

Pregledni prispevek/Review article

OBRAVNAVA BOLNIKA Z DELIRIJEM

MANAGEMENT OF DELIRIUM

*Helena Korošec Jagodič,¹ Klemen Jagodič,² Peter Pregelj³*¹ Psihiatrična bolnišnica Vojnik, Celjska cesta 37, Vojnik² Oddelek za urologijo, Splošna bolnišnica Celje, Oblakova ulica 5, Celje³ Psihiatrična Klinika Ljubljana, Studenec 58, Ljubljana**Izvleček**

Izhodišča

Delirij je stanje skaljene zavesti in izrazitih motenj spoznavnih sposobnosti ter je pogost vzrok nemirnega vedenja pri bolnikih z različnimi telesnimi boleznimi in duševnimi motnjami. Posebno so ogroženi starejši, bolniki po operativnih posegih, kritično bolni na intenzivnih oddelkih ter bolniki z napredovalimi oblikami onkoloških bolezni. Na psihiatričnih intenzivnih enotah se pogosteje zdravijo bolniki z delirijem, ki nastane kot posledica odtegnitve od alkohola ali sedativov.

Delirij pomembno zvišuje obolevnost in umrljivost bolnikov, kljub temu pa še vedno ostaja pogosto neprepoznan in nezdravljen.

Zaključki

Pri obravnavi bolnikov je pomembno izvajati vse nefarmakološke in ostale podporne ukrepe za preprečevanje nastanka delirija. Potrebno je prepoznati delirij, ko ta nastane, in prepoznati vzroke za nastanek ter jih ustrezno odpraviti. Mogoče je tudi simptomatsko zdravljenje delirija z antipsihotiki, ki so primerni za zdravljenje tako hiperaktivne kot hipoaktivne oblike delirija. Raziskave so pokazale, da je učinek atipičnih in klasičnih antipsihotikov primerljiv, le da imajo atipični manj ekstrapiramidnih neželenih učinkov. Raziskave kažejo na učinkovitost benzodiazepinov predvsem pri zdravljenju delirija zaradi odtegnitve od alkohola ali benzodiazepinov ter kot dodatek k antipsihotikom, ko so le-ti neučinkoviti ali povzročajo neželene učinke.

Ključne besede *zmedenost; acetilholin; dopamin; antipsihotiki; benzodiazepini***Abstract**

Background

Delirium is defined as an impairment of consciousness and cognitive functions and is a common cause of disturbed behaviour in many patients with different somatic diseases and mental disorders. Most at risk are elderly, postoperative patients, critically ill patients and those with cancer in advanced stages. In psychiatric intensive care units patients with alcohol and sedative withdrawal related delirium are more often treated.

Although delirium is a negative prognostic indicator leading to higher morbidity and mortality of patients, it often goes undetected and poorly managed.

Conclusions

Most recommendations for management of delirium are based on the nonpharmacological supportive care and prevention of delirium. It is also necessary to identify and treat the underlying causes. Antipsychotics are the mainstay of symptomatic pharmacological treatment and have been shown to be effective in treating symptoms of both hyperactive and hypoactive delirium. Although efficacy rates between typical and atypical antipsychotic agents are similar, the later are associated with fewer extrapyramidal side effects. Benzodiazepines are usually preferred for withdrawal delirium or as an alternative or adjuvant to antipsychotics when these are ineffective or cause unacceptable side effects.

Key words *confusion; acetylcholine; dopamine; antipsychotics; benzodiazepines***Avtor za dopisovanje / Corresponding author:**

doc. dr. Peter Pregelj, dr. med. spec. psih., Psihiatrična klinika Ljubljana, Studenec 58, Ljubljana,
e-mail: peter.pregelj@psih-klinika.si

Uvod

Delirij je pogost vzrok psihomotornega nemira pri bolnikih z različnimi telesnimi boleznimi in duševnimi motnjami. Z izrazom delirij opisujemo skupek različnih psihopatoloških pojavov, ki se sočasno pojavljajo pri bolniku. Gre torej za sindrom, katerega vzroki so različni. V starejši literaturi se nedosledno uporabljajo različni izrazi, kot so npr. akutno zmedeno stanje, akutni možganski psihosindrom, encefalopatija ali akutna organska reakcija, ki se uporabljajo za opisovanje delirantnega stanja bolnika. Glede na številne vzroke delirija in sopojavljanje s telesnimi boleznimi nekatere raziskave poročajo, da ostaja neprepoznanih kar 66 % delirijev.¹ Prepoznavanje delirija in ugotavljanje vzroka sta pomembna dejavnika pri obravnavi bolnikov, saj neustrezna obravnava poveča verjetnost zapletov in umrljivost bolnikov z delirijem. Glede na izraženo bolnikovo vedenje ločimo več podtipov delirija; od tistih, pri kateri je telesna dejavnost bolnika povečana, do drugih, pri kateri take dejavnosti niso opazili. Ne-dejavnost pri hipoaktivni obliki delirija lahko pripelje do nastanka zapletov, kot je pljučnica; nasprotno pa na primer tavanje pri hiperaktivni obliki utegne povečati verjetnost padcev in posledičnih poškodb.¹⁻³ Raziskave so pokazale, da se bolniki delirantnega obdobja spominjajo kar v 80 %. Vzrok za posebno neprijetne spomine so predvsem zaznavne motnje in blodnje med trajanjem delirija.⁴

Klinična slika

Delirij se pri večini bolnikov razvije v času nekaj ur ali dni. Tipično se izraženost simptomov spreminja s časom. Težave so izrazitejše preko noči.⁵

V ospredju gre za motnje spoznavnih sposobnosti, ki prizadenejo spomin, orientacijo, pozornost in govor. Predvsem je prizadet delovni spomin, kar vodi v časovno in krajevno neorientiranost. Značilno je tudi zmanjšana sposobnost usmerjanja, osredotočenja, vzdrževanja in spreminjanja pozornosti.⁶ Govor je sprva pri nekaterih bolnikih upočasnen, pri drugih pospešen, v polno razviti klinični sliki pa inkoheren in dezorganiziran.^{1,5}

Za klinično sliko so značilne kvalitativne motnje zavesti. Motena je budnost in zavedanje okolice. Po drugi strani pa so nekateri bolniki preobčutljivi za različne dražljaje iz okolice in nesposobni razlikovati med pomembnimi in nepomembnimi dražljaji.^{5,7}

Pri deliriju imajo številni bolniki tudi motnje motorike, ki so pri nekaterih hipoaktivne, pri drugih pa hiperaktivne oblike. Glede na motnjo zavesti in pridruženo psihomotorno vedenjsko simptomatiko je mogoče delirije deliti v 4 različne podtipe: hipoaktivna oblika s psihomotorno upočasnitvijo, hiperaktivna oblika s čezmerno psihomotorno aktivnostjo, mešana oblika z motorno hipo- in hiperaktivnostjo in delirij brez psihomotorne vedenjske simptomatike.⁸ Klinično tako lahko prepoznamo agitiranega bolnika, ki v nočnem času brezciljno hodi, ali pa somnolentnega bolnika, ki leži v postelji. Med ostale vedenjske motnje delirija štejemo tudi brezciljno (tipanje, pobiranje) in stereotipno vedenje ter zapolitveni nemir.⁵

Psihotorična simptomatika je prisotna pri polovici bolnikov z delirijem, pogosteje se pojavlja pri hiperaktivni obliki, mogoča pa je tudi pri hipoaktivni obliki delirija.⁶ Pogoste so motnje zaznav, kamor spadajo iluzije in halucinacije. Pri nekaterih bolnikih pa se pojavljajo tudi občutki depersonalizacije ali derealizacije. Značilne za delirij so predvsem vidne halucinacije, od bliskov pa vse do scenskih halucinacij.⁷ Blodnje so po večini bežne, preganjalne vsebine in povezane z motnjami v orientaciji. Take blodnje so možen vzrok za napadalno vedenje.¹

Pri bolniku z delirijem se značilno poruši ritem spanja in budnosti z obdobji čezmerne zaspanosti čez dan in nespečnosti preko noči. Sanje so pogosto intenzivne, pri nekaterih bolnikih grozečih vsebin, in občasno prehajajo v obdobje budnosti kot halucinacije.^{1,5,7}

Pri bolnikih z delirijem je mogoče opazovati spremembe čustvovanja od depresivnosti do maničnosti. Pogosti so tudi občutki tesnobnosti, prestrašenosti, ki se pri nekaterih bolnikih stopnjujejo vse do grozavosti ob doživljanju psihotorične simptomatike.^{1,5,7}

Pri deliriju, ki nastane kot posledica odtegnitve od sedativov, hipnotikov ali alkohola, se pojavljajo tudi izrazite motnje v delovanju vegetativnega živčevja, kot so: tahikardija, hipertenzija, povišana telesna temperatura, čezmerno znojenje, tremor ter piloerekcija.⁸

Prevalenca

Večina raziskav je zbirala podatke o bolnikih zdravljenih bolnišnično na internističnih oddelkih, kjer je prevalenca delirija znašala 25 %. Posebno so ogroženi starejši bolniki (10–40 %), bolniki po operaciji, hospitalizirani bolniki z AIDS-om (30–40 %), hospitalizirani bolniki z rakom (25 %) in terminalno bolni (80 %).¹ V intenzivnih enotah pri kritično bolnih znaša prevalenca delirija od 20–80 %.⁹

Patofiziologija

Kot možne mehanizme nastanka delirija navajajo motnje v ravnovesju živčnih prenašalcev, ki so soudeleženi pri uravnavanju spoznavnih sposobnosti, vedenja in čustvovanja. Ugotavljajo znižano aktivnost živčnega sistema s prenašalcem acetilholinom¹⁰ in zvišano dejavnost sistema z živčnim prenašalcem dopaminom. Sistema sta povezana, saj je znano, da povečana aktivnost dopaminergičnega sistema utegne privedi v zmanjšano dejavnost holinergičnega sistema. Pri bolnikih z delirijem ugotavljajo tudi porušeno ravnotežje v živčnih sistemih z drugimi živčnimi prenašalci, kot so glutamin, GABA in serotonin.^{11,12}

Raziskave tudi nakazujejo, da bi strukturne možganske poškodbe lahko vplivale na ranljivost možganov za razvoj delirija. Tako so slikovne preiskave osrednjega živčevja (CT, MRI) povečini pri bolnikih z delirijem pokazale atrofijo možganske skorje, povečanje možganskih ventriklov ter poškodbo bele možganovine. Raziskave možganskega krvnega pretoka pa nakazujejo, da je pri deliriju moten pretok skozi nekatere predele možganov.¹³

Etiologija

Delirij nastane zaradi različnih sprožilnih vzrokov oz. precipitirajočih dejavnikov (Tab. 1). Nekateri vzroki delirija že sami po sebi ogrožajo življenje, zato obravnavamo delirij kot nujno stanje. Pogosto gre za več različnih dejavnikov hkrati, pogosto pa vzroka za delirij tudi ni mogoče opredeliti. Najpogostejša posamezna vzroka sta zdravila (kar v 40 %) in okužbe.^{1, 3, 5, 7, 8} Veliko različnih zdravil pri ranljivejših osebah utegne povzročiti delirij, predvsem tistih z antiholinergičnim delovanjem ter sedirajočih zdravil, kot so benzodiazepini in narkotični analgetiki (Tab. 2).^{7, 12} Pri bolnišnično zdravljenih bolnikih je pogost tudi delirij, ki nastane zaradi odtegnitve od alkohola (delirium tremens) ali odtegnitve od sedativov in hipnotikov.^{1, 3, 5, 7, 8}

Tab. 1. Vzroki za nastanek delirija oz. precipitirajoči dejavniki.^{1, 3, 5, 7, 8}

Table 1. Causes of delirium or precipitating factors.^{1, 3, 5, 7, 8}

Zdravila, posebno tista z antiholinergičnimi učinki Drugs, especially with anticholinergic activity
Odtegnitev od alkohola, barbituratov, sedativov Withdrawal from alcohol, barbiturates, sedatives
Metabolni vzroki: hipoksija in respiratorna insuficienca, hipoglikemija, jetrna ali ledvična insuficienca Metabolic causes: hypoxia and respiratory insufficiency, hypoglycaemia, hepatic or renal insufficiency
Endokrine motnje: hipo- ali hiperfunkcija ščitnice in nadledvične žleze Endocrine disorders: thyroid or adrenal hypofunction or hyperfunction
Motnje v ravnovesju tekočin in elektrolitov: dehidracija, motnje v ravnotežju natrija, kalija, kalcija, magnezija Disorders of fluid and electrolyte balance: dehydration, abnormalities in sodium, potassium, calcium, magnesium
Pomanjkanje vitaminov: tiamina (B1), kobalamina (B12), niacina (B6) Nutritional deficiencies: thiamin (B1), cobalamin (B12), niacin (B6)
Infekcije: sepsa, vnetja osrednjega živčnega sistema (meningitis, encefalitis), vnetja sečil Infections: sepsis, central nervous system infections (meningitis, encephalitis), urinary tract infections
Poškodbe glave Head trauma
Epilepsija (iktalno, interiktalno ali postiktalno) Epilepsy (ictal, interictal or, postictal)
Neoplastične bolezni Neoplastic diseases
Možgansko žilne bolezni: TIA (tranzitorna ishemična ataka), migrena, možganska kap Cerebrovascular disorders: TIA (transient ischaemic attack), migraine, infarction
Srčno-žilne bolezni: miokardni infarkt, srčno popuščanje Cardiovascular disorders: myocardial infarction, cardiac failure
Ostali redki vzroki: porfirija, karcinoidni sindrom Other rare causes: porphyria, carcinoid syndrome

Pomembno je tudi upoštevati dejavnike, ki zvišujejo tveganje za nastanek delirija (Tab. 3). Te dejavnike imenujemo tudi predisponirajoči dejavniki. Sem spadajo: višja starost, spremljajoče bolezni, demenca in dejavniki okolja, kot so motnje vida ali sluha, socialna osamitev, senzorna deprivacija ali pa že sama sprememba okolja.^{1, 7}

Tab. 2. Zdravila, ki lahko povzročijo delirij.^{7, 12}

Table 2. Drugs that may cause delirium.^{7, 12}

Zdravila z antiholinergičnim delovanjem Drugs with high anticholinergic activity	Druga zdravila, ki povzročajo delirij Other drugs associated with delirium
H2-blokatorji: cimetidin, ranitidin H2-blockers: cimetidine, ranitidine	Benzodiazepini Benzodiazepines
Kortikosteroidi: prednison Corticosteroids: prednisolone	Narkotiki Narcotics
Teofilin Theophylline	Antiparkinsoniki: L-dopa, dopaminski agonisti Antiparkinsonian agents: L-dopa, dopamine agonists
Triciklični antidepresivi (amitriptilin) Tricyclic antidepressants (amitriptyline)	Nesteroidna protivnetna zdravila Non-steroidal anti-inflammatory drugs
Antiarritmiki: disopiramid Antiarrhythmic drugs: disopyramide	Beta blokatorji: propranolol Beta-blockers: propranolol
Digoksin Digoxin	Odvajala Laxatives
Nifedipin Nifedipine	Antibiotiki: fluorokinoloni Antibiotics: fluoroquinolones
Antipsihotiki Antipsychotics	Litij Lithium
Frusemid Frusemide	Serotoninergična zdravila: paroksetin Serotonergic drugs: paroxetine
Starejši antihistaminiki: difenhidramin Older antihistamines: diphenhydramine	Ketamin Ketamine
Izisorbid dinitrat Isosorbide dinitrate	Inhalacijski anestetiki Inhalational anaesthetics
Varfarin Warfarine	
Dipiridamol Dipyridamole	
Kodein Codeine	
Tiazidi Dyazide	
Kaptopril Captopril	
Spazmolitiki Antispasmodics	

Tab. 3. Dejavniki, ki povečujejo tveganje za nastanek delirija.^{1, 7}

Table 3. Predisposing factors for delirium.^{1, 7}

Višja starost / Older age
Moški spol / Male sex
Motnje vida / Visual impairment
Motnje sluha / Auditory impairment
Socialna izolacija / Social isolation
Sprememba okolja / Being moved to a new environment
Demenca / Presence of dementia
Kognitivna motnja / Pre-existing cognitive impairment
Depresija / Depression
Funkcionalna odvisnost / Functional dependence
Nepokretnost / Immobility

Diferencialna diagnoza

Pomembno je ločiti delirij od psihoze v sklopu psihotičnih motenj in motenj razpoloženja ter od sindromov, kot sta demenca in depresija. Pri psihotičnih

motnjah blodnje in drugi simptomi psihoze prevladujejo v klinični sliki, pogostejše so sistematizirane blodnje, pri deliriju pa so blodnje enostavne ali fragmentirane, pogostejše so tudi iluzije ter simptomi derealizacije in depersonalizacije. Halucinacije so pri deliriju ponavadi vidne ali taktilne, pri shizofreniji pa slušne. Zavest pri psihotičnih motnjah ni delirantno skaljena.¹⁴

Pri Alzheimerjevi bolezni, ki je najpogostejši vzrok demence, je v ospredju motnja spomina. Potek bolezni ni akuten in ni tako izrazitega nihanja simptomov, prav tako ni izrazitih motenj zavesti in pozornosti, razen v poznem stadiju bolezni. Po drugi strani so psihotični simptomi, motnje dnevnonočnega ritma in motnje mišljenja bolj značilni za delirij.¹⁵ Vendar pa je predvsem pri demenci z Lewijevimi telesci nihajoč potek pogostejši z motnjami pozornosti in vidnimi halucinacijami ter poslabšanji v nočnem času. Bolniki s to obliko demence imajo tudi bolj sistematizirane blodnje, kar ni značilno za delirij, in pogosteje razvijejo neželene učinke ob uporabi antipsihotikov.^{7,16} Znano je tudi, da se pri bolniku z demenco utegne dodatno pojaviti še delirij.¹⁷

Hipoaktivno obliko delirija je potrebno ločiti od depresije. Za depresijo v sklopu depresivne epizode je značilen počasnejši začetek z motnjami razpoloženja v ospredju. Simptomi depresivne epizode, kot so psihomotorna upočasnjenost, motnje spanja in samomorilne misli, se pojavljajo tudi pri nekaterih bolnikih z delirijem, je pa za delirij značilna predvsem izrazita čustvena labilnost. Hiperaktivna oblika delirija utegne spominjati na agitirano obliko depresije ali na manijo.⁶

Obravnava bolnika z delirijem

Pri obravnavi bolnika z delirijem so pomembni štirje koraki:

- prepoznavanje delirija in zdravljenje vzroka, ki je povzročil delirij;
- zagotovitev ustreznega okolja in podpora;
- simptomatsko zdravljenje z zdravili, kadar je to potrebno;
- ustrezno klinično spremljanje.^{1,18}

Poudarjajo pomembnost prepoznavanja delirija, odkrivanja vzrokov za nastanek ter njihovega odpravljanja.^{5, 19, 20}

Potrebno je izvajati ukrepe za preprečevanje poslabšanja delirija. Tudi nekateri nefarmakološki ukrepi utegnejo zmanjšati verjetnost pojavljanja delirija. Pri nekaterih bolnikih je mogoče zmanjšati verjetnost pojavljanja delirija z uporabo velikih ur in koledarjev za vzdrževanje orientacije bolnišnično zdravljenih bolnikov ter v izogibanje senzorni deprivaciji omogočati uporabo očal in ustreznih slušnih pripomočkov. Prav tako je koristna ustrezna dejavnost preko dneva ter mirno in temno okolje ponoči za ohranitev nočno-dnevnega ritma. Pomembno je tudi, da so bolniki ustrezno prehranjeni in zadostno hidrirani. Za preprečevanje delirija se predvsem izogibamo uporabi zdravil z antiholinergičnim delovanjem, upoštevamo tudi farmakokinetične in farmakodinamske spremembe, ki se pojavljajo pri starejših bolnikih.^{1, 5, 19, 20}

V tabeli 4 so navedena zdravila, ki se uporabljajo za simptomatsko zdravljenje delirija.^{21, 22} Glede na podatke iz številnih raziskav se na prvem mestu priporoča uporaba antipsihotikov.^{18-20, 23, 24} Potrebno pa je poudariti, da noben od antipsihotikov nima uradne indikacije za zdravljenje delirija. Prednost imajo novejši atipični antipsihotiki pred starejšimi tipičnimi antipsihotiki, ker imajo manj ekstrapiramidnih neželenih učinkov.^{23, 25} Raziskave pa so pokazale, da je učinek atipičnih in tipičnih antipsihotikov približno enak.^{23, 25} Od tipičnih antipsihotikov za simptomatsko zdravljenje delirija priporočajo predvsem haloperidol,^{1, 18, 26, 27} ima malo antiholinergičnih in kardiovaskularnih neželenih učinkov in nima aktivnih presnovkov. Vendar pa povzroča pogosteje ekstrapiramidne neželene učinke v primerjavi z večino drugih antipsihotikov. Uporabljajo se nizki odmerki haloperidola od 1-10 mg/dan, večinoma peroralno, pri izrazitih vedenjskih motnjah tudi parenteralno (intramuskularno in intravensko). Priporočajo postopno titracijo haloperidola in previdnost pri i.v. uporabi haloperidola, ob kateri je verjetnost pojavljanja ekstrapiramidnih neželenih učinkov nekoliko manjša,

Tab. 4. Zdravila, ki se uporabljajo pri zdravljenju delirija. Diazepam in klometiazol imata uradno indikacijo za zdravljenje alkoholnega delirija, ostala zdravila se uporabljajo zunaj indikacij, če se uporabljajo za zdravljenje delirija.^{21, 22}

Table 4. Drugs, used for the treatment of delirium. Diazepam and clomethiazol have an indication for the treatment of delirium tremens, whereas other drugs are prescribed off-label for the treatment of delirium.^{21, 22}

Zdravilo	Vnos	Razpolovna doba (ure)	Največji dnevni odmerek (mg)
Drug	Application	Elimination half-life (hours)	Maximal daily dose (mg)
Tipični antipsihotiki Typical antipsychotics			
Haloperidol	p. o./i. m./i. v.	12-38	60
Atipični antipsihotiki Atypical antipsychotics			
Kvetiapin Quetiapine	p. o.	6-7	800
Risperidon Risperidone	p. o.	20-24	16
Olanzapin Olanzapine	p. o.	21-54	20
Benzodiazepini Benzodiazepines			
Lorazepam Lorazepam	p. o./i. v./i. m.	12	7,5 (10)*
Midazolam Midazolam	p. o./i. v.	1,5-2	15
Diazepam Diazepam	p. o./i. v.	21-50	30 (60)*
Ostali sedativi in hipnotiki Other sedatives and hypnotics			
Klometiazol Clomethiazol	p. o.	4	1800-2400

Legenda: p. o. - peroralno, i. m. - intramuskularno, i. v. - intravensko
*() - odmerke v oklepajih je mogoče uporabiti samo v bolnišnici pod strogim nadzorom

Legend: p. o. - per oral, i. m. - intramuscularly, i. v. - intravenously
*() - doses in brackets can be used only in hospital under strict rules

je pa pogostejše podaljšanje dobe QT, predvsem pri višjih odmerkih in daljšemu zdravljenju.^{1, 21, 22} Od novejših atipičnih antipsihotikov raziskave navajajo uporabo kvetiapina,²⁸⁻³⁰ risperidona³¹ in olanzapina,^{23, 26, 27, 32} večinoma s peroralnim dajanjem.

V Tabeli 5 so predstavljena zdravila, dostopna v Sloveniji, za zdravljenje delirija pri starejših bolnikih.³³ Nobeno od teh zdravil nima indikacije za zdravljenje delirija pri starejših bolnikih in se torej uporabljajo zunaj indikacij, kadar se uporabljajo za zdravljenje delirija pri starostniku. Smiselno je pričeti z nizkimi odmerki antipsihotika, ki pa jih je mogoče ponavljati. Tako v literaturi navajajo pričetek z 0,5 mg haloperidola ali risperidona in 2,5 mg olanzapina in postopno zviševanje odmerka.^{1, 22, 33} Nekatera zdravila so v Sloveniji na voljo tudi v obliki orodisperzibilnih tablet (npr. olanzapin ali risperidon) ali raztopine (npr. risperidon ali haloperidol). Pri starejših bolnikih s hipotivnim delirijem odsvetujejo uporabo olanzapina zaradi čezmernega sediranja bolnikov.³⁴ Tudi sicer je uporaba olanzapina pri starejših omejena.²¹ Na splo-

šno so starejši bolniki z demenco, ki so bili zdravljeni z atipičnimi antipsihotiki (olanzapin, risperidon in kvetiapin), imeli zvišano umrljivost v primerjavi z bolniki, zdravljenimi s placebom, pač pa tudi pogostejše možganskožilne dogodke.²¹

Raziskave kažejo na učinkovitost benzodiazepinov pri zdravljenju delirija zaradi odtegnitve od alkohola, benzodiazepinov ali hipnotikov, pri deliriju zaradi drugih vzrokov pa le kot dodatno zdravljenje antipsihotikom, ko so le-ti neučinkoviti ali povzročajo neželene učinke.^{1, 18, 23, 35, 36} Priporočajo uporabo predvsem benzodiazepinov s hitrim delovanjem in kratkim razpolovnim časom, npr. lorazepam (lahko peroralno ali parenteralno). Avtorji opozarjajo predvsem na čezmerno sedacijo in depresijo dihanja, ki ju povzročajo benzodiazepini pri nekaterih bolnikih. V tem primeru je mogoče uporabiti antagonist flumazenil.^{1, 18, 22} Pri starejših bolnikih v literaturi navajajo uporabo nižjih odmerkov benzodiazepinov (Tab. 5).²¹⁻²³

Glede na patofiziologijo in motnjo v delovanju holineričnega sistema pri deliriju bi možno vlogo pri zdravljenju imeli tudi inhibitorji acetilholinesteraze, kot so rivastigmin, donepezil in galantamin.²³ V raziskavi, ki je vključevala bolnike z delirijem ob sočasni demenci zaradi možganskožilne bolezni, so pokazali učinkovitost zdravljenja z rivastigminom v primerjavi s standardnim načinom zdravljenja.³⁷ Prav tako se je rivastigmin izkazal za učinkovitega za zdravljenje bolnikov s hudim in podaljšanim delirijem v akutni fazi po možganski kapi.³⁸ Potrebne pa bi bile nadaljnje s placebom kontrolirane raziskave.

Podobno so potrebne tudi nadaljnje randomizirane dvojno slepe raziskave, ki bi nudile več podatkov o izbiri in odmerku zdravila glede na vrsto delirija. Pomembno je bolnike z delirijem klinično spremljati glede simptomov, učinkovitosti zdravljenja in morebitnih neželenih učinkov zdravil. Bolniki z delirijem potrebujejo pregled pri zdravniku specialistu ustrezne specialnosti in večinoma bolnišnično zdravljenje.

Table 5. *Drugs, used for the treatment of delirium in elderly patients. None of these drugs have an indication for the treatment of delirium in older patients, so they are prescribed off-label.*^{21, 22, 33}

Zdravilo	Enkratni začetni odmerek (mg)	Povprečni dnevni odmerek (mg)	Največji dnevni odmerek (mg)
Drug	Initial single dose (mg)	Average daily dose (mg)	Maximum daily dose (mg)
Tipični antipsihotiki Typical antipsychotics			
Haloperidol	0,5-2,5	5-10	30
Atipični antipsihotiki Atypical antipsychotics			
Risperidon	0,25-0,5	2-4	6
Olanzapin* Olanzapine *	2,5-5	2,5-10	20
Benzodiazepini Benzodiazepines			
Lorazepam	0,5-1	3-5	7,5
Diazepam	5	10-20	20
Ostali sedativi in hipnotiki Other sedatives and hypnotics			
Klometiazol Clomethiazol	100 **	400-1200	2000

* Olanzapin ni odobren za zdravljenje starejših bolnikov s psihozo, povezano z demenco in/ ali vedenjskimi motnjami ter ni priporočljiv za uporabo pri teh skupinah bolnikov zaradi povečane umrljivosti in tveganja za cerebrovaskularne dogodke (80).

** Pri nas so na voljo le kapsule po 200 mg klometiazola

* Olanzapine has no indication for the treatment of elderly patients with dementia-related psychosis and/ or behavioural disturbances and is also not recommended for prescription in these groups of patients, because of increased risk of death and cerebrovascular events (80).

** Only capsules for 200 mg clomethiazol are available in Slovenia

Posebne oblike delirija

Delirium tremens ali alkoholni delirij

V splošni populaciji je odvisnost od alkohola pogosta in znaša pri bolnišnično zdravljenih bolnikih od 15-20 %.³⁹ Delirij zaradi odtegnitve od alkohola ali delirium tremens je posebna oblika delirija, ki nastane po zmanjšanju dolgotrajne zlorabe alkohola. Razvije se večinoma v obdobju do 72 ur po odtegnitvi alkohola, lahko pa nastane tudi po 1 tednu. Traja večinoma od 48-78 ur, v posameznih primerih tudi dalj časa.⁴⁰ Značilna je klinična slika delirija z izrazito tesnobo, nemirom, zaznavnimi motnjami, povišano telesno temperaturo in čezmerno dejavnostjo avtonomnega živčevja, pri nekaterih bolnikih so pridružene presnovne motnje in krči.^{40, 41} Vendar pa niso pri vseh bolnikih izraženi vsi simptomi, kar predstavlja oviro pri prepoznavanju tovrstnega delirija. Nekateri bolniki s sindromom odvisnosti od alkohola imajo dodatno tudi Wernickovo encefalopatijo zaradi pomanjkanja tiamina (vitamin B1), poleg delirija pa imajo tudi ataksijo in oftalmoplegijo.⁴⁰ Starejše raziskave poročajo

o visoki smrtnosti bolnikov z alkoholnim delirijem;⁴² v novejših raziskavah ob sodobnem zdravljenju znaša pod 3 %, večinoma zaradi odpovedi srca oz. dihal.⁴³

Raziskave so pokazale, da zdravila s sedativno-hipnotičnim delovanjem zmanjšajo smrtnost in predvsem skrajšajo čas trajanja delirija ter povzročajo manj ostalih komplikacij v primerjavi z antipsihotiki. Vendar pa med preiskovanimi zdravili niso ugotovili, da bi katerakoli zdravilo s sedativno-hipnotičnim delovanjem imelo prednost pred drugim. Cilj zdravljenja je zmanjšanje agitiranosti in čezmerne dejavnosti avtonomnega živčevja ter vzpostavitev tako imenovanega rahlega spanca, iz katerega je mogoče bolnika z blažjimi dražljaji tudi zbuditi. Poročajo, da je za zdravljenje alkoholnega delirija značilno, da so pogosto potrebni znatno višji odmerki sedativov in hipnotikov kot za zdravljenje delirijev zaradi drugih vzrokov.⁴³ V nekaterih raziskavah poročajo o uporabi večkratnih maksimalnih dnevnih odmerkov za posamezne sedative in hipnotike.^{39, 43-45} V tabeli 4 so navedeni najvišji dovoljeni dnevni odmerki zdravil.^{21, 22} Različni avtorji navajajo med benzodiazepini najpogostejšo uporabo diazepam, ki ima pri peroralni aplikaciji nekoliko hitrejši začetek delovanja in je mogoče hitreje doseči maksimalni učinek v primerjavi z ostalimi benzodiazepini. V primeru i.v. vnosa vsi benzodiazepini delujejo hitro - v času 15 sekund do nekaj minut, z maksimalnim učinkom od 5-15 minut. Navajajo možno uporabo tudi i.v. infuzij benzodiazepinov s kratkim razpolovnim časom kot sta midazolam in lorazepam, ki omogočajo hitro titriranje odmerka zdravila. Aplikacija v mišico (i.m.) je pri večini benzodiazepinov boleča, z lokalnim draženjem. Izjema je lorazepam, ki se dobro absorbira v mišici ali tudi pod jezikom.^{43, 46} Poročajo pa tudi o posameznih primerih uporne agitacije kljub uporabi izredno visokih odmerkov benzodiazepinov; v takih primerih navajajo možnost uporabe i.v. infuzije propofola, ker so benzodiazepinski GABA A receptorji zasedeni, dodatno zviševanje odmerkov benzodiazepinov pa razen neželenih učinkov ne vpliva na agitacijo. Propofol deluje na drugo vrsto receptorjev, kot so NMDA in glutamatni receptorji, in naj bi tako deloval posredno na agitacijo pri deliriju.⁴⁷ Posamezne raziskave poročajo tudi o uporabi drugih zdravil s sedativno-hipnotičnim delovanjem npr. klometiazola,^{39, 48} uporabljajo ga predvsem v Evropi in tudi pri nas. Samostojno uporabo antipsihotikov za zdravljenje alkoholnega delirija ne priporočajo, navajajo možno uporabo skupaj z benzodiazepini, predvsem zaradi zmanjševanja agitacije, zaznavnih motenj ali motenj mišljenja.⁴³ Od antipsihotikov navajajo možnost uporabe predvsem haloperidola, potrebno pa je upoštevati, da vsi antipsihotiki znižujejo prag za nastanek konvulzij.⁴³ Klinične raziskave niso dokazale učinkovitosti antiepileptikov pri zdravljenju alkoholnega delirija.^{43, 49} Navajajo, da je v primeru nekontrolirane hipertenzije in tahikardije mogoče kot dodatek k benzodiazepinom uporabiti beta-adrenergične antagoniste, vendar ne rutinsko in ne vseh, predvsem ne propranolola, ker pri nekaterih bolnikih sproži halucinacije.^{39, 43} Za preprečevanje Wernicke-Korsakoffovega sindroma dodatno priporočajo tiamin.⁴³

V Sloveniji za zdravljenje alkoholnega delirija uporabljamo predvsem diazepam in klometiazol. Diazepam in klometiazol imata edina uradno indikacijo za zdravljenje alkoholnega delirija. Pri večini bolnikov daje peroralno zdravljenje zadovoljive rezultate. Pri uporabi klometiazola priporočajo začetni odmerek 400-800 mg (2-4 kapsule) p.o. Če ni zadostnega odgovora na zdravljenje po 1-2 urah, je mogoče dodati odmerek 200-400 mg (1-2 kapsuli). Odmerek je mogoče ponavljati (400 mg oz. 2 kapsuli na 2 uri), dokler ni dosežen zadosten odgovor na zdravljenje oz. do skupno najvišjega dovoljenega dnevnega odmerka 1800-2400 mg (9-12 kapsul), izjemoma pa tudi do 16 kapsul dnevno oz. 3200 mg/dan. Uporabo diazepam priporočajo v odmerkih 10 do 20 mg peroralno vsaki 2 uri do zadostnega odgovora na zdravljenje, vendar do največ 60 mg/dan. Priporočajo poznejše postopno zniževanje odmerkov. V primeru pretirane sedacije bolnika je potrebno zagotoviti stalen nadzor.^{22, 50}

Delirij pri bolnikih v intenzivni enoti

Pri kritično bolnih nastane delirij kot posledica akutne motnje v delovanju možganov, saj so bolniki v intenzivnih enotah še posebej izpostavljeni številnim dejavnikom tveganja za pojavljanje delirija.^{51, 52} Poleg dejavnikov, ki so naštetih v Tabelah 1, 2 in 3, naj tukaj posebno poudarimo vpliv analgetikov in sedativov ter odtegnitev spanja v intenzivnih enotah (bolniki v intenzivnih enotah spijo povprečno 2 uri dnevno), kar vpliva na razvoj delirija.⁹ Po drugi strani pa je v intenzivnih enotah pozornost usmerjena predvsem k motnji v delovanju ostalih organskih sistemov, kot sta srčnožilni in respiratorni. Ne gre pa pozabiti na pogostnost delirija, ki po raziskavah znaša od 20 do 80 % ter pomembno zvišuje obavevnost in smrtnost teh bolnikov.^{9, 53-56} Pri teh bolnikih je pogostejša hipoaktivna oblika delirija, ki jo je težje prepoznati kot hiperaktivno obliko.^{57, 58}

V patofiziologiji delirija pri kritično bolnih navajajo kot možen vzrok motnjo v delovanju živčnih sistemov z živčnimi prenašalci, kot sta dopamin in acetilholin, dodatno vlogo pa igrajo sistemski mediatorji vnetja, moten oksidativni metabolizem v možganih ter spremenjeno razmerje velikih nevtralnih aminokislin v plazmi.^{9, 59, 60} Sklepajo, da spremenjeno razmerje velikih nevtralnih aminokislin v plazmi vodi v zvišan privzem triptofana in fenilalanina v možgane, kar povzroči dvig dopamina in noradrenalina ter tako posledično vpliva na razvoj delirija.⁶⁰

Poleg ostalih ukrepov pri preprečevanju delirija v intenzivnih enotah je potrebna zadostna kontrola bolečine in hkrati izogibanje čezmerne sediranja bolnikov.^{9, 61} Od zdravil za simptomatsko zdravljenje delirija priporočajo predvsem haloperidol. Poročajo, da dnevni odmerki pri kritično bolnih znašajo od 4-20 mg/dan i.v.^{9, 62} Glede učinkovitosti atipičnih antipsihotikov so potrebne še dodatne raziskave.⁹ Benzodiazepine ne priporočajo za zdravljenje delirija v intenzivnih enotah, ker ga lahko sprožijo.⁶³⁻⁶⁵

Pooperativni delirij

Z naprednimi kirurškimi in anesteziološkimi metodami je mogoče zdraviti bolnike s številnimi pridruženimi boleznimi in bolnike v visoki starosti. Ugotavljajo, da se pooperativni delirij razvije pri 36,8 % kirurških bolnikov.^{66, 67}

Pooperativni delirij se razvije v nekaj urah ali dneh po operativnem posegu.⁶⁸

Incidenca delirija je različna pri različnih tipih operacij: 47 % po velikih srčnih operacijah,^{69, 70} 10 % po manjših splošnih operacijah, 50 % po ortopedskih operacijah na splošno in do 62 % po operacijah kolka.⁷¹

V patofiziologiji pooperativnega delirija opisujejo več hipotez: motnjo v delovanju živčnega sistema s prenašalcem glutaminom, inhibicijo muskarinskih holinergičnih receptorjev, zvišano aktivnost živčnega sistema z dopaminom ali kombinacijo zadnjih dveh mehanizmov.^{66, 68, 69, 72-74} Razen tega poškodba tkiva med operativnim posegom povzroči nevroendokrino motnjo z dvigom kortizola in citokonov, kar tudi dodatno prispeva k razvoju delirija.⁷⁴

Glavni dejavniki tveganja za razvoj postoperativnega delirija so visoka starost, splošna anestezija in vrsta operativnega posega (npr. uporaba zunajsrečnega obvoda pri operacijah na srcu) ter razvoj pooperativne bolečine.^{69, 74-77} Ravno tako je potrebno upoštevati še ostale splošne dejavnike tveganja, ki so naštetih v tabelah 1, 2 in 3.^{1, 3, 5, 7, 8} Znano je, da postoperativni delirij zvišuje smrtnost in obolevnost bolnikov ter podaljšuje bolnišnično zdravljenje,^{69, 75, 78} zato je potrebno izvajati ukrepe za preprečevanje nastanka tovrstnega delirija. Tako ustrezna priprava bolnikov in optimizacija kliničnega stanja pred operacijo zmanjšuje možnost nastanka delirija.⁷⁴ Za preprečevanje postoperativnega delirija je pomembna tudi ustrezna kontrola pooperativne bolečine^{74, 75, 79} ter krvnega sladkorja.⁷⁵ Za simptomatsko zdravljenje v primeru hude agitacije bolnikov navajajo možnost uporabe predvsem haloperidola,^{9, 25} ki ga je mogoče dajati i.v. ali i.m., možnost uporabe benzodiazepinov pa navajajo pri zdravljenju delirija zaradi odtegnitve od alkohola.^{72, 76}

Zaključki

Delirij je pogost vzrok nemirnega vedenja pri bolnikih z različnimi boleznimi ter pomembno prispeva k višji obolevnosti in smrtnosti. Delirij ostaja pogosto neprepoznan in nezdravljen. Pomembno je predvsem preprečevati nastanek delirija, če pa ta nastane, je smiselno odpraviti vzroke za nastanek. Možno je tudi simptomatsko zdravljenje delirija z uporabo antipsihotikov. V Sloveniji nimamo sodobnih smernic za obravnavo bolnikov z delirijem, ki bi pripomogle k izboljšanju obravnave teh bolnikov. Izdelane pa so klinične poti za zdravljenje nekaterih oblik delirija.

Literatura

1. Brown TM, Boyle MF. Delirium. *BMJ* 2002; 325: 644-7.
2. Pae CU, Marks DM, Han C, Patkar AA, Masand P. Delirium: where do we stand? *Curr Psychiatry Rep* 2008; 10 (3): 240-8.
3. Gogol M. Delirium in the elderly. *Z Gerontol Geriatr* 2008; 41 (6): 431-9.
4. O'Malley G, Leonard M, Meagher D, O'Keefe ST. The delirium experience: A review. *Journal of Psychosomatic Research* 2008; 65: 223-8.
5. Maldonado JR. Delirium in the acute care setting: Characteristics, diagnosis and treatment. *Crit Care Clin* 2008; 24 (4): 657-722.
6. Gupta N, de Jonghe J, Schievelde J, Leonard M, Meagher D. Delirium phenomenology: What can we learn from the symptoms of delirium? *Journal of Psychosomatic Research* 2008; 65: 215-22.
7. Burns A, Gallagley A, Byrne J. Delirium. *J Neurosurg Psychiatry* 2004; 75: 362-7.
8. Kirshner HS. Delirium: A Focused Review. *Current Neurology and Neuroscience Reports* 2007; 7: 479-82.
9. Girard T, Pandharipande PP, Ely EW. Delirium in the intensive care unit. *Crit Care* 2008; 12 (3): S3.
10. Marcantonio ER, Rudolph JL, Culley D, Crosby G, Alsop D, Inouye SK. Serum biomarkers for delirium. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2006; 61: 1281-6.
11. Hshieh 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: 764-72.
12. Alagiakrishnan K, Wiens CA. An approach to drug induced delirium in the elderly. *Postgrad Med J* 2004; 80: 388-93.
13. Soiza RL, Sharma V, Ferguson K, Shenkin SD, Seymour DG, MacLulich AMJ. Neuroimaging studies of delirium: A systematic review. *Journal of Psychosomatic Research* 2008; 65: 239-48.
14. Cutting J. The phenomenology of acute organic psychosis: comparison with acute schizophrenia. *Br J Psychiatry* 1987; 151: 324-32.
15. Laurila JV, Pitkala KH, Strandberg TE, Tilvis RS. Detection and documentation of dementia and delirium in acute geriatric wards. *Gen Hosp Psych* 2004; 26: 31-5.
16. McKeith I, Mintzer J, Aarsland D, Burn D, Chiu H, Cohen-Mansfield J, Dickson D, et al. Dementia with Lewy bodies. *Lancet Neurology* 2004; 3: 19-28.
17. Fick D, Agostini JV, Inouye SK. Delirium superimposed on dementia: a systematic review. *JAGS* 2002; 50: 1723-32.
18. Attard A, Ranjith G, Taylor D. Delirium and its treatment. *CNS Drugs* 2008; 22 (8): 631-44.
19. Miller MO. Evaluation and management of delirium in hospitalized older patients. *Am Fam Physician* 2008; 78 (11): 1265-70.
20. Rahn A. Delirium-management in the hospital: diagnosis and treatment. *Z Gerontol Geriatr* 2008; 41 (6): 440-6.
21. Stahl SM. *Essential Psychopharmacology. The Prescriber's Guide*. 2nd ed. Cambridge: Cambridge University Press; 2006.
22. Kores Plesničar B. *Osnove psihofarmakologije*. Maribor: Medicinska fakulteta; 2007.
23. Bourne RS, Tahir TA, Borthwick M, Sampson EL. Drug treatment of delirium: Past, present and future. *Journal of Psychosomatic Research* 2008; 65: 273-82.
24. Tropea J, Slee J, Holmes AC, Gorelik A, Brand CA. Use of antipsychotic medications for the management of delirium: an audit of current practise in the acute care setting. *Int Psychogeriatr* 2009; 21 (1): 172-9.
25. Lonergan E, Britton AM, Luxenberg J, Wyller T. Antipsychotics for delirium. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 18: CD005594.
26. Hu H, Deng W, Yang H, Liu Y. Olanzapine and haloperidol for senile delirium: a randomized controlled observation. *Chin J Clin Rehab* 2006; 10: 188-90.
27. 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.
28. Schwartz TL, Masand PS. Treatment of delirium with quetiapine. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2000; 2: 10-2.
29. Kim KY, Bader GM, Kotlyar V, Gropper D. Treatment of delirium in older adults with quetiapine. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2003; 16: 29-31.
30. 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.
31. 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.

32. Boettger S, Breitbart W. Atypical antipsychotics in the management of delirium: a review of the empirical literature. *Palliat Support Care* 2005; 3 (3): 227–37.
33. Darovec J, Kogoj A, Muršec M, Denilišič M, Pišljarič M, Troha Jurekovič D, Velikonja I. Nemir pri bolnikih z demenco. Smernice za zdravljenje. Ljubljana: Slovenske psihiatrične publikacije; 2002.
34. 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.
35. 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.
36. Loneragan E, Luxenberg J, Areosa Sastre A, Wyller T. Benzodiazepines for delirium. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 21: CD006379.
37. Moretti R, Torre P, Antonello RM, Cattaruzza T, Cazzato G. Cholinesterase inhibition as a possible theory for delirium in vascular dementia: a controlled, open 24-month study of 246 patients. *Am J Alzheimers Dis Other Dement* 2004; 19: 333–9.
38. Oldenbeuving AW, de Kort PLM, Jansen BPW, Kappele LJ, Roks G. A pilot study of rivastigmine in the treatment of delirium after stroke: A safe alternative. *BMC Neurol* 2008; 8: 34.
39. Mayo-Smith MF, Beecher LH, Fischer TL, Gorelick DA, Guillaume JL, Hill A, Jara G, et al; for the Working Group on the Management of Alcohol Withdrawal Delirium, Practice Guidelines Committee, American Society of Addiction Medicine. Management of alcohol withdrawal delirium. *Arch Intern Med* 2004; 164: 1405–12.
40. McKeon A, Frye MA, Delanty N. The alcohol withdrawal syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008; 79: 854–62.
41. Maciel C, Kerr-Correa F. Psychiatric complications of alcoholism: alcohol withdrawal syndrome and other psychiatric disorders. *Rev Bras Psiquiatr* 2004; 26 (1): 47–50.
42. Ferguson JA, Suelzer CJ, Eckert GJ, Zhou XH, Dittus RS. Risk factors for delirium tremens development. *J Gen Intern Med* 1996; 11: 410–14.
43. Alcohol withdrawal syndrome: how to predict, prevent, diagnose and treat it. *Prescrire Int* 2007; 16: 24–31.
44. Hack JB, Hoffmann RS, Nelson LS. Resistant alcohol withdrawal. Does an unexpectedly large sedative requirement identify these patients early? *J Med Toxicol* 2006; 2: 55–60.
45. Gold JA, Rimal B, Nolan A, Nelson LS. A strategy of escalating doses of benzodiazepines and phenobarbital administration reduces the need for mechanical ventilation in delirium tremens. *Crit Care Med* 2007; 35: 724–30.
46. DeBellis R, Smith BS, Choi S, Malloy M. Management of delirium tremens. *J Intensive Care Med* 2005; 20 (3): 164–73.
47. Coomes TR, Smith SW. Successful use of propofol in refractory delirium tremens. *Ann Emerg Med* 1997; 30: 825–8.
48. Leentjens AF, Diefenbacher A. A survey of delirium guidelines in Europe. *J Psychosom Res* 2006; 61: 123–8.
49. Prince V, Turpin KR. Treatment of alcohol withdrawal syndrome with carbamazepine, gabapentin, and nitrous oxide. *Am J Health Syst Pharm* 2008; 65: 1039–47.
50. Rebolj K. Psihiatrični vademekum. Begunje: Psihiatrična bolnišnica; 2002.
51. Meyer NJ, Hall JB. Bench-to-bedside review: Brain dysfunction in critically ill patients – the intensive care unit and beyond. *Crit Care* 2006; 10 (4): 223.
52. Chevreton JC, Jolliet P. Clinical review: Agitation and delirium in the critically ill – significance and management. *Crit Care* 2007; 11 (3): 214.
53. Ely EW, Shintani A, Truman B, Speroff T, Gordon SM, Harell FE Jr, Inouye SK, et al. Delirium as a predictor of mortality in mechanically ventilated patients in the intensive care unit. *JAMA* 2004; 291: 1753–62.
54. 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: 1297–304.
55. McNicoll L, Pisani MA, Zhang Y, Ely EW, Siegel MD, Inouye SK. Delirium in the intensive care unit: occurrence and clinical course in older patients. *J Am Geriatr Soc* 2003; 51: 591–8.
56. Pandharipande P, Cotton BA, Shintani A, Thompson J, Pun BT, Morris JA, Dittus R, et al. Prevalence and risk factors for development of delirium in surgical and trauma ICU patients. *J Trauma* 2008; 65 (1): 34–41.
57. Ely EW, Stehens RK, Jackson JC, Thomas JW, Truman B, Gordon S, Dittus RS, et al. Current opinions regarding the importance, diagnosis, and management of delirium in the intensive care unit: a survey of 912 healthcare professionals. *Crit Care Med* 2004; 32: 106–12.
58. Peterson JF, Pun BT, Dittus RS, Thomason JW, Jackson JC, Shintani AK, Ely EW. Delirium and its motoric subtypes: a study of 614 critically ill patients. *J Am Geriatr Soc* 2006; 54: 479–84.
59. Gunther ML, Morandi A, Ely EW. Pathophysiology of delirium in the intensive care unit. *Crit Care Clin* 2008; 24: 45–65.
60. Van Der Mast RC. Pathophysiology of delirium. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 1998; 11: 138–45.
61. Pisani MA, Araujo KLB, Van Ness PH, Zhang Y, Ely EW, Inouye SK. A research algorithm to improve detection of delirium in the intensive care unit. *Crit Care* 2006; 10 (4): R 121.
62. Jacobi J, Fraser GL, Coursin DB, Riker RR, Fontaine D, Wittbrodt ET, Chalfin DB, et al. Clinical practice guidelines for the sustained use of sedatives and analgesics in the critically ill adult. *Crit Care Med* 2002; 30: 119–41.
63. Ouimet S, Kavanagh BP, Gottfried SB, Skrobik Y. Incidence, risk factors and consequences of ICU delirium. *Intensive Care Med* 2007; 33: 66–73.
64. Pandharipande P, Shintani A, Peterson J, Pun BT, Wilkinson GR, Dittus RS, Bernard GR, et al. Lorazepam is an independent risk factor for transitioning to delirium in the intensive care unit patients. *Anesthesiology* 2006; 104: 21–6.
65. Marcantonio ER, Juarez G, Goldman L, Mangione CM, Ludwig LE, Lind L, Katz N, et al. The relationship of postoperative delirium with psychoactive medications. *JAMA* 1994; 272: 1518–22.
66. Bryso GL, Wyand A. Evidence-based clinical update: general anesthesia and the risk of delirium and postoperative cognitive dysfunction. *Can J Anesth* 2006; 53: 669–77.
67. Rasmussen L. Postoperative cognitive decline: the extent of the problem. *Acta Anaesthesiol Belgica* 1999; 50: 199–204.
68. Silverstein JH, Timberger M, Reich DL, Uysal S. Central nervous system dysfunction after noncardiac surgery and anesthesia in the elderly. *Anesthesiology* 2007; 106: 622–8.
69. Practico C, Quattrone D, Lucanto T, Amato A, Penna O, Roscitano C, Fodale V. Drugs of anesthesia acting on central cholinergic system may cause post-operative cognitive dysfunction and delirium. *Med Hypotheses* 2005; 65: 972–82.
70. Silbert BS, Scott DA, Evered LA, Lewis MS, Kalpokas M, Maruff P, Myles PS, et al. A comparison of the effect of high- and low-dose fentanyl on the incidence of postoperative cognitive dysfunction after coronary artery bypass surgery in the elderly. *Anesthesiology* 2006; 104: 1137–45.
71. Papaioannou A, Fraidakis O, Michaloudis D, Balalis C, Askito-poulou H. The impact of the type of anaesthesia on cognitive status and delirium during the first postoperative days in elderly patients. *Eur J Anaesthesiol* 2005; 22: 492–9.
72. Mackensen GB, Geld AW. Postoperative cognitive deficits: more questions than answers. *Euro J Anaesthesiol* 2004; 21: 85–8.
73. Anwer HM, Swelem SE, EL-Sheshai A, Mustafa AA. Postoperative cognitive dysfunction in adult and elderly patients. *Middle East J Anesth* 2006; 18: 1123–38.
74. Bekker AY, Weeks EJ. Cognitive function after anaesthesia in the elderly. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2003; 17: 259–72.
75. Oh YS, Kim DW, Chun HJ, Yi HJ. Incidence and risk factors of acute postoperative delirium in geriatric neurosurgical patients. *J Korean Neurosurg Soc* 2008; 43: 143–8.
76. Barbosa FT, da Cunha RM, Leme ALC, Pinto T. Postoperative delirium in the elderly. *Rev Bras Anesthesiol* 2008; 58 (6): 668–70.
77. Morimoto Y, Yoshimura M, Utada K, Setoyama K, Matsumoto M, Sakabe T. Prediction of postoperative delirium after abdominal surgery in the elderly. *J Anesth* 2009; 23 (1): 51–6.
78. Koster S, Oosterveld FG, Hensens AG, Wijma A, van der Palen J. Delirium after cardiac surgery and predictive validity of a risk checklist. *Ann Thorac Surg* 2008; 86 (6): 1883–7.
79. Lynch EP, Lazor MA, Gellis JE, Orav J, Goldman L, Marcantonio ER. The impact of postoperative pain on the development of postoperative delirium. *Anesth Analg* 1998; 86: 781–5.
80. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Zyprexa Velotab 10 mg orodisperzibilne tablete. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom v Sloveniji: Eli Lilly farmacevtska družba d.o.o.