J, Cocking S, Halliday J. Benzodiazepine use as a cause of cognitive impairment in elderly hospital inpatients. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 1995; 50: M99-106.
319. Gustafson Y, Berggren D, Brannstrom B, Bucht G, Norberg A, Hansson LI, et al. Acute confusional states in elderly patients treated for femoral neck fracture. *J Am Geriatr Soc* 1988; 36: 525-30.
320. Marcantonio ER, Juarez G, Goldman L, Mangione CM, Ludwig LE, Lind L, et al. The relationship of postoperative delirium with psychoactive medications. *J Am Med Assoc* 1994; 272:1518-22.
321. Pisani MA, Murphy TE, Araujo KL, Slattum P, Van Ness PH, Inouye SK. Benzodiazepine and opioid use and the duration of intensive care unit delirium in an older population. *Crit Care Med* 2009; 37:177-83.
322. Santos FS, Wahlund LO, Varli F, Velasco IT, Jonhagen ME. Incidence, clinical features and subtypes of delirium in elderly patients treated for hip fractures. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2005; 20: 231-7.
323. Schor JD, Levkoff SE, Lipsitz LA, Reilly CH, Cleary PD, Rowe JW, et al. Risk factors for delirium in hospitalized elderly. *J Am Med Assoc* 1992; 267: 827-31.
324. Mainerova B, Prasko J, Latalova K, Axmann K, Cerna M, Horacek R, et al. Alcohol withdrawal delirium – diagnosis, course and treatment. *Biom Pap* 2015; 159(1): 44-52.
325. Eyer F, Schreckenber M, Hecht D, Adorjan K, Schuster T, Felgenhauer N, et al. Carbamazepine and Valprate as Adjuncts in the Treatment of Alcohol Withdrawal Syndrome: A Retrospective Cohort Study. *Alcohol and Alcoholism* 2011; 46 (2): 177-184.
326. Muller CA, Schafer M, Schneider S, Heimann HM, Hinzpeter A, Volkmar K, et al. Efficacy and safety of levetiracetam for outpatient alcohol detoxification. *Pharmacopsychiatry* 2010; 43:184-9.
327. De Sousa A. The role of topiramate and other anticonvulsants in the treatment of alcohol dependence: a clinical review. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 2010; 9: 45-9.

328. Croissant B, Loeber S, Diehl A, Nakovics H, Wagner F, Kiefer F, et al. Oxcarbazepine in combination with Tiaprid in inpatients alcohol-withdrawal - a RCT. *Pharmacopsychiatry* 2009; 42:175-81.
329. Sher Y, Miller Cramer AC, Ament A, Lolak S, Maldonado JR. Valproic Acid as a Treatment for Hyperactive Delirium: Rationale and Literature Review. *Psychosomatics* 2015; <http://dx.doi.org/10.1016/j.psych.2015.09.008>
330. Teasdale G, Jennett B. Assessment of coma and impaired consciousness: a practical scale. *Lancet* 1974; 2:81-84.
331. Republička stručna komisija za izradu i implementaciju vodiča u kliničkoj praksi. Akutni ishemijski moždani udar, Nacionalni vodič. Medicinski fakultet Univerziteta, Beograd 2004; 1:10.
332. Gusmao-Flores D, Figueira Salluh JI, Chalhub RA, Quarantini LC. The Confusion Assessment Method for the Intensive care Unit (CAM ICU) and intensive care delirium screening check-list (ICDSC) for the diagnosis of delirium: a systematic review and meta-analysis of clinical studies. *Crit Care* 2012; 16(4): R115.
333. Ely EW. Delirium in the Intensive Care Unit. In: Vincent JL (ed). *Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine*. Springer 2005; 721-734.
334. Vasilevskis EE, Han JH, Hughes CG, Ely EW. Epidemiology and risk factors for delirium across hospital settings. *Best practise & Research Clinical Anaesthesiology* 2012; 26: 277-287.
335. Choi JG. Delirium in the intensive care unit. *Korean J Anesthesiol* 2013; 65(3): 195-202.
336. Peterson JF, Truman BL, Shintani A, Thomason JWW, Jackson JC, Ely EW. The prevalence of hypoactive, hyperactive, and mixed type delirium in medical ICU patients. *J Am Geriatr Soc* 2003; 51: S174.
337. Francis J, Martin D, Kapoor WN. A prospective study of delirium in hospitalized elderly. *JAMA* 1990; 263:1097-1101.
338. Inouye SK. The dilemma of delirium: clinical and research controversies regarding diagnosis and evaluation of delirium in hospitalized elderly medical patients. *Am J Med* 1994; 97: 278-288.

339. Kollef MH, Levy NT, Ahrens T, Schaiff R, Premtice D, Sherman G. The use of continuous IV sedation is associated with prolongation of mechanical ventilation. *Chest* 1999; 114:541-548.
340. Justic M. Does „ICU psychosis“ really exist? *Crit Care Nurse* 2000; 20: 28-37.
341. Meagher DJ, Trzepacz PT. Motoric subtypes of delirium. *Semin Clin Neuropsychiatry* 2000; 5: 75-85.
342. Webb JM, Carlton EF, Geeham DM. Delirium in the intensive care unit: Are we helping the patients? *Crit Care Nurs* 2000; 22: 47-60.
343. Crippen D. Treatment of agitation and its comorbidities in the intensive care unit. In: Hilld NS, Levy M (ed). *Ventilator Management Strategies for Critical Care*. Marcel Dekker, Inc., New York 2001; 243-284.
344. Van Rompaey B, Elseviers MM, Schuurmans MJ, Shortridge-Baggett LM, Truien S, Bossaert L. Risk factor for delirium in intensive care patients: a prospective cohort study. *Crit Care* 2009; 13: R77.
345. Inouye SK. Delirium in older persons. *N Engl J Med* 2006; 354:1157-65.
346. Ely EW, Stephens RK, Jackson JC, Thomason JW, Truman B, Gordon S, et al. Current opinions regarding the importance, diagnosis, and management of delirium in the intensive care unit: a survey of 912 health-care professionals. *Crit Care Med* 2004; 32: 106-112.
347. Paris A, Tonner PH. Dexmedetomidine in anaesthesia. *Curr Opin Anaesthesiol* 2005; 18: 412-418.
348. Huupponen E, Maksimow A, Lapinlampi P, Sarkela M, Saastamoinen A, Snapir A, et al. Electroencephalogram spindle activity during dexmedetomidine sedation and physiological sleep. *Acta Anaesthesiol Scand* 2008; 52: 289-294.
349. Guo TZ, Jiang JY, Buttermann AE, Maze M. Dexmedetomidine injection into the locus ceruleus produces antinociception. *Anesthesiology* 1996; 84: 873-881.
350. Iirola T, Aantaa R, Laitio R, Kentala E, Lahtinen M, Wighton A, et al. Pharmacokinetics of prolonged infusion of high-dose dexmedetomidine in critically ill patients. *Crit Care* 2011; 15: R257.

351. Morsch R, Ferri M, Vasconcelos C, Neto AC, Akamine N, Machado FS. Dexmedetomidine as a sedative agent for more than 24 hours in actually ill patients. *Crit Care* 2005; 9: P111.
352. Pasin L, Landoni G, Nardelli P, Belletti A, Di Prima AL, Taddeo D, et al. Dexmedetomidine reduces the risk of delirium, agitation and confusion in critically ill patients: A Meta-analysis of Randomised Controlled Trials. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia* 2014; 28(6): 1459-1466.
353. Lin YY, He B, Chen J, Wang ZN. Can dexmedetomidine be a safe and efficacious sedative agent in post-cardiac surgery patients? A meta-analysis. *Critical Care* 2012; 16: R169.
354. Jakob SM, Roukonen E, Grounds RM, Sarapohja T, Garratt C, Pocock SJ, et al. Dexmedetomidine for Long-Term Sedation I. Dexmedetomidine vs midazolam or propofol for sedation during prolonged mechanical ventilation: Two randomized controlled trials. *JAMA* 2012; 307: 1151-1160.
355. Corbett SM, Rebuck JA, Greene CM, Callas PW, Neale BW, Healey MA, et al. Dexmedetomidine does not improve patient satisfaction when compared with propofol during mechanical ventilation. *Crit Care Med* 2005; 33: 940-945.
356. Senoglu N, Oksuz H, Dogan Z, Yildiz H, Demirkiran H, Ekerbicer H. Sedation during non-invasive mechanical ventilation with dexmedetomidine or midazolam: A randomized, double-blind, prospective study. *Curr Ther Res Clin Exp* 2010; 71: 141-153.
357. Van LJ, Huang QQ, Yue JX, Lin L, Li SH. Comparison of sedative effect of dexmedetomidine and midazolam for post-operative patients undergoing mechanical ventilation in surgical intensive care unit. *Zhongguo Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue* 2011; 23: 543-546.
358. Shebabi Y, Grant P, Wolfenden H, Hammond N, Bass F, Campbell M, et al. Prevalence of delirium with dexmedetomidine compared with morphine based therapy after cardiac surgery: A randomized controlled trial (DEXmedetomidine COMPared to Morphine – DEXCOM Study). *Anesthesiology* 2009; 111: 1075-1084.
359. Shebabi Y, Bellomo R, Reade MC, Bailey M, Bass F, Howe B, et al. Sedation Practice in Intensive Care Evaluation Study I, Australian, New Zealand Intensive Care Society

Clinical Trials G. Early goal-directed sedation versus standard sedation in mechanically ventilated critically ill patients: A pilot study. *Crit Care Med* 2013; 41: 1983-1991.

360. Roukonen E, Parviainen I, Jakob SM, Nunes S, Kaukonen M, Shepherd ST, et al. Dexmedetomidine for Continuous Sedation I. Dexmedetomidine versus propofol/midazolam for long-term sedation during mechanical ventilation. *Intensive Care Med* 2009; 35: 282-290.

361. Martin E, Ramsay G, Mantz J, Sum-Ping ST. The role of the alpha2-adrenoceptor agonist dexmedetomidine in postsurgical sedation in the intensive care unit. *J Intensive Care Med* 2003; 18: 29-41.

362. Inouye SK, Westendorp GJR, Saczynski SJ. Delirium in elderly people. Published online 2013 [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60688-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60688-1)

363. Leslie DL, Marcantonio ER, Zhang Y, Leo-Summers L, Inouye KS. One-year health care costs associated with delirium in the elderly population. *Arch Intern Med* 2008; 168:27-32.

364. WHO Regional Office for Europe. European hospital morbidity database. Copenhagen: World Health Organization, 2012.

365. Organization for Economic Co-operation and Development. OECD health data 2012. Paris: Organization for Economic Co-operation and Development, 2012.