



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ  
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ  
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ  
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ  
ΣΠΟΥΔΩΝ**



**«ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΚΑΙ ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ ΒΑΡΕΩΣ ΠΑΣΧΟΝΤΑ»**

**ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ**

**«Το παραλήρημα σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς στη Μονάδα  
Εντατικής Θεραπείας.**

**Διαγνωστική προσέγγιση, επιπτώσεις και διαχείρισή του.»**

Μωραΐτου Φωτεινή

A.M. 0128

**ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ**

1. Σγάντζος Μάρκος, Επιβλέπων Καθηγητής, Αναπληρωτής Καθηγητής Ανατομίας - Ιατρικής Αποκατάστασης
2. Τσολάκη Βασιλική, Μέλος Τριμελούς Επιτροπής, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Εντατικής Θεραπείας
3. Ζακυνθινός Επαμεινώνδας, Μέλος Τριμελούς Επιτροπής, Καθηγητής Εντατικής Θεραπείας

Λάρισα, 2025



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ  
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ  
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ  
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ  
ΣΠΟΥΔΩΝ**



**«ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΚΑΙ ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ ΒΑΡΕΩΣ ΠΑΣΧΟΝΤΑ»**

**THESIS**

**«Delirium in critically ill patients in the Intensive Care Unit.**

**Diagnostic approach, outcomes and management. »**

## Ευχαριστίες

Η παρούσα μεταπτυχιακή εργασία αποτελεί το επιστέγασμα μιας πορείας γεμάτης γνώση, προσπάθεια και προσωπική εξέλιξη. Στο σημείο αυτό, αισθάνομαι την ανάγκη να εκφράσω τις ειλικρινείς μου ευχαριστίες σε όσους με στήριξαν καθ' όλη τη διάρκεια αυτής της διαδρομής.

Πρώτα απ' όλα, θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τον επιβλέποντα καθηγητή μου, κ. Σγάντζο Μάρκο, για την πολύτιμη καθοδήγηση και την εμπιστοσύνη που μου έδειξε καθ' όλη τη διάρκεια της εκπόνησης της εργασίας.

Εκφράζω, επίσης, την ειλικρινή ευγνωμοσύνη μου προς όλους τους διδάσκοντες του μεταπτυχιακού προγράμματος για τις γνώσεις, την έμπνευση και τα εφόδια που μου προσέφεραν κατά τη διάρκεια των σπουδών μου.

Ιδιαίτερες ευχαριστίες οφείλω στην οικογένειά μου για την αδιάκοπη συμπαράσταση, την υπομονή και την αμέριστη ενθάρρυνση σε κάθε στάδιο αυτής της προσπάθειας.

Πάνω απ' όλους, όμως, θέλω να ευχαριστήσω από καρδιάς τον σύζυγό μου για τη συνεχή υποστήριξη, την κατανόηση και την αμέριστη αγάπη του. Η παρουσία του υπήρξε για εμένα πηγή δύναμης και σταθερότητας καθ' όλη τη διάρκεια αυτής της απαιτητικής πορείας.

## Περιεχόμενα

### Κατάλογος Εικόνων

..... σελ.8-10

### Κατάλογος Πινάκων

..... σελ. 11

### Συνοτομογραφίες

.....σελ. 12-13

### Περίληψη

.....σελ. 14-16

### Abstract .

.....σελ. 17-18

### Εισαγωγή .

.....σελ.19-21

## Κεφάλαιο 1ο: Βασικά στοιχεία του παραληρήματος των ασθενών στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας

.....σελ.22-41

### 1.1 Ορισμός, κλινική εικόνα και διαφορική διάγνωση του παραληρήματος των ασθενών στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας.

.....σελ. 22-26.

### 1.2 Επιδημιολογία του παραληρήματος των ασθενών στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας.

.....σελ.27-28.

### 1.3 Τύποι του παραληρήματος των ασθενών στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας.

.....σελ.28-31.

### 1.4. Εργαλεία αξιολόγησης και παρακολούθησης του παραληρήματος των ασθενών στη ΜΕΘ

.....σελ.31-36.

### 1.5 Προγνωστικοί δείκτες του παραληρήματος στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας

.....σελ.37-41.

## Κεφάλαιο 2ο: Φυσιοπαθολογία και μηχανισμοί του παραληρήματος στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας.

|                                                      |
|------------------------------------------------------|
| .....σελ. 41-50.                                     |
| 2.1. Εγκεφαλική ενεργειακή ανεπάρκεια                |
| .....σελ.43-44                                       |
| 2.2 Φλεγμονή                                         |
| .....σελ.44-46.                                      |
| 2.3 Αγγειακό εγκεφαλικό σύστημα                      |
| .....σελ.46.                                         |
| 2.4 Φάρμακα, στρες και ανισορροπία νευροδιαβιβαστών  |
| ➤ 2.4.α Ο Ρόλος της Ακετυλοχολίνης                   |
| ➤ 2.4.β Ο Ρόλος της Ντοπαμίνης και των Αντιψυχωσικών |
| ➤ 2.4.γ Ο Ρόλος της Ισταμίνης                        |
| ➤ 2.4.δ Ο Ρόλος της Νοραδρεναλίνης                   |
| ➤ 2.4.ε Ο Ρόλος του GABA και των Βενζοδιαζεπινών     |
| .....σελ.46-49                                       |
| 2.5 Αστοχία συνδεσιμότητας νευρωνικών δικτύων.       |
| .....σελ.49-50.                                      |

## Κεφάλαιο 3ο: Επιπτώσεις του παραληρήματος στην έκβαση των ασθενών της Μονάδας Εντατικής Θεραπείας

|                 |
|-----------------|
| .....σελ.51-55. |
|-----------------|

## Κεφάλαιο 4ο: Διαχείριση του παραληρήματος στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας

|                |
|----------------|
| .....σελ.56-96 |
|----------------|

|                                                                                             |            |
|---------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| 4.1 Δέσμη μέτρων ABCDEF                                                                     | σελ.56-84  |
| 4.1.A Αξιολόγηση και διαχείριση του πόνου στην ΜΕΘ                                          | σελ.57-65  |
| 4.1.A.α.Αξιολόγηση του πόνου στη ΜΕΘ                                                        | σελ.59-60  |
| 4.1.A.β. Διαχείριση του πόνου στη ΜΕΘ                                                       | σελ.60-65  |
| 4.1.B. Συνδιασμός καθημερινής διακοπής της καταστολής και του μηχανικού αερισμού            | σελ.65-66  |
| 4.1.C. Επιλογή των αναλγητικών και κατασταλτικών φαρμάκων                                   | σελ.67-72  |
| 4.1.D. Πρόληψη και αντιμετώπιση του παραληρήματος                                           | σελ.72     |
| 4.1.E Πρώιμη κινητοποίηση και άσκηση                                                        | σελ. 72-78 |
| 4.1.F. Οικογενειακή συμμετοχή και ενδυνάμωση                                                | σελ.78-80  |
| Επέκταση της δέσμης ABCDEF: Η ενσωμάτωση της ανθρωπιστικής φροντίδας μέσω των στοιχείων G-I | σελ.81-82  |
| Αποτελεσματικότητα της δέσμης των μέτρων ABCDEF                                             | σελ.82-84  |
| 4.2 Φαρμακευτική θεραπευτική προσέγγιση του παραληρήματος                                   | σελ. 84-94 |
| 4.2.1 Φαρμακολογική Πρόληψη του Παραληρήματος στη ΜΕΘ                                       | σελ.84-86  |

|                                                                      |            |
|----------------------------------------------------------------------|------------|
| 4.2.2 Φαρμακολογική θεραπεία του παραληρήματος στη ΜΕΘ               | σελ.86-93  |
| 4.3 Μη Φαρμακευτική Πρόληψη και Διαχείριση του παραληρήματος στη ΜΕΘ | σελ.94-96  |
| Επίλογος – Συμπεράσματα                                              | σελ.98     |
| Βιβλιογραφία                                                         | σελ.99-110 |

## Κατάλογος Εικόνων

**Εικόνα 1:** Αλγόριθμος θεραπείας για παραισθήσεις που προκαλούνται από οπιοειδή.

Πηγή: Anesth Analg. 2016 Oct;123(4):836–843.

.....σελ.26

**Εικόνα 2:** Κατανομή των υποτύπων παραληρήματος κατά τη διάρκεια της νοσηλείας στη ΜΕΘ.

Το παραλήρημα σχετιζόμενο με καταστολή ήταν το συχνότερο, ενώ οι συνδυασμοί αιτιών ήταν λιγότερο συχνοί αλλά κλινικά σημαντικοί.

Πηγή: Lancet Respir Med. 2018;6(3):213–222

.....σελ.30

**Εικόνα 3:** Διάρκεια του παραληρήματος και Global Cognition Score at 12 Months .

Πηγή: N Engl J Med. 2013;369(14):1306–1316.

.....σελ.29

**Εικόνα 4:** Συσχετίσεις μεταξύ της διάρκειας των φαινοτύπων παραληρήματος και των RBANS Global Cognition Scores at 3-and 12-month follow-up.

Πηγή : Lancet Respir Med. 2018;6(3):213–222.

.....σελ.30

**Εικόνα 5.** CAM-ICU flowsheet. CAM-ICU-Confusion Assessment Method-Intensive Care Unit, RASS-Richmond Agitation Sedation Scale

.....σελ. 32

**Εικόνα 6.** ICDSC scoring system. Πηγή: TF Kallenbach & LA Amado (2017)

.....σελ..33

**Εικόνα 7.** Παράγοντες κινδύνου για παραλήρημα . Πηγή : Nat Rev Dis Primers. 2020

.....σελ. 38

**Εικόνα 8.** Εγκεφαλική μεταβολική ανεπάρκεια. Πηγή: Nat Rev Dis Primers. 2020

.....σελ.43

**Εικόνα 9.** Φλεγμονώδεις μηχανισμοί σε παραλήρημα. Πηγή: Nat Rev Dis Primers. 2020

.....σελ.44

**Εικόνα 10.** Κύριοι μηχανισμοί στην παθοφυσιολογία του παραληρήματος.

Πηγή: Nat Rev Dis Primers. 2020

.....σελ.50

**Εικόνα 11.** Μακροχρόνια γνωστική δυσλειτουργία μετά από κρίσιμη ασθένεια.

Πηγή : PP Pandharipande, N Engl J Med. 2013 Oct 3;369(14):1306–

316.....σελ.52

**Εικόνα 12.** Διάρκεια Παραληρήματος και Βαθμολογία Παγκόσμιας Γνωστικής Λειτουργίας (RBANS) στους 12 Μήνες.

Πηγή : PP Pandharipande, N Engl J Med. 2013 Oct 3;369(14):1306–

1316.....σελ.53

**Εικόνα 13.** Σχέση παραληρήματος και ποιότητας ζωής μετά τη ΜΕΘ.

Πηγή: Nat Rev Dis Primers. 2020

..... σελ.55

**Εικόνα 14:** Αλληλεπίδραση μεταξύ πόνου, παραληρήματος και διέγερσης.

Πηγή: Reade and Finfer, 2014

..... σελ.64

**Εικόνα 15.** Πρωτόκολο Wake Up and Breathe

.....σελ.66

**Εικόνα 16.** Χρονοδιάγραμμα επιλεγμένων μελετών ορόσημων που εμπλέκονται

στην εξέλιξη της καταστολής στη ΜΕΘ. Πηγή: Intensive Care Med. 2022

..... σελ.67

**Εικόνα 17.** Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS)

.....σελ. 68

**Εικόνα 18.** Πρωτόκολλο πρώιμης κινητοποίησης Morris.

Πηγή : Crit Care Med 2008;36(8):2238-43. doi: 10.1097/CCM.0b013e318180b90e

..... σελ.75

**Εικόνα 19.** Πρωτόκολλο πρώιμης κινητοποίησης Sommers J.

Πηγή Clin Rehabil. 2015 Nov;29(11):1051–1063. doi: 10.1177/0269215514567156

.....σελ.76

**Εικόνα 20.** Συσχέτιση Συμμόρφωσης με το ABCDEF Bundle και Κλινικά Αποτελέσματα.

Πηγή: Pun BT et al. Crit Care Med 47, 3–14, doi: 10.1097/CCM.0000000000003482 (2019)

.....σελ.83

**Εικόνα 21.** Ανάλυση επιβίωσης στις 28 και 90 μέρες.

Πηγή : The REDUCE Randomized Clinical Trial. Mark van den Boogaard. JAMA. 2018 Feb20;319(7):680–691

.....σελ.85

**Εικόνα 22.** Τα αντιψυχωσικά φάρμακα είναι αναποτελεσματικά στη θεραπεία του παραληρήματος. Πηγή : The New England journal of medicine 379, 2506–2516, doi: 10.1056/NEJMoa1808217 (2018).

.....σελ.92

## Κατάλογος Πινάκων

**Πίνακας 1.:** Προγνωστικοί Δείκτες Παραληρήματος στη ΜΕΘ

.....σελ. 39

**Πίνακας 2:** Παράγοντες κινδύνου παραληρήματος που στοχεύουν οι δέσμες μέτρων ABCDEF  
Πηγή: Pun BT . Crit Care Med 47, 3–14, 2019

.....σελ.58

**Πίνακας 3:** Εργαλείο Παρατήρησης Πόνου Κρίσιμης Φροντίδας.  
Πηγή: Aljumah et al., 2018

.....σελ.59-60

**Πίνακας 4:** Φαρμακοκινητική των κοινώς χρησιμοποιούμενων οπιοειδών.  
Πηγή: Narayanan et al., 2016

.....σελ.62

**Πίνακας 5:** Επιπλοκές από την Παρατεταμένη Κατάκλιση  
.....σελ.73

**Πίνακας 6.:** Δέσμες μέτρων ABCDE ή ABCDEF και παραλήρημα  
.....σελ.79

**Πίνακας 7:** Αλγόριθμος διάγνωσης και θεραπείας για βαρέως πάσχοντες ασθενείς που παρουσιάζουν ξαφνική αλλαγή στη νοητική τους κατάσταση, συμπεριλαμβανομένης της ακατάλληλης ομιλίας

.....σελ.97

## Συντομογραφίες

A2F bundle, ABCDEF δέσμες μέτρων

ACh, acetylcholine

AI, artificial Intelligence

AWS, alcohol withdrawal syndrome

BBB, blood–brain barrier

BF, basal forebrain

CAM-ICU, Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit

CPOT, Critical – Care Pain Observation Tool

DA, dopamine

DAMPs, damage-associated molecular patterns

DRS, Delirium Rating Scale

DSM, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders

DSM-5, 5th version of the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders

DT, delirium Tremens

EEG, electroencephalogram ,ηλεκτροεγκεφαλογράφημα

EPS, extrapyramidal symptoms ,εξωπυραμδικών συμπτωμάτων

fMRI, functional magnetic resonance imaging ,λειτουργικής μαγνητικής τομογραφία

GABA, gamma-aminobutyric acid

HT, 5-hydroxytryptamine

His, histamine

ICD-11, International Classification of Diseases -11

ICDSC, Intensive Care Delirium Screening Checklist

ICU, Intensive care unit

IL<sub>1</sub>, interleukin-1

IL<sub>6</sub>, interleukin-6

IV, intravenous

LC, locus coeruleus

LDT, laterodorsal tegmental nucleus

LH, lateral hypothalamus  
 LTCI, Long-Term Cognitive Impairment  
 MCH, melanin-concentrating hormone  
 ML, machine learning  
 NA, noradrenaline  
 NLP, natural language processing  
 NPV, negative predictive value  
 NO, nitric oxide  
 NRS Numeric Rating Scale  
 NSAIDS Nonsteroidal Anti Inflammatory Drugs  
 QOL, quality of life  
 PADIS, Pain, Agitation / Sedation, Delirium, Immobility and Sleep Disruption  
 PAMPs, pathogen-associated molecular patterns  
 PICS, Post – Intensive Care Syndrome  
 PGE<sub>2</sub>, prostaglandin E2  
 PPV, positive predictive value  
 PPT, pedunculopontine tegmentum  
 PTSD, Post – Traumatic Stress Disorder  
 RAS, Reticular Activating System  
 RASS, Ramsay or Richmond Agitation – Sedation Scales  
 ROS, reactive oxygen species  
 SAT, Spontaneous Awakening Trial  
 SAPS II, Simplified Acute Physiological Score II score  
 SCCM, Society of Critical Care Medicine  
 SF-36, Short Form Health Survey-36  
 SOFA, Sequential Organ Failure Assessment  
 TCA, Tricyclic Antidepressants  
 TNF, Tumor Necrosis Factor  
 VAS, Visual Analogue Scale  
 WHO, World Health Organization  
 ΚΝΣ, Κεντρικό Νευρικό Σύστημα

## Περίληψη

### Εισαγωγή - Σκοπός

Αντικείμενο της παρούσας συστηματικής ανασκόπησης είναι η μελέτη του παραληρήματος, ενός σοβαρού νευροψυχιατρικού συνδρόμου που εκδηλώνεται με οξεία διαταραχή της προσοχής, της επίγνωσης και της γνωστικής λειτουργίας, το οποίο προκαλείται από υποκείμενη ιατρική κατάσταση και δεν μπορεί να αποδοθεί σε προϋπάρχουσα νευρογνωσιακή διαταραχή. Το παραλήρημα εμφανίζεται συχνά σε ασθενείς σε κρίσιμη κατάσταση, νοσηλευόμενους στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας (ΜΕΘ), με σημαντικές επιπτώσεις στη νοσηρότητα και τη θνησιμότητά τους. Σκοπός της εργασίας είναι η διερεύνηση της διάγνωσης, των κλινικών χαρακτηριστικών, της επιδημιολογίας, της ταξινόμησης, των παραγόντων κινδύνου, της παθοφυσιολογίας και των μηχανισμών που εμπλέκονται στην ανάπτυξή του, καθώς και των μεθόδων αξιολόγησης και παρακολούθησης, των επιπτώσεων και των στρατηγικών διαχείρισης του παραληρήματος.

### Στόχος

Ο κύριος στόχος της μελέτης είναι η συνολική αποτίμηση των διαθέσιμων δεδομένων για το παραλήρημα στη ΜΕΘ, η αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας των διαγνωστικών εργαλείων και θεραπευτικών παρεμβάσεων, καθώς και η ανάδειξη βέλτιστων πρακτικών για την πρόληψη και τη θεραπεία του. Επιπλέον, εξετάζεται η επίδραση του παραληρήματος στην συνολική έκβαση των ασθενών και η σημασία της εξατομικευμένης φροντίδας.

### Μεθοδολογία

Πραγματοποιήθηκε συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας σε βάσεις δεδομένων (PubMed, Scopus, Google Scholar, MEDLINE, Web of Science) χρησιμοποιώντας σχετικές λέξεις-κλειδιά. Περιλήφθηκαν κλινικές μελέτες, συστηματικές και περιγραφικές ανασκοπήσεις, μεταανалύσεις και κατευθυντήριες οδηγίες της τελευταίας δεκαετίας.

## Αποτελέσματα

Το παραλήρημα επηρεάζει σημαντικό ποσοστό των ασθενών στη ΜΕΘ και σχετίζεται με παράγοντες όπως η σοβαρότητα της νόσου, η σήψη, η χρήση κατασταλτικών και αναλγητικών φαρμάκων, καθώς και με μεταβολικές διαταραχές, την αισθητηριακή απομόνωση και τη διαταραχή του ύπνου. Πολλαπλές παθοφυσιολογικές διεργασίες εμπλέκονται στην ανάπτυξή του. Η διάρκειά του σχετίζεται ανεξάρτητα με αυξημένη θνησιμότητα, παρατεταμένη νοσηλεία, αυξημένο κόστος φροντίδας και επίκτητη γνωστική έκπτωση. Η έγκαιρη διάγνωση του παραληρήματος βασίζεται στη χρήση εξειδικευμένων εργαλείων αξιολόγησης, όπως οι κλίμακες CAM-ICU και ICDSC, που επιτρέπουν την αξιόπιστη ανίχνευση και παρακολούθηση των συμπτωμάτων. Οι διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες συστήνουν τη συστηματική εκτίμηση του παραληρήματος.

Η διαχείρισή του απαιτεί μια πολυδιάστατη και εξατομικευμένη στρατηγική, βασισμένη στην αναγνώριση και τροποποίηση των παραγόντων κινδύνου, την αντιμετώπιση των συμπτωμάτων και την πρόληψη μακροχρόνιων επιπτώσεων. Η φροντίδα πρέπει να είναι συστηματική και να παρέχεται από διεπιστημονική ομάδα. Οι σύγχρονες κατευθυντήριες οδηγίες PADIS (Pain, Agitation/Sedation, Delirium, Immobility - Rehabilitation/Mobilization, and Sleep - Disruption) προτείνουν την εφαρμογή της δέσμης μέτρων ABCDEF, η οποία περιλαμβάνει αξιολόγηση και διαχείριση του πόνου, συνδυασμένη καθημερινή διακοπή της καταστολής και του μηχανικού αερισμού, κατάλληλη επιλογή των αναλγητικών και κατασταλτικών φαρμάκων, πρόωμη κινητοποίηση - άσκηση και συμμετοχή της οικογένειας στην ενδυνάμωση του ασθενούς.

Αυτή η οργανωμένη στρατηγική αποσκοπεί σε μια ολιστική και μη φαρμακολογική προσέγγιση, η οποία παραμένει ο ακρογωνιαίος λίθος της θεραπείας. Παρά το γεγονός ότι σε επιλεγμένες περιπτώσεις μπορεί να χρησιμοποιηθούν φαρμακευτικοί παράγοντες — όπως η αλοπεριδόλη ή άτυπα αντιψυχωσικά — για τον έλεγχο έντονων συμπτωμάτων, καμία μελέτη δεν έχει αποδείξει την αποτελεσματικότητά τους στη θεραπεία του παραληρήματος ως συνδρόμου. Η φαρμακευτική αγωγή πρέπει να εφαρμόζεται με φειδώ και εξατομίκευση, πάντα σε συνδυασμό με μη φαρμακολογικές παρεμβάσεις.

## Συμπεράσματα

Η ανασκόπηση επιβεβαιώνει τη σημασία της πολυπαραγοντικής προσέγγισης στη διαχείριση του παραλήρηματος στη ΜΕΘ, με έμφαση στη συστηματική διάγνωση και παρακολούθηση, στην εξατομικευμένη φροντίδα και στη μείωση της χρήσης κατασταλτικών φαρμάκων. Η ολοκληρωμένη εφαρμογή στρατηγικών πρόληψης, ανίχνευσης και θεραπείας παραμένει μια σημαντική πρόκληση για τα συστήματα υγείας παγκοσμίως.

**Λέξεις – κλειδιά:** «παραλήρημα ΜΕΘ», «κρίσιμη φροντίδα», «παράγοντες κινδύνου», «εργαλεία αξιολόγησης», «πρόληψη», «διαχείριση» και «αποτελέσματα».

## Abstract

### Introduction - Purpose

The subject of this systematic review is the study of delirium, a serious neuropsychiatric syndrome characterized by acute disturbance of attention, awareness, and cognitive function, which is caused by an underlying medical condition and cannot be attributed to a pre-existing neurocognitive disorder. Delirium frequently occurs in critically ill patients admitted to the Intensive Care Unit (ICU), with significant impacts on morbidity and mortality. The aim of this work is to investigate the diagnosis, clinical characteristics, epidemiology, classification, risk factors, pathophysiology and mechanisms involved in its development, as well as the methods of assessment and monitoring, the impacts, and the management strategies of delirium.

### Objective

The primary objective of the study is to comprehensively assess the available data on delirium in the ICU, evaluate the effectiveness of diagnostic tools and therapeutic interventions, and highlight best practices for its prevention and treatment. Additionally, the effect of delirium on the overall patient outcomes and the importance of individualized care are examined.

### Methodology

A systematic literature review was conducted using databases (PubMed, Scopus, Google Scholar, MEDLINE, Web of Science) with relevant keywords. Clinical studies, systematic and descriptive reviews, meta-analyses, and guidelines from the last decade were included.

### Results

Delirium affects a significant percentage of ICU patients and is associated with factors such as the severity of illness, sepsis, the use of sedatives and analgesics, as well as metabolic disturbances, sensory isolation, and sleep disturbances. Multiple pathophysiological processes are involved in its development. Its duration is independently associated with increased mortality, prolonged hospitalization, higher healthcare costs, and acquired cognitive decline. Early diagnosis of delirium relies on the use of specialized assessment tools such as the CAM-ICU and ICDSC scales, which allow reliable detection and monitoring of symptoms. International

guidelines recommend the systematic assessment of delirium.

Management requires a multidimensional and individualized strategy based on identifying and modifying risk factors, managing symptoms, and preventing long-term effects. Care should be systematic and provided by a multidisciplinary team. The current PADIS (Pain, Agitation/Sedation, Delirium, Immobility - Rehabilitation/Mobilization, and Sleep - Disruption) guidelines propose the implementation of the ABCDEF bundle, which includes pain assessment and management, daily interruption of sedation and mechanical ventilation, appropriate selection of analgesics and sedatives, prevention and management of delirium, early mobilization and exercise, and family involvement in patient empowerment.

This organized strategy aims for a holistic and non-pharmacological approach, which remains the cornerstone of treatment. Although pharmacological agents, such as haloperidol or atypical antipsychotics, may be used in selected cases for controlling severe symptoms, no study has demonstrated their efficacy in treating delirium as a syndrome. Pharmacological treatment should be used sparingly and individualized, always in combination with non-pharmacological interventions.

## Conclusions

The review confirms the importance of a multifactorial approach in managing delirium in the ICU, with an emphasis on systematic diagnosis and monitoring, individualized care, and reducing the use of sedative medications. The comprehensive application of prevention, detection, and treatment strategies remains a significant challenge for healthcare systems worldwide.

**Keywords:** "ICU delirium", "critical care", "risk factors", "assessment tools", "prevention", "management" and "outcomes".

## Εισαγωγή

Το παραλήρημα είναι μια συχνή και σοβαρή νευροψυχιατρική διαταραχή που εμφανίζεται σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας (ΜΕΘ), δυστυχώς όμως παραμένει συχνά υποεκτιμημένη και δεν παρακολουθείται συστηματικά. [1] Χαρακτηρίζεται από οξεία μεταβολή στη νοητική κατάσταση, διαταραχές της προσοχής, της αντίληψης και της συνείδησης, καθώς και διακυμάνσεις στην κλινική του πορεία. Η επίπτωσή του στη ΜΕΘ κυμαίνεται από 30% έως 80%, επηρεάζοντας σημαντικά την κλινική έκβαση και τη λειτουργικότητα των ασθενών.

Οι κλινικές εκδηλώσεις του παραληρήματος ποικίλλουν και διακρίνονται σε υπερκινητικό, υποκινητικό και μεικτό τύπο. Το υπερκινητικό παραλήρημα χαρακτηρίζεται από έντονη ανησυχία, σύγχυση και υπερδιέγερση, ενώ το υποκινητικό παραλήρημα εκδηλώνεται με απάθεια, λήθαργο και μειωμένη αντιδραστικότητα. Ο μεικτός τύπος περιλαμβάνει εναλλαγές μεταξύ αυτών των δύο καταστάσεων.

Οι συνέπειες του παραληρήματος στους ασθενείς της ΜΕΘ είναι πολυδιάστατες και περιλαμβάνουν αύξηση της θνησιμότητας, παράταση του χρόνου νοσηλείας, κίνδυνο εμφάνισης μακροχρόνιων γνωστικών ελλειμμάτων και δυσκολίες στην λειτουργική αποκατάσταση, γεγονός που επιβαρύνει επιπλέον τις οικογένειες και τους φροντιστές.

Παρά τις σοβαρές συνέπειες, το παραλήρημα συχνά υποδιαγιγνώσκεται ή δεν του δίδουμε την πρέπουσα σημασία ή δεν αντιμετωπίζεται επαρκώς. Αυτό μπορεί να οφείλεται σε αντιλήψεις ότι δεν υπάρχει αποτελεσματική παρέμβαση ή ότι η γνωστική δυσλειτουργία είναι αναμενόμενη σε κατασταλαμένους ασθενείς στη ΜΕΘ. [2] Επιπλέον, η χρήση κατασταλτικών, αν και απαραίτητη για τον μηχανικό αερισμό, μπορεί να συμβάλλει στην ανάπτυξη παραληρήματος και στην μακροπρόθεσμη δυσλειτουργία του εγκεφάλου. Η αντίληψη ότι τα κατασταλτικά είναι "απαραίτητα" για τους βαρείς πάσχοντες ασθενείς συχνά παραβλέπει τις σημαντικές μακροπρόθεσμες επιπτώσεις που μπορεί να έχουν αυτά τα φάρμακα στον εγκέφαλο.

Εκτός από το παραλήρημα και ο αποπροσανατολισμός θεωρούνται συχνά αναπόφευκτες ή ακόμα και "φυσιολογικές" συνέπειες της καταστολής στην ΜΕΘ, αλλά μπορούν να έχουν μακροχρόνιες επιπτώσεις στην ανάρρωση και στην ποιότητα ζωής των ασθενών μας μετά την

έξοδο από την ΜΕΘ. Η έλλειψη παραθύρων και οι διαταραγμένοι κύκλοι μέρας-νύχτας στη ΜΕΘ συμβάλλουν στην παραμόρφωση της αντίληψης του χρόνου και του χώρου, επιδεινώνοντας την σύγχυση και τον αποπροσανατολισμό. [3]

Η παρούσα μεταπτυχιακή διπλωματική εργασία αποτελεί μία ανασκόπηση μέσω ολοκληρωμένης αναζήτηση της βιβλιογραφίας που διεξήχθη σε ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων (PubMed, Scopus, Web of Science, Cochrane library, metadata, MEDLINE και Cinahl ), για το χρονικό διάστημα από 2015 έως 2025. Χρησιμοποιήθηκαν συνδυασμοί λέξεων-κλειδιών όπως : «παραλήρημα ΜΕΘ», «κρίσιμη φροντίδα», «παράγοντες κινδύνου», «εργαλεία αξιολόγησης», «πρόληψη», «διαχείριση» και «αποτελέσματα». «ICU delirium», «critical care», «risk factors», «assessment tools», «prevention», «management» και «outcomes».

Ως κριτήρια ένταξης ορίστηκαν: (α) δημοσιεύσεις στην αγγλική γλώσσα, (β) πρωτογενείς ερευνητικές μελέτες ή συστηματικές και περιγραφικές ανασκοπήσεις, μετά – αναλύσεις και κατευθυντήριες οδηγίες της τελευταίας δεκαετίας με έμφαση σε ενήλικους ασθενείς ΜΕΘ και (γ) σαφής αναφορά στη διάγνωση, αξιολόγηση ή διαχείριση του παραληρήματος. Εξαιρέθηκαν μελέτες που αφορούσαν παιδιατρικό πληθυσμό, μη κριτικά πάσχοντες ή μη σχετιζόμενα σύνδρομα.

Η παρούσα συστηματική ανασκόπηση αποσκοπεί στη σφαιρική διερεύνηση του παραληρήματος στους ασθενείς της Μονάδας Εντατικής Θεραπείας (ΜΕΘ), με έμφαση στη διάγνωση, τα κλινικά χαρακτηριστικά, την επιδημιολογία, την ταξινόμηση, τους παράγοντες κινδύνου, καθώς και στην παθοφυσιολογία και τους υποκείμενους μηχανισμούς που συμβάλλουν στην ανάπτυξή του. Παράλληλα, εξετάζονται οι διαθέσιμες μέθοδοι αξιολόγησης και παρακολούθησης, οι επιπτώσεις του παραληρήματος στην έκβαση των ασθενών, καθώς και οι σύγχρονες στρατηγικές πρόληψης και θεραπευτικής διαχείρισης.

Μέσω της ανάλυσης της σύγχρονης βιβλιογραφίας επιδιώκεται η ανάδειξη τεκμηριωμένων και βέλτιστων κλινικών πρακτικών για την έγκαιρη αναγνώριση, την αποτελεσματική πρόληψη και την κατάλληλη θεραπευτική παρέμβαση. Τελικός στόχος είναι η βελτίωση της πρόγνωσης των

ασθενών και η ελαχιστοποίηση των επιπλοκών που σχετίζονται με αυτή τη σοβαρή νευροψυχιατρική διαταραχή.

Η παρούσα συστηματική ανασκόπηση στοχεύει στην απάντηση των εξής επιμέρους ερευνητικών ερωτημάτων:

1. Ποιος είναι ο ορισμός, η κλινική εικόνα και οι τύποι του παραληρήματος στη ΜΕΘ; Ποια είναι η επίπτωσή του και ποιοι οι κύριοι προγνωστικοί δείκτες;
2. Ποιες είναι οι αιτιολογικές παράμετροι, η παθοφυσιολογία και οι υποκείμενοι μηχανισμοί του παραληρήματος σε ασθενείς της ΜΕΘ; Πώς επηρεάζει τη διάρκεια νοσηλείας, την πρόγνωση και τη συνολική έκβαση των ασθενών; Ποιες είναι οι βραχυπρόθεσμες και μακροπρόθεσμες επιπτώσεις του (οργανικές, ψυχολογικές και κοινωνικοοικονομικές);
3. Ποιες προκλήσεις ανακύπτουν στην εκτίμηση του παραληρήματος σε διασωληνωμένους ή βαρέως πάσχοντες ασθενείς της ΜΕΘ;
4. Ποια διαγνωστικά εργαλεία έχουν αναπτυχθεί για τη βελτίωση της αξιολόγησης και της παρακολούθησης του παραληρήματος στη ΜΕΘ; Ποιες είναι οι διεθνώς αναγνωρισμένες κατευθυντήριες οδηγίες που διέπουν τη διαχείρισή του;
5. Ποιες πρακτικές παρεμβάσεις και αλλαγές στο κλινικό περιβάλλον της ΜΕΘ προτείνονται για την ενίσχυση της αναγνώρισης και της διαχείρισης του παραληρήματος;
6. Ποιες είναι οι πλέον αποτελεσματικές στρατηγικές πρόληψης και αντιμετώπισης του παραληρήματος στη ΜΕΘ, τόσο φαρμακευτικές όσο και μη φαρμακευτικές; Ποια είναι τα χαρακτηριστικά, οι ενδείξεις, οι ανεπιθύμητες ενέργειες και οι συνιστάμενοι συνδυασμοί των φαρμακευτικών σκευασμάτων; Ποια είναι τα μέτρα ορθολογικής χρήσης φαρμάκων και ποια η θέση των πολυπαραγοντικών δεσμών παρέμβασης (“bundles”) στη διαχείριση της διαταραχής;
7. Πώς προσαρμόζονται οι στρατηγικές διαχείρισης του παραληρήματος σε ασθενείς με ειδικές κλινικές καταστάσεις, όπως καρδιοαναπνευστική, νεφρική ή ηπατική ανεπάρκεια, παχυσαρκία, νευρομυϊκές διαταραχές ή πολύπλοκα θεραπευτικά σχήματα; Ποιος είναι ο ρόλος της εξατομικευμένης φροντίδας στη ΜΕΘ;

## Κεφάλαιο 1ο: Διαγνωστική προσέγγιση του παραληρήματος στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας.

### 1.1 Βασικά στοιχεία : Ορισμός, κλινική εικόνα και διαφορική διάγνωση του παραληρήματος των ασθενών στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας. Ορισμός παραληρήματος

Ο όρος *παραλήρημα* προέρχεται από το λατινικό *delirare*, που σημαίνει «παρεκκλίνω από τη λογική» ή «λέω ασυναρτησίες». Πολλοί όροι έχουν χρησιμοποιηθεί διαχρονικά για την περιγραφή αυτής της κατάστασης, όπως: οξύ (ψυχό)οργανικό σύνδρομο, οξύ συγχυτικό παραλήρημα, οξεία συγχυτική κατάσταση ή οξεία εγκεφαλική ανεπάρκεια. Στην αρχαιότητα, ο Ιπποκράτης και ο Γαληνός περιέγραψαν καταστάσεις παρόμοιες με παραληρητικές διαταραχές, τις οποίες απέδιδαν σε ανισορροπίες των χυμών του σώματος. Κατά τον Μεσαίωνα, τέτοιες καταστάσεις συχνά αποδίδονταν σε δαιμονική κατοχή ή θεϊκή τιμωρία.

Στα τέλη του 18ου και στις αρχές του 19ου αιώνα, ο Γάλλος γιατρός Philippe Pinel, πρωτοπόρος της ψυχιατρικής, περιέγραψε το μονομανιακό παραλήρημα ως διαταραχή της σκέψης που δεν επηρεάζει κατ' ανάγκην τη συνολική νοητική λειτουργία. Ο μαθητής του, Jean-Étienne Dominique Esquirol, ανέπτυξε περαιτέρω την έννοια του παραληρητικού συνδρόμου. Κατά τον 20ό αιώνα, οι Sigmund Freud, Emil Kraepelin και Eugen Bleuler μελέτησαν το παραλήρημα στο πλαίσιο της σχιζοφρένειας και των ψυχωσικών διαταραχών. Το 1909, ο Karl Bonhoeffer περιέγραψε το παραλήρημα ως κλινική μορφή οξείας εγκεφαλικής ανεπάρκειας.

Η έλλειψη ενιαίας ορολογίας έχει οδηγήσει σε υποεκπροσώπηση του παραληρήματος στα νοσοκομειακά δεδομένα και στον διαχωρισμό της σχετικής βιβλιογραφίας. Ένα διεπιστημονικό σχήμα, το οποίο εγκρίθηκε από δέκα μεγάλες επιστημονικές εταιρείες, πρότεινε τη χρήση δύο μόνο όρων: παραλήρημα, που είναι η κλινική εκδήλωση, και οξεία εγκεφαλοπάθεια, που περιγράφει την υποκείμενη παθοβιολογική διεργασία. Η οξεία εγκεφαλοπάθεια δεν αποτελεί κλινικό σύνδρομο· αντιθέτως, ορίζεται ως μία ταχέως αναπτυσσόμενη, διάχυτη παθοβιολογική διεργασία, η οποία ενδέχεται να εκδηλωθεί ως παραλήρημα ή, σε περιπτώσεις σοβαρά μειωμένου

επιπέδου συνείδησης, ως κώμα. Συνεπώς, η οξεία εγκεφαλοπάθεια αναφέρεται στη διαταραχή του εγκεφάλου που υποκρύπτει το παραλήρημα. Μια ανασκόπηση πρότεινε τον όρο «διαταραχή παραληρήματος» (delirium disorder) για να περιγράψει τόσο το κλινικό φαινότυπο του παραληρήματος όσο και την υποκείμενη εγκεφαλοπάθεια.

Σήμερα, ο ορισμός βασίζεται στα σύγχρονα διαγνωστικά εγχειρίδια DSM-5 και ICD-11. Σύμφωνα με το DSM-5 (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5η έκδοση), το παραλήρημα (*delirium*) είναι η κλινική κατάσταση που χαρακτηρίζεται από συνδυασμό χαρακτηριστικών, δηλαδή μια σοβαρή διαταραχή της προσοχής και της επίγνωσης, που αναπτύσσεται σε σύντομο χρονικό διάστημα και χαρακτηρίζεται από διακυμάνσεις στη σοβαρότητα των συμπτωμάτων κατά τη διάρκεια της ημέρας.

#### **Κριτήρια διάγνωσης παραληρήματος (DSM-5):**

1. **Διαταραχή της προσοχής** (το κορυφαίο υποχρεωτικό χαρακτηριστικό): (π.χ. μειωμένη ικανότητα συγκέντρωσης, διατήρησης ή μετατόπισης της προσοχής) και **μείωση της επίγνωσης του περιβάλλοντος**.
2. **Οξεία έναρξη** (σε ώρες ή λίγες ημέρες) και **διακύμανση** της σοβαρότητας των συμπτωμάτων κατά τη διάρκεια της ημέρας.
3. Επιπρόσθετη διαταραχή της γνωστικής λειτουργίας: ελλείμματα μνήμης, αποπροσανατολισμός, διαταραχές γλώσσας, οπτικοχωρικής ικανότητας ή αντίληψης.
4. Τα συμπτώματα δεν εξηγούνται από προϋπάρχουσα, καθιερωμένη ή εξελισσόμενη νευρογνωστική διαταραχή (π.χ. άνοια), ούτε από σοβαρά μειωμένο επίπεδο συνείδησης (π.χ. κώμα).
5. Υπάρχουν ενδείξεις ότι η διαταραχή είναι άμεσο αποτέλεσμα ιατρικής κατάστασης, χρήσης ή στέρησης ουσιών, έκθεσης σε τοξίνες ή άλλης αιτιολογίας. [4]

Όταν λείπουν ένα ή περισσότερα από τα παραπάνω κριτήρια, γίνεται διάγνωση υποσυνδρομικού παραληρήματος (subsyndromal delirium). Η αντιμετώπισή του είναι παρόμοια με αυτή του πλήρους συνδρόμου. Το υποσυνδρομικό παραλήρημα είναι συχνό σε βαρέως πάσχοντες και η διάρκειά του αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα για την ανάγκη ιδρυματοποίησης μετά τη νοσηλεία. Η τακτική και λεπτομερής παρακολούθηση όλων των συμπτωμάτων —τόσο

του πλήρους όσο και του υποσυνδρομικού παραληρήματος— επιτρέπει την έγκαιρη ανίχνευση και συμβάλλει στη μείωση των μακροπρόθεσμων επιπτώσεων και της ανάγκης ιδρυματοποίησης.[5]

---

## Κλινική εικόνα παραληρήματος

Η κλινική εικόνα χαρακτηρίζεται από αιφνίδια έναρξη και διακυμάνσεις στη βαρύτητα των συμπτωμάτων εντός της ίδιας ημέρας. Τα κύρια χαρακτηριστικά περιλαμβάνουν:

1. **Διαταραχές ύπνου και κιρκάδιου ρυθμού**
  - ο Αϋπνία ή υπνηλία
  - ο Αντιστροφή κύκλου ύπνου-αφύπνιση  
(Πολλές φορές προηγούνται των υπόλοιπων συμπτωμάτων.)
2. **Ψυχοκινητικές διαταραχές και συμπεριφορά**
  - ο Υπερκινητικός τύπος: διέγερση, ανησυχία, επιθετικότητα
  - ο Υποκινητικός τύπος: λήθαργος, βραδύτητα αντιδράσεων
  - ο Μικτός τύπος: εναλλαγές μεταξύ υπερκινητικότητας και υποκινητικότητας
3. **Συναισθηματική αστάθεια**
  - ο Ευμετάβλητη διάθεση
  - ο Άγχος, ευερεθιστότητα
  - ο Αμηχανία ή καταθλιπτική διάθεση
  - ο Απόσυρση ή ξαφνικές συναισθηματικές μεταβολές (ευφορία, θυμός)
4. **Διαταραχές αντίληψης**
  - ο Οπτικές κυρίως παραισθήσεις και ψευδαισθήσεις
  - ο Παρανοϊκές ιδέες (π.χ. ιδέες αναφοράς ή διώξεως )
  - ο Αισθητηριακές διαστροφές (αλλοιωμένη αντίληψη περιβάλλοντος)
5. **Διαταραχές λόγου, μνήμης, σκέψης και προσανατολισμού**
  - ο Λόγος: ασυνάρτητος, ψιθυριστός
  - ο Μνήμη: διαταραχή στην καταγραφή, παγίωση και ανάκληση πληροφοριών κυρίως της βραχυπρόθεσμης μνήμης και αμνησία μετά την αποδρομή

- ο Σκέψη: αποδιοργανωμένη, συγκεχυμένη, παραληρηματική
- ο Προσανατολισμός: αρχικά διαταράσσεται ο προσανατολισμός στον χρόνο, έπειτα στον χώρο, στα πρόσωπα και, σε σοβαρές περιπτώσεις, στην προσωπική ταυτότητα

#### 6. Διαταραχή προσοχής και συνείδησης

- ο Δυσκολία συγκέντρωσης, αποσπασματική σκέψη
- ο Μειωμένη ικανότητα εστίασης και διατήρησης της προσοχής
- ο Έλλειψη εναισθησίας για την κατάσταση του ασθενούς

---

## Διαφορική διάγνωση παραληρήματος

Το παραλήρημα πρέπει να διαφοροδιαγνωστεί από καταστάσεις όπως:

### 1. Σύνδρομο Στέρησης Αλκοόλ (Alcohol Withdrawal Syndrome (AWS) [6]

Απαιτείται προσεκτική αξιολόγηση, καθώς η διαγνωστική και θεραπευτική προσέγγιση διαφέρει σημαντικά.

**Κύρια σημεία διαφοροποίησης:**

- **Τρομώδες παραλήρημα (Delirium Tremens – DT):**
  - ο Εμφανίζεται 48–96 ώρες μετά την τελευταία κατανάλωση αλκοόλ
  - ο Χαρακτηρίζεται από:
    - Παραισθήσεις (οπτικές – συχνά μικροζωοψίες, απτικές, ακουστικές)
    - Σοβαρή αυτόνομη αστάθεια: υπέρταση, ταχυκαρδία, υπερθερμία
    - Έντονη διέγερση, παραληρητικές ιδέες και σύγχυση
- **Επιληπτικές κρίσεις από στέρηση αλκοόλ:**
  - ο Συνήθως 6–48 ώρες μετά την τελευταία πρόσληψη
  - ο Πρέπει να αποκλειστούν άλλες αιτίες κρίσεων (π.χ. επιληψία, κρανιοεγκεφαλική κάκωση, μεταβολικές διαταραχές)

### 2. Διακοπή αντιψυχωσικών σε ψυχικά πάσχοντες [7]

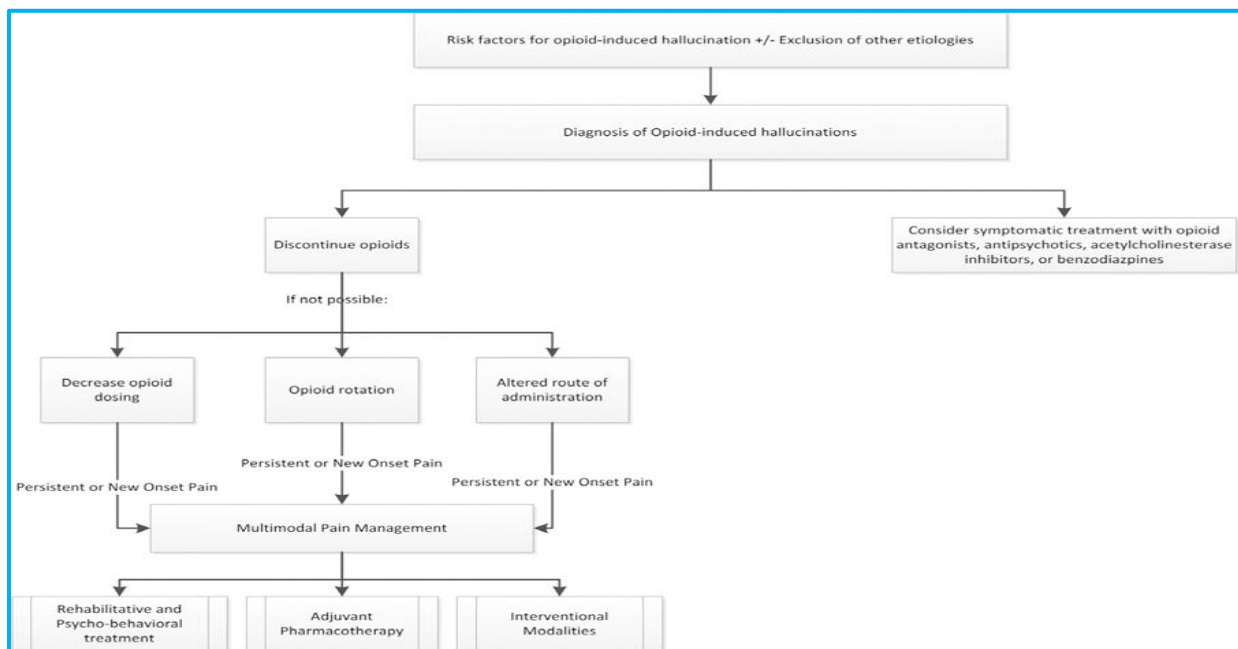
Η απότομη διακοπή αντιψυχωσικών μπορεί να προκαλέσει σωματικά, γνωστικά, συναισθηματικά ή ψυχωτικά συμπτώματα ή διαταραχές που σχετίζονται με τον ύπνο. Σε αντίθεση με το παραλήρημα, δεν συνοδεύεται από οξεία έναρξη, διακύμανση του επιπέδου συνείδησης ή σοβαρό αποπροσανατολισμό.

### 3. Στέρηση ύπνου [8]

Συχνή σε ασθενείς ΜΕΘ. Μπορεί να προκαλέσει παραισθήσεις, χωρίς όμως συνοδά γνωστικά ελλείμματα.

### 4. Παραισθήσεις από χρήση οπιοειδών [9]

Η αυξημένη χρήση οπιοειδών, ιδιαίτερα σε ασθενείς με καρκινικό πόνο ή στο τελικό στάδιο ζωής, έχει οδηγήσει σε αύξηση των περιστατικών οπιοειδών-επαγόμενων παραισθήσεων. Η ακριβής διάγνωση είναι κρίσιμη για την κατάλληλη διαχείριση. ( εικόνα 1 ) ( πίνακας 7)



**Εικόνα 1.** Αλγόριθμος αντιμετώπισης παραισθήσεων από οπιοειδή

Πηγή: Anesth Analg. 2016 Oct;123(4):836–843

## 1.2 Επιδημιολογία του παραληρήματος των ασθενών στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας.

Ιστορικά, το παραλήρημα παρατηρούνταν στο 60–80% των μηχανικά αεριζόμενων ασθενών [10] και στο 20–50% των ασθενών ΜΕΘ με ηπιότερη νόσο [11]. Η επιδημιολογία του παραληρήματος ποικίλλει σημαντικά, ανάλογα με τα χαρακτηριστικά του πληθυσμού και το περιβάλλον νοσηλείας. Σύμφωνα με 33 μελέτες υψηλής ποιότητας με μετα-ανάλυση του 2020, η επικράτηση του παραληρήματος στους νοσηλευόμενους ηλικιωμένους ασθενείς σε γενικές παθολογικές κλινικές ανέρχεται σε περίπου 23% [12].

Μετά από χειρουργικές επεμβάσεις, τα ποσοστά παραληρήματος κυμαίνονται:

- από χαμηλά μονοψήφια ποσοστά σε ασθενείς που υποβάλλονται σε μικρές, εκλεκτικές επεμβάσεις,
- έως και  $\geq 20\%$  σε ασθενείς υψηλού κινδύνου, που υποβάλλονται σε μεγάλες ή επείγουσες επεμβάσεις.

Στους ασθενείς με οξύ εγκεφαλικό επεισόδιο, η επικράτηση του παραληρήματος υπολογίζεται σε περίπου 25%.

Σε παρηγορητικές δομές, τα ποσοστά παρουσιάζουν σημαντική διακύμανση:

- 4–12% στην κοινότητα,
- 9–57% στα νοσοκομεία,
- έως και 88% σε ασθενείς κατά τις τελευταίες εβδομάδες της ζωής τους.

Στις Μονάδες Εντατικής Θεραπείας, η συνολική επικράτηση παραληρήματος είναι περίπου 31,8% σε όλους τους ασθενείς και φτάνει το **50 -70%** στους μηχανικά αεριζόμενους. Η μεγάλη διακύμανση αντικατοπτρίζει τη διαφορετικότητα των πληθυσμών (π.χ. ηλικία, ευπάθεια) και των παραγόντων που προκαλούν παραλήρημα.

Με την ευρύτερη χρήση επικυρωμένων διαγνωστικών εργαλείων και τις τροποποιήσεις στη διαχείριση των ασθενών ΜΕΘ - ιδίως μέσω της μείωσης της υπερβολικής καταστολής και της

ακινησίας - τα ποσοστά παραληρήματος έχουν μειωθεί κατά περίπου 25% σε πολλές μονάδες. Μια μεγάλη προοπτική μελέτη, που διεξήχθη σε 21 κέντρα, κατέγραψε επικράτηση παραληρήματος στο 48% των μηχανικά αερίζομενων ασθενών με καταπληξία - ομάδα στην οποία προηγουμένως τα ποσοστά ξεπερνούσαν το 75% για περισσότερα από 15 χρόνια, χρησιμοποιώντας την ίδια μεθοδολογία [13].

### 1.3 Τύποι του παραληρήματος των ασθενών στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας.

Το παραλήρημα στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας αποτελεί ένα ετερογενές κλινικό σύνδρομο που μπορεί να ταξινομηθεί με βάση τόσο την κινητική δραστηριότητα όσο και την αιτιολογία. Αυτές οι διακρίσεις έχουν ιδιαίτερη σημασία, καθώς σχετίζονται με την πρόγνωση, τη διάρκεια του επεισοδίου και τις μακροπρόθεσμες επιπτώσεις στη γνωστική λειτουργία των ασθενών.

**Ανάλογα με την κινητική δραστηριότητα**, διακρίνονται τρεις φαινότυποι παραληρήματος:

- **Υπερδραστήριο παραλήρημα/ υπερκινητικό:** χαρακτηρίζεται από διέγερση, ανησυχία, ευερεθιστότητα και συχνά απόπειρες απομάκρυνσης ιατρικού εξοπλισμού.
- **Υποδραστήριο παραλήρημα/ υποκινητικό :** ο ασθενής παρουσιάζει απάθεια, λήθαργο, μειωμένη ανταπόκριση και επίπεδη συναισθηματική έκφραση. Είναι ο πλέον δύσκολα αναγνωρίσιμος τύπος, καθώς μπορεί να συγχέεται με καταθλιπτικά ή καταβολικά συμπτώματα.
- **Μικτό παραλήρημα:** εναλλαγές μεταξύ υπερ- και υποδραστηριότητας κατά τη διάρκεια του ίδιου επεισοδίου. [14]

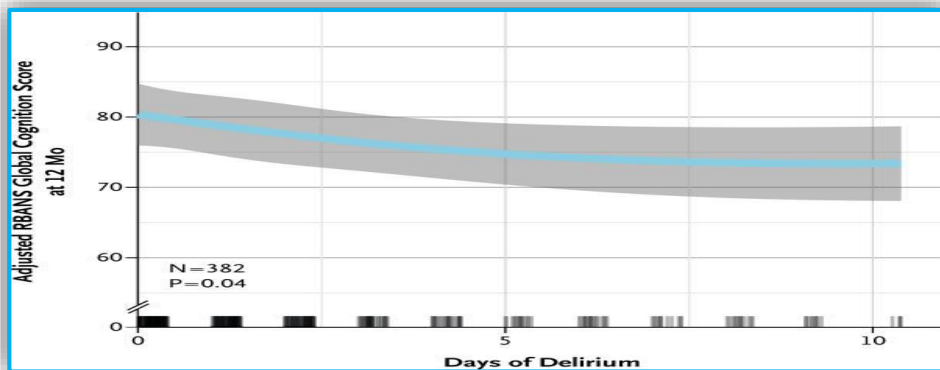
Το υποδραστήριο παραλήρημα στη ΜΕΘ είναι ιδιαίτερα δύσκολο στην αναγνώριση, καθώς δεν συνοδεύεται από τις εμφανείς εκδηλώσεις διέγερσης και ανησυχίας που τραβούν την προσοχή των επαγγελματιών υγείας. Συχνά συγχέεται με κόπωση, κατάθλιψη ή θεωρείται φυσιολογική εξέλιξη της κατάστασης του ασθενούς. Η μεγαλύτερη ηλικία είναι ένας ισχυρός προγνωστικός παράγοντας για υποδραστήριο παραλήρημα σε ασθενείς ΜΕΘ. Το υποδραστήριο παραλήρημα είναι ο συχνότερος τύπος στη ΜΕΘ (71% έναντι 17% του υπερδραστήριου), διαρκεί περισσότερο (διάμεση διάρκεια 3 έναντι 1 ημέρας), και έχει συσχετιστεί με χειρότερη πρόγνωση,

περιλαμβανομένης της μακροχρόνιας γνωστικής έκπτωσης, επηρεάζοντας τόσο τη συνολική γνωστική λειτουργία όσο και την εκτελεστική λειτουργία [15]

**Ανάλογα με την αιτιολογία**, το παραλήρημα μπορεί να ταξινομηθεί σε:

- Υποξικό παραλήρημα (λόγω ανεπαρκούς οξυγόνωσης του εγκεφάλου),
- Σηπτικό παραλήρημα (ως απάντηση στη συστηματική φλεγμονώδη αντίδραση στη σήψη),
- Σχετιζόμενο με κατασταλτικά φάρμακα παραλήρημα,
- Μεταβολικό παραλήρημα (λόγω ηπατικής ή νεφρικής δυσλειτουργίας),
- Μη ταξινομήσιμο, όταν δεν ανιχνεύεται σαφής αιτιολογικός παράγοντας.

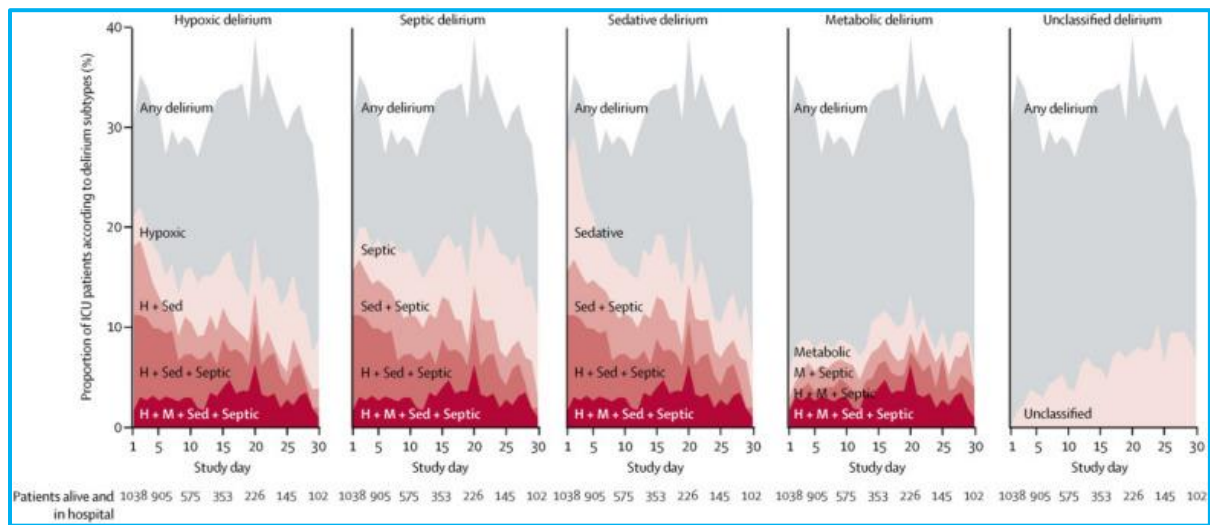
Σε μια πολυκεντρική προοπτική μελέτη (BRAIN-ICU και MIND-ICU), το παραλήρημα που σχετιζόταν με καταστολή ήταν ο συχνότερος φαινότυπος (63% των ημερών παραληρήματος) (εικόνα 2) και η μεγαλύτερη διάρκειά του προέβλεπε σημαντική έκπτωση της συνολικής γνωστικής λειτουργίας στους 12 μήνες, όπως μετρήθηκε με την κλίμακα RBANS. (εικόνα 3) Παρόμοια συσχέτιση βρέθηκε και για τους φαινοτύπους του υποξικού, σηπτικού και μη ταξινομήσιμου, γεγονός που υποδηλώνει χειρότερη μακροχρόνια γνωστική λειτουργία. Αντίθετα, η διάρκεια του μεταβολικού παραληρήματος δεν φάνηκε να επηρεάζει αρνητικά τη γνωστική έκβαση.[2,17] (εικόνα 4)



**Εικόνα 3.** Duration of Delirium and Global Cognition Score at 12 Months.

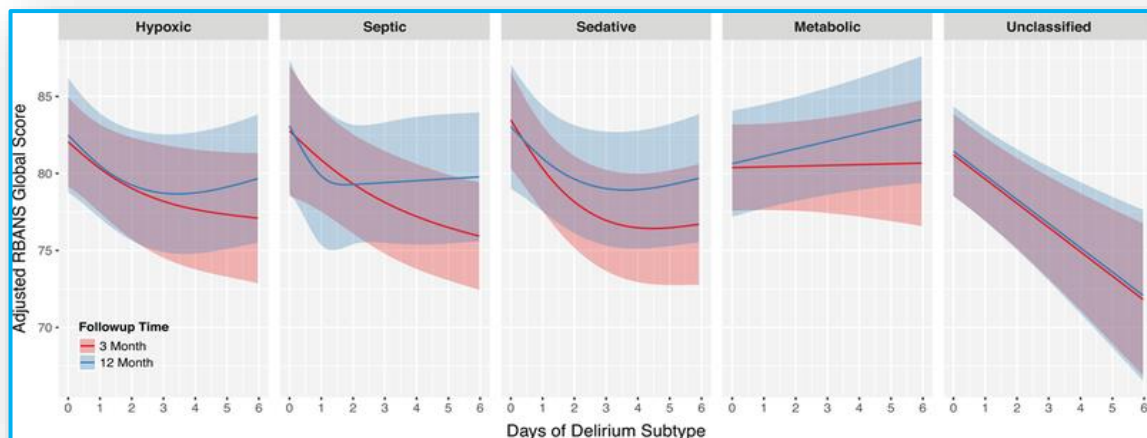
Μεγαλύτερη διάρκεια παραληρήματος σχετίστηκε ανεξάρτητα με χαμηλότερη βαθμολογία στην κλίμακα RBANS (Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status).

Πηγή: N Engl J Med. 2013;369(14):1306–1316.



**Εικόνα 2.** Κατανομή των υποτύπων παραληρήματος κατά τη διάρκεια της νοσηλείας στη ΜΕΘ.

Κάθε γράφημα αντιστοιχεί σε έναν τύπο παραληρήματος. Η γκρι σκίαση δείχνει την παρουσία οποιουδήποτε παραληρήματος, ενώ οι αποχρώσεις του κόκκινου αναπαριστούν μεμονωμένους ή συνδυασμένους φαινοτύπους. Το παραλήρημα σχετιζόμενο με καταστολή ήταν το συχνότερο, ενώ οι συνδυασμοί αιτιών ήταν λιγότερο συχνοί αλλά κλινικά σημαντικοί. Πηγή: Lancet Respir Med. 2018;6(3):213–222.



**Εικόνα 4.** Συσχετίσεις μεταξύ της διάρκειας των φαινοτύπων παραληρήματος και των RBANS Global Cognition Scores at 3 and 12 month follow-up.

Πηγή : Lancet Respir Med 2018;6(3):213–222.

Μια ειδική μορφή είναι το **ταχέως αναστρέψιμο παραλήρημα που σχετίζεται με καταστολή**, το οποίο εμφανίζεται κατά τη λήψη κατασταλτικών και υποχωρεί εντός 2 ωρών από τη διακοπή τους κατά τη διάρκεια δοκιμής αυτόματης αφύπνισης (SAT). Εάν το παραλήρημα επιμένει πέραν του 2ώρου, χαρακτηρίζεται ως **επίμονο παραλήρημα**. Τα βασικά ευρήματα δείχνουν ότι το ταχέως αναστρέψιμο είναι συχνό, υποχωρεί μετά τη διακοπή των κατασταλτικών και έχει καλύτερη πρόγνωση, με υψηλότερα ποσοστά εξόδου από το νοσοκομείο ενώ το επίμονο παραλήρημα συνδέεται με χειρότερες εκβάσεις, όπως μεγαλύτερη διάρκεια νοσηλείας και αυξημένη θνησιμότητα στο 1 έτος. Τα αποτελέσματα αυτά τονίζουν την ανάγκη να λαμβάνεται υπόψη ο βαθμός καταστολής κατά την αξιολόγηση του παραληρήματος και να ενσωματώνεται η καθημερινή διακοπή των κατασταλτικών για τη βελτίωση της πρόγνωσης των ασθενών.[16]

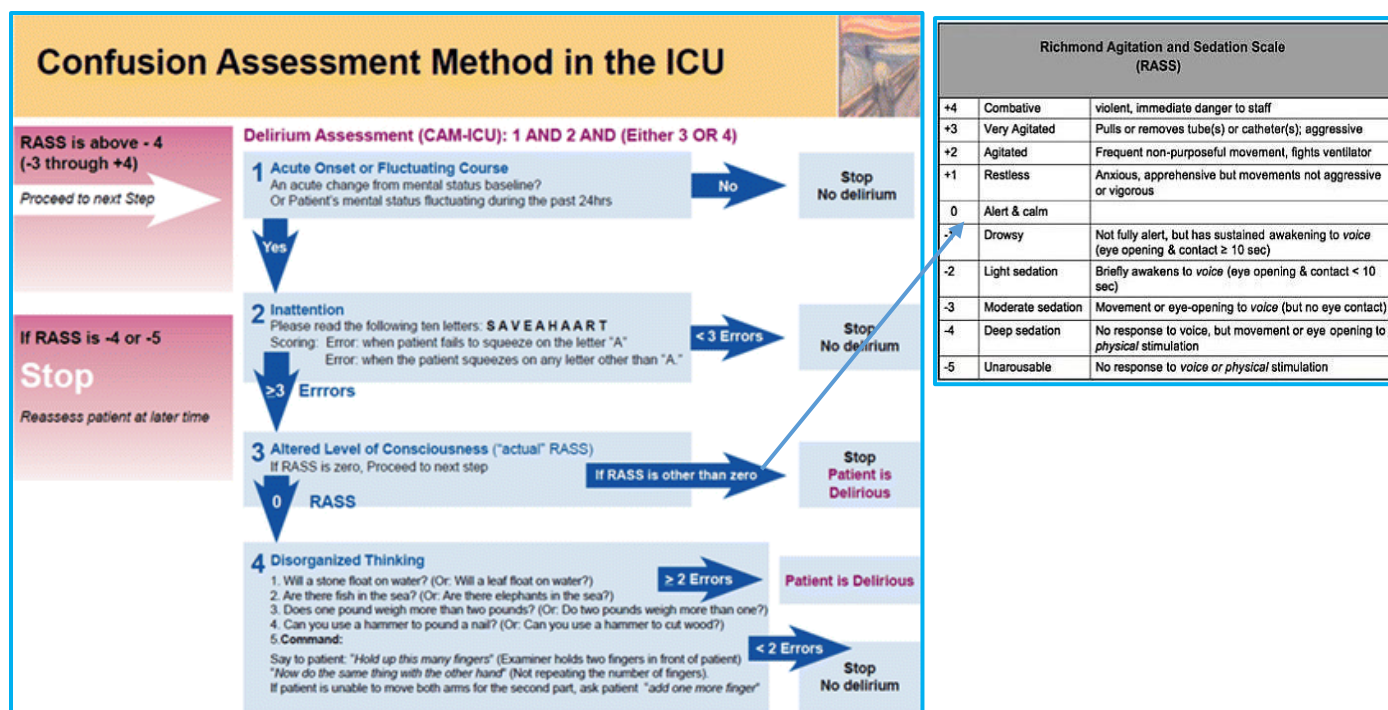
Η **ταξινόμηση του παραληρήματος** είναι ουσιαστική όχι μόνο για την έγκαιρη διάγνωση και πρόγνωση αλλά και για την ανάπτυξη στοχευμένων παρεμβάσεων. Παρά τις σημαντικές εξελίξεις, οι σύγχρονες ερευνητικές και θεραπευτικές προσεγγίσεις συχνά δεν λαμβάνουν επαρκώς υπόψη την ετερογένεια του συνδρόμου. Η αναγνώριση και διαφοροποίηση των υποτύπων παραληρήματος μπορεί να συμβάλει ουσιαστικά στην κατανόηση της παθοφυσιολογίας, στη βελτιστοποίηση της κλινικής διαχείρισης και στην πρόληψη των μακροπρόθεσμων επιπτώσεων.

## 1.4 Εργαλεία αξιολόγησης και παρακολούθησης του παραληρήματος των ασθενών στη ΜΕΘ

Οι Κατευθυντήριες Οδηγίες PADIS του 2018 για τον Πόνο, τη Διέγερση/Καταστολή, το Παραλήρημα, την Ακίνησία και τις Διαταραχές Ύπνου στους ενήλικες ασθενείς της ΜΕΘ συνιστούν τη **συστηματική παρακολούθηση του παραληρήματος** με τη χρήση είτε της **Μεθόδου Αξιολόγησης Σύγχυσης για τη ΜΕΘ (CAM-ICU)** ( Confusion Assessment Method- Intensive Care Unit ) είτε της **Λίστας Ελέγχου Παραληρήματος ΜΕΘ (ICDSC)** (Intensive Care Delirium Screening Checklist ).[18]

## CAM-ICU (Confusion Assessment Method for the ICU)

Η CAM-ICU είναι ένα σύντομο και αξιόπιστο εργαλείο που εφαρμόζεται ευρέως σε όλες τις κατηγορίες ΜΕΘ (παθολογικές, χειρουργικές, νευρολογικές, καρδιολογικές). Αρχικά επικυρώθηκε σε 96 ασθενείς στο Ιατρικό Κέντρο του Πανεπιστημίου Vanderbilt (ΗΠΑ), με 471 ζεύγη αξιολογήσεων που συγκρίθηκαν με τις διαγνώσεις ειδικών με βάση το DSM-IV. Παρουσίασε ευαισθησία 100% και 93%, ειδικότητα 98% και 100% αντίστοιχα, καθώς και υψηλή διαβαθμιστική αξιοπιστία ( $\kappa = 0.96 \cdot 95\% \text{ CI}, 0.92\text{--}0.99$ ) [19]. Η εξέταση διαρκεί λιγότερο από 1 λεπτό, μπορεί να εφαρμοστεί και σε μη λεκτικούς ασθενείς, ενώ έχει μεταφραστεί σε πάνω από 30 γλώσσες και τροποποιηθεί για παιδιατρικούς και νευροχειρουργικούς πληθυσμούς. Η επικαιροποιημένη έκδοσή της (2014) έχει επικυρωθεί και σύμφωνα με τα κριτήρια του DSM-5, με τη χρήση αυστηρών νευροψυχολογικών προτύπων [20]. Συνιστάται να διενεργείται τουλάχιστον μία φορά ανά βάρδια και κάθε φορά που μεταβάλλεται το επίπεδο συνείδησης, όπως πριν και μετά από διακοπή της καταστολής. (εικόνα 5)

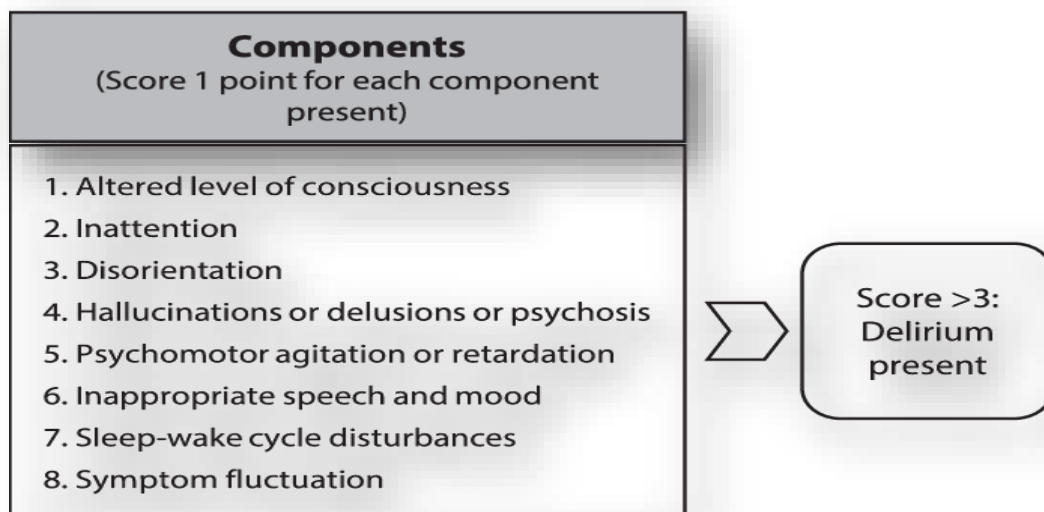


**Εικόνα 5.** CAM-ICU flowsheet. CAM-ICU-Confusion Assessment Method-Intensive Care Unit, RASS-Richmond Agitation Sedation Scale.  
Για να θεωρηθεί θετικό ένα τεστ CAM-ICU: Κριτήριο 1 + Κριτήριο 2 + (Κριτήριο 3 ή Κριτήριο 4)

## ICDSC (Intensive Care Delirium Screening Checklist)

Η ICDSC βασίζεται σε 24ωρη παρατήρηση και αποτελείται από 8 κριτήρια, καθένα από τα οποία βαθμολογείται ως 0 (απών) ή 1 (παρών). Συνολική βαθμολογία  $\geq 4$  υποδηλώνει παρουσία παραληρήματος.

Αρχικά επικυρώθηκε σε 93 ασθενείς στο Hôpital Maisonneuve-Rosemont (Μόντρεαλ, Καναδάς), με ευαισθησία 99% και ειδικότητα 64% [21]. Είναι ιδιαίτερα χρήσιμη για μη επικοινωνιακούς ασθενείς, καθώς βασίζεται σε δεδομένα που συλλέγονται κατά τη διάρκεια της ρουτίνας της νοσηλευτικής φροντίδας. (εικόνα 6)



**Εικόνα 6.** ICDSC scoring system. Πηγή: TF Kallenbach & LA Amado (2017)

### Κριτήρια Αξιολόγησης της ICDSC

1. Αλλοιωμένο επίπεδο συνείδησης
  - ο Υπνηλία, λήθαργος ή διεγερτική συμπεριφορά.
2. Διαταραχές προσοχής
  - ο Δυσκολία συγκέντρωσης, απροσεξία στις οδηγίες.
3. Αποδιοργανωμένη σκέψη
  - ο Σύγχυση, παραληρητικές ιδέες, ασυνάρτητος λόγος.

4. Αλλοιωμένη αντίληψη
  - ο Ψευδαισθήσεις ή παραισθήσεις.
5. Ψυχοκινητική επιβράδυνση ή υπερδραστηριότητα
  - ο Υπερκινητικότητα ή μειωμένη δραστηριότητα σε σύγκριση με τη συνήθη συμπεριφορά.
6. Ακατάλληλη συμπεριφορά
  - ο Επιθετικότητα, ασυνήθιστη συναισθηματική αντίδραση, ακατάλληλη ομιλία ή διάθεση.
7. Διαταραχή ύπνου-αφύπνισης
  - ο Ανάστροφο κύκλο ύπνου-αφύπνισης, αϋπνία ή υπερβολική υπνηλία κατά τη διάρκεια της ημέρας.
8. Αποπροσανατολισμός ή απώλεια μνήμης
  - ο Διακυμάνσεις στη συνείδηση και στη μνήμη κατά τη διάρκεια της ημέρας.

#### Ερμηνεία της Βαθμολογίας

- 0-3 βαθμοί → Χωρίς παραλήρημα
- 4-8 βαθμοί → Παρουσία παραληρήματος

### Σύγκριση και ευρήματα

Τόσο η CAM-ICU όσο και η ICDSC μπορούν να ανιχνεύσουν υποσυμπτωματικό παραλήρημα, δηλαδή την ύπαρξη μερικών, αλλά όχι όλων των διαγνωστικών κριτηρίων παραληρήματος. Σύμφωνα με συστηματική ανασκόπηση, η CAM-ICU παρουσίασε μέση ευαισθησία 80% και ειδικότητα 96%, ενώ η ICDSC ευαισθησία 74% και ειδικότητα 82% [22]. Η απόδοση και των δύο εργαλείων μπορεί να είναι μειωμένη όταν εφαρμόζονται αποκλειστικά από ανεκπαίδευτο νοσηλευτικό προσωπικό, γεγονός που υπογραμμίζει τη σημασία της συνεχούς εκπαίδευσης. Οι δύο αυτές κλίμακες χρησιμοποιούνται ευρέως σε όλες τις μονάδες εντατικής θεραπείας παγκοσμίως, ανεξαρτήτως ειδικότητας (παθολογικές, χειρουργικές, νευρολογικές, καρδιολογικές ΜΕΘ).

## Εργαλεία αξιολόγησης της σοβαρότητας του παραληρήματος

Παρότι η ανίχνευση του παραληρήματος είναι κρίσιμη, υπάρχουν και εργαλεία που ποσοτικοποιούν τη σοβαρότητά του, καθώς αυτή σχετίζεται με αυξημένη θνητότητα και πιθανή ανάγκη για μακροχρόνια φροντίδα [33–35]. Τα σημαντικότερα από αυτά είναι:

- Delirium Rating Scale (DRS): Σχεδιασμένη για ερευνητική χρήση, εφαρμόζεται κυρίως σε μη-MEΘ πληθυσμούς.
- CAM-S: Επικυρωμένη σε ασθενείς γενικής ιατρικής και σε χειρουργικούς ασθενείς υπό μη καρδιοχειρουργική επέμβαση.
- **CAM-ICU-7**: Βαθμολογική κλίμακα από 0 έως 7, βασισμένη στην CAM-ICU και την κλίμακα RASS, ειδικά προσαρμοσμένη για χρήση στη MEΘ.

Η CAM-ICU-7 επικυρώθηκε σε 518 ασθενείς σε τρία ακαδημαϊκά ιατρικά κέντρα, παρουσιάζοντας υψηλή αξιοπιστία (Cronbach's alpha = 0.85) και καλή συσχέτιση με την DRS-R-98 ( $r = 0.64$ ). Υψηλότερες βαθμολογίες σχετίστηκαν με:

- Αυξημένο κίνδυνο ενδονοσοκομειακής θνητότητας (OR = 1.47)
- Μειωμένη πιθανότητα εξόδου προς το σπίτι (OR = 0.8)
- Μεγαλύτερη διάρκεια παραμονής στη MEΘ ( $p = 0.001$ )

Η συνολική βαθμολογία προκύπτει από τέσσερα στοιχεία (βασισμένα στα CAM-ICU κριτήρια), καθένα από τα οποία βαθμολογείται από 0 έως 2:

|                              | Βαθμολογία |                                                                     | Περιγραφή |
|------------------------------|------------|---------------------------------------------------------------------|-----------|
| 1. Οξεία έναρξη / Διακύμανση | 0 ή 1      | 0 = όχι, 1 = ναι                                                    |           |
| 2. Προσοχή                   | 0–2        | 0 = φυσιολογική, 1 = μέτρια διαταραχή, 2 = σοβαρή διαταραχή         |           |
| 3. Σκέψη                     | 0–2        | 0 = φυσιολογική, 1 = μέτρια αποδιοργάνωση, 2 = σοβαρή αποδιοργάνωση |           |
| 4. Επίπεδο συνείδησης (RASS) | 0–2        | 0 = RASS 0, 1 = $\pm 1$ , 2 = $\leq -2$ ή $\geq +2$                 |           |

→ Συνολικό CAM-ICU-7 σκορ: 0–7

Ερμηνεία της συνολικής βαθμολογίας:

- ✓ 0–2: Απουσία ή πολύ ήπια μορφή παραληρήματος
- ✓ 3–5: Ήπιο έως μέτριο παραλήρημα
- ✓ 6–7: Σοβαρό παραλήρημα

Παρ' όλες τις υποσχέσεις της, η CAM-ICU-7 απαιτεί περαιτέρω έρευνα και επικύρωση σε διαφορετικούς πληθυσμούς πριν την καθολική ενσωμάτωσή της στην κλινική πράξη [23].

Τέλος η τεχνητή νοημοσύνη (TN), μέσω τεχνολογιών όπως η μηχανική μάθηση (Machine Learning) (ML) και η επεξεργασία φυσικής γλώσσας (Natural Language Processing ) (NLP), προσφέρει νέες δυνατότητες στην ανίχνευση και πρόγνωση του παραληρήματος. Μοντέλα ML έχουν δείξει υψηλή διαγνωστική ακρίβεια ( $AUC > 0.8$ ) στην πρόβλεψη παραληρήματος σε πληθυσμούς όπως ασθενείς ΜΕΘ. Η χρήση EEG για πρόγνωση έχει ενδείξεις ακρίβειας, αν και η εφαρμογή της είναι πρακτικά περιορισμένη. Παράλληλα, η NLP έχει χρησιμοποιηθεί για την ανάλυση εκατομμυρίων κλινικών σημειώσεων, εντοπίζοντας περιστατικά παραληρήματος με ακρίβεια και ταχύτητα που υπερβαίνει τις παραδοσιακές μεθόδους. Ο συνδυασμός ML και NLP επιτρέπει την ταυτοποίηση φαινοτύπων, τη βελτιστοποίηση του σχεδιασμού κλινικών δοκιμών και τη δημιουργία προειδοποιητικών συστημάτων σε πραγματικό χρόνο. Παρά τις προκλήσεις (όπως η ετερογένεια στη διάγνωση), η TN αναμένεται να συμβάλει καθοριστικά στην πρόληψη, διάγνωση και εξατομικευμένη θεραπευτική προσέγγιση του παραληρήματος.[20]

## 1.5 Παράγοντες κινδύνου για το παραλήρημα των ασθενών στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας

Το παραλήρημα στους ασθενείς της Μονάδας Εντατικής Θεραπείας (ΜΕΘ) επηρεάζεται από προδιαθεσικούς και εκλυτικούς παράγοντες. Οι προδιαθεσικοί παράγοντες σχετίζονται με τα προϋπάρχοντα χαρακτηριστικά του ασθενούς, ενώ οι εκλυτικοί παράγοντες περιλαμβάνουν οξείες καταστάσεις, φαρμακευτικές παρεμβάσεις ή συνθήκες του νοσοκομειακού περιβάλλοντος, οι οποίες μπορεί να πυροδοτήσουν την εκδήλωση παραληρήματος [24]

### A. Προδιαθεσικοί Παράγοντες

Οι βασικοί προδιαθεσικοί παράγοντες περιλαμβάνουν:

- Ηλικία: Η προχωρημένη ηλικία αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης παραληρήματος.
- Γνωστική Εξασθένηση: Παθήσεις όπως η άνοια ή άλλες γνωστικές διαταραχές.
- Ευθραυστότητα: Η γενική κατάσταση υγείας και η σωματική αντοχή.
- Συννοσηρότητες: Παθήσεις όπως καρδιαγγειακά ή νεφρικά νοσήματα.
- Ψυχιατρικές Διαταραχές: Ιστορικό κατάθλιψης ή άλλων ψυχιατρικών παθήσεων.
- Κατανάλωση Αλκοόλ: Ιστορικό υπερβολικής κατανάλωσης.
- Κακή Θρεπτική Κατάσταση: Υποσιτισμός ή διατροφικές ελλείψεις.
- Αισθητηριακές Διαταραχές: Απώλεια όρασης ή ακοής.

Η πιθανότητα εμφάνισης παραληρήματος αυξάνεται αναλογικά με τον αριθμό και τη σοβαρότητα αυτών των παραγόντων. [25] Για παράδειγμα, η ευθραυστότητα και η σοβαρή γνωστική εξασθένηση συνδέονται στενά με αυξημένο κίνδυνο.

### B. Εκλυτικοί Παράγοντες

Το παραλήρημα μπορεί να προκληθεί από διάφορες **οξείες καταστάσεις**:

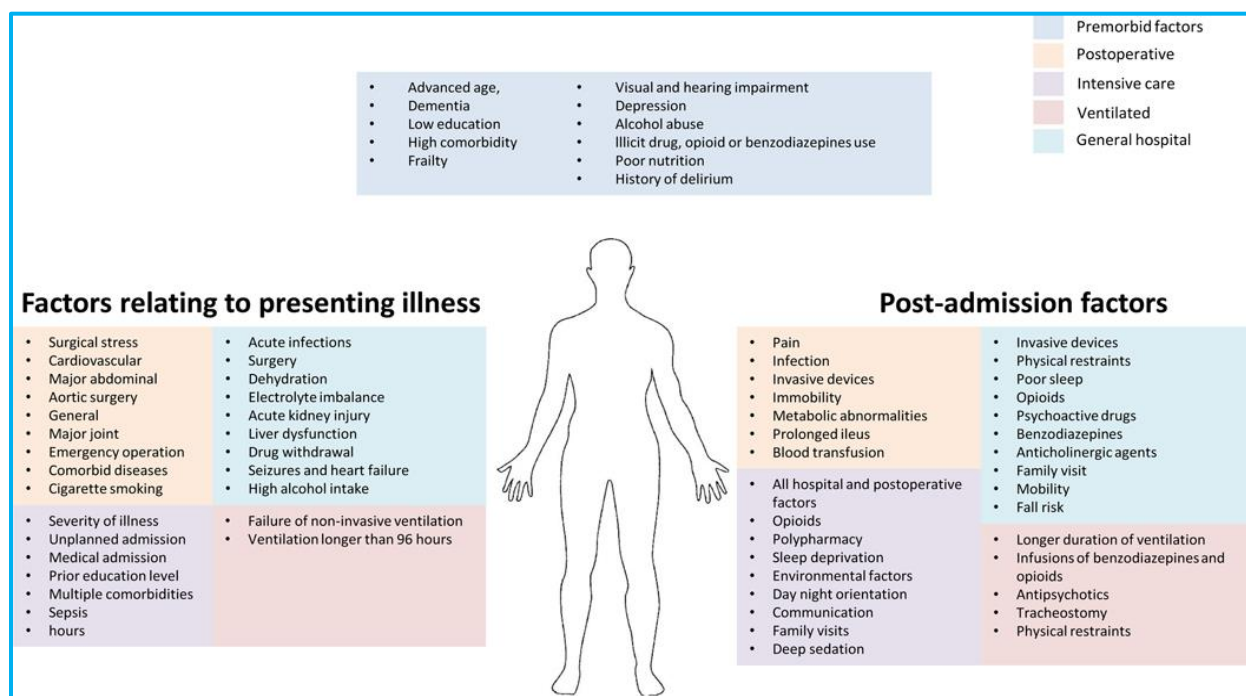
- Οξείες Παθολογικές Καταστάσεις: Σήψη, υπογλυκαιμία, εγκεφαλικό επεισόδιο, ηπατική ανεπάρκεια.

- Τραύματα: Κατάγματα, κρανιοεγκεφαλικές κακώσεις.
- Χειρουργικές Επεμβάσεις.
- Αφυδάτωση.
- Ψυχολογικό Στρες.

Συνήθως, στους ασθενείς συνυπάρχουν πολλαπλοί παράγοντες κινδύνου. [26]

Επίσης, οι εκλυτικοί παράγοντες που σχετίζονται με τη **φαρμακευτική αγωγή** περιλαμβάνουν:

- Χρήση Φαρμάκων: Ορισμένα φάρμακα, όπως βενζοδιαζεπίνες, διυδροπυριδίνες, αντιισταμινικά και οπιοειδή, αυξάνουν τον κίνδυνο εμφάνισης παραληρήματος.
- Στερητικό Σύνδρομο και Αλλαγές Φαρμακευτικής Αγωγής: Απώτομες αλλαγές στη φαρμακευτική αγωγή μπορούν να προκαλέσουν παραλήρημα.
- Ανεπαρκής Διαχείριση Πόνου: Η ανεπαρκής διαχείριση του πόνου μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο παραληρήματος, καθιστώντας τη σχέση μεταξύ πόνου, αναλγητικών και παραληρήματος περίπλοκη και ασαφή.



**Εικόνα 7.** Παράγοντες κινδύνου για παραλήρημα . Πηγή : Nat Rev Dis Primers. 2020

Οι εκλυτικοί παράγοντες του **νοσοκομειακού περιβάλλοντος** περιλαμβάνουν:

- Μηχανικός Αερισμός: Η μακροχρόνια χρήση αυξάνει τον κίνδυνο. [2]
- Φυσικές Περιοριστικές Πρακτικές: Καταστολή και περιορισμοί κίνησης.
- Αισθητηριακή Απομόνωση και Διαταραχή Ύπνου: Ο αποσυντονισμός του κικκάδιου ρυθμού αποτελεί σημαντικό παράγοντα κινδύνου. (εικόνα 7)

Η κατανόηση και η συστηματική αξιολόγηση των παραπάνω παραγόντων κινδύνου είναι κρίσιμη για την πρόληψη και τη διαχείριση του παραληρήματος στη ΜΕΘ.

Στον παρακάτω πίνακα παρουσιάζονται οι προδιαθεσικοί και εκλυτικοί παράγοντες κινδύνου παραληρήματος στη ΜΕΘ (πίνακας 1)

**Πίνακας 1. Προδιαθεσικοί και εκλυτικοί παράγοντες κινδύνου παραληρήματος στη ΜΕΘ**

| Παράγοντες κινδύνου                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|--------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Δημογραφικοί – προδιαθεσικοί</b>                    | <ul style="list-style-type: none"><li>• Ηλικία &gt; 65 ετών, προϋπάρχουσα άνοια ή γνωστική διαταραχή, χαμηλό μορφωτικό επίπεδο, ευθραυστότητα, ψυχιατρικές διαταραχές, παθήσεις όπως καρδιοαγγειακά ή νεφρικά νοσήματα, ιστορικό παραληρήματος, κατάχρηση αλκοόλ ή όποιου είδους, υποσιτισμός ή διατροφικές ελλείψεις, αισθητηριακές διαταραχές: απώλεια όρασης ή ακοής.</li></ul> |
| <b>Νόσος &amp; Βαρύτητα</b>                            | Υψηλό APACHE II/SOFA score, σήψη, πολλαπλή οργανική ανεπάρκεια, υποξία και μεταβολικές διαταραχές,                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>Φαρμακολογικοί</b>                                  | Βενζοδιαζεπίνες, οπιοειδή, αντιχολινεργικά, κορτικοστεροειδή, πολυφαρμακία                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>Παράγοντες συνδεδεμένοι με την νοσηλεία στη ΜΕΘ</b> | Διάρκεια μηχανικού αερισμού,, παρατεταμένη νοσηλεία, περιοριστικές πρακτικές (καταστολή, δεσμά), έλλειψη ύπνου, διαταραχή του κικκάδιου ρυθμού                                                                                                                                                                                                                                     |

|                                                           |                                                                                                                                                                                         |
|-----------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Μεταβολικοί,<br/>Νευρολογικοί &amp;<br/>βιοδείκτες</b> | Υποξία, υπονατριαιμία, υπερκαπνία, φλεγμονώδεις δείκτες (CRP, pro CT, IL-6, IL-10, TNF-a, CSFp-tau), ↑ S100B, νευροδιαβιβαστικές διαταραχές: μειωμένη ακετυλοχολίνη, αυξημένη ντοπαμίνη |
| <b>Ψυχολογικοί &amp;<br/>Περιβαλλοντικοί</b>              | Στρες, άγχος, αισθητηριακή απομόνωση, έλλειψη κοινωνικής υποστήριξης                                                                                                                    |

Στη ΜΕΘ υπάρχουν διαθέσιμα μοντέλα πρόβλεψης για το παραλήρημα τα **PRE-DELIRIC**, **E-DELIRIC** και **Lanzhou Model**, που μπορούν να βοηθήσουν τους κλινικούς ιατρούς στην πρόληψη ή τη διαχείριση του παραληρήματος.

Το **PRE-DELIRIC** μοντέλο περιλαμβάνει 10 προγνωστικούς παράγοντες: ηλικία, βαρύτητα νόσου (APACHE II), κλινική εισαγωγής (παθολογική, νευρολογική, χειρουργική, πολυτραυματισμός), επείγουσα εισαγωγή, λοίμωξη, κώμα, καταστολή, χρήση μορφίνης, επίπεδο ουρίας, μεταβολική οξέωση.

Το **E-DELIRIC** 9 προγνωστικούς παράγοντες: ηλικία, ιστορικό γνωστικής δυσλειτουργίας, ιστορικό αλκοολισμού, επίπεδο αζώτου ουρίας, τύπος εισαγωγής, επείγουσα εισαγωγή, μέση αρτηριακή πίεση, χρήση κορτικοστεροειδών, αναπνευστική ανεπάρκεια.

Το **Lanzhou** μοντέλο περιλαμβάνει 11 προγνωστικούς παράγοντες: ηλικία, βαρύτητα νόσου (APACHE II), μηχανικός αερισμός, επείγουσα χειρουργική επέμβαση, κώμα, πολλαπλά τραύματα, μεταβολική οξέωση, ιστορικό υπέρτασης, ιστορικό παραληρήματος, ιστορικό άνοιας, χρήση δεξμεδετομιδίνης.

Για να αντιληφθούμε πόσο καλά λειτουργούν αυτά τα μοντέλα μια μελέτη που περιέλαβε 455 ασθενείς στη ΜΕΘ τα αξιολόγησε και έδειξε τα εξής αποτελέσματα:

✓ **PRE-DELIRIC**: Έχει ακρίβεια πρόβλεψης 79%

✓ **E-DELIRIC**: Έχει ακρίβεια πρόβλεψης 72%

✓ **Lanzhou Model**: Έχει ακρίβεια πρόβλεψης 77%

Αν και αυτά τα μοντέλα μπορούν να βοηθήσουν τους γιατρούς να αναγνωρίσουν ασθενείς με υψηλό κίνδυνο παραληρήματος, δεν είναι πάντα εύκολο να χρησιμοποιηθούν σε πραγματικό

χρόνο, ειδικά σε ασθενείς που έχουν παραμείνει στη ΜΕΘ για περισσότερες από 24 ώρες. Παρ' όλα αυτά, μπορούν να αξιοποιηθούν για τον εντοπισμό ασθενών υψηλού κινδύνου πριν από τη συμμετοχή τους σε κλινικές δοκιμές για τη διαχείριση του παραληρήματος ή για τη σύγκριση των αρχικών χαρακτηριστικών αυτών των ασθενών. [27]

### **Νευροαπεικόνιση και Γενετικές Μελέτες**

Οι απεικονιστικές και γενετικές μελέτες προσφέρουν σημαντικές ενδείξεις για την κατανόηση του παραληρήματος. Η μαγνητική τομογραφία (MRI), αν και δεν χρησιμοποιείται συστηματικά λόγω του κόστους και των τεχνικών περιορισμών, μπορεί να αποκαλύψει δομικές εγκεφαλικές βλάβες, όπως εγκεφαλικά επεισόδια ή αποστήματα. Αυτά τα ευρήματα συμβάλλουν στην κατανόηση της μακροπρόθεσμης πρόγνωσης γνωστικών δυσλειτουργιών. Οι μελέτες δείχνουν ότι η εγκεφαλική ατροφία και οι βλάβες στη λευκή ουσία σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο παραληρήματος.[28]

Αντίθετα, οι γενετικές μελέτες δεν έχουν εντοπίσει συγκεκριμένα γονίδια που να συνδέονται με την εκδήλωση παραληρήματος, κάτι που αποδίδεται στον περιορισμένο αριθμό ερευνών και στα μικρά δείγματα.

## **Κεφάλαιο 2<sup>ο</sup>. Παθοφυσιολογία - Μηχανισμοί του παραληρήματος στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας.**

Η παθογένεια του παραληρήματος είναι πολυπαραγοντική και απορρέει από τη σύνθετη αλληλεπίδραση μεταξύ προδιαθεσικών παραγόντων (π.χ. ηλικία, γνωσιακή έκπτωση, ευθραυστότητα) και οξέων εκλυτικών καταστάσεων (π.χ. σήψη, υποξία, υπογλυκαιμία, χειρουργείο, φαρμακευτικές αλλαγές, τραύμα, ηπατική ή νεφρική δυσλειτουργία). Η δυναμική αυτή σχέση, μεταξύ χρόνιας ευαλωτότητας και ενός οξέος επιβαρυντικού συμβάματος, είναι καθοριστική για την εκδήλωση του συνδρόμου.

Ο «ευάλωτος εγκέφαλος» παρουσιάζει μειωμένη ικανότητα προσαρμογής σε στρεσογόνες καταστάσεις λόγω υποκείμενων νευροεκφυλιστικών διεργασιών, όπως η απώλεια συνδεσιμότητας νευρωνικών δικτύων, η φθορά των χολινεργικών και νοραδρενεργικών συστημάτων, και οι διαταραχές στη λειτουργία της νευρογλοίας. Σε ηλικιωμένα άτομα ή

ασθενείς με άνοια, παρατηρείται υπεραντιδραστικότητα των μικρογλοιακών κυττάρων σε φλεγμονώδη ερεθίσματα, με συνέπεια την υπερβολική απελευθέρωση κυτοκινών και την ενίσχυση της φλεγμονής σε ευπαθείς περιοχές του εγκεφάλου. Παράλληλα, η δυσλειτουργία των αστροκυττάρων περιορίζει τη μεταβολική υποστήριξη των νευρώνων, ενώ η αγγειακή φθορά και η διαταραχή του αιματοεγκεφαλικού φραγμού (BBB) μειώνουν την εγκεφαλική αιμάτωση και αυξάνουν τη διαπερατότητα σε τοξικές ουσίες και φάρμακα.

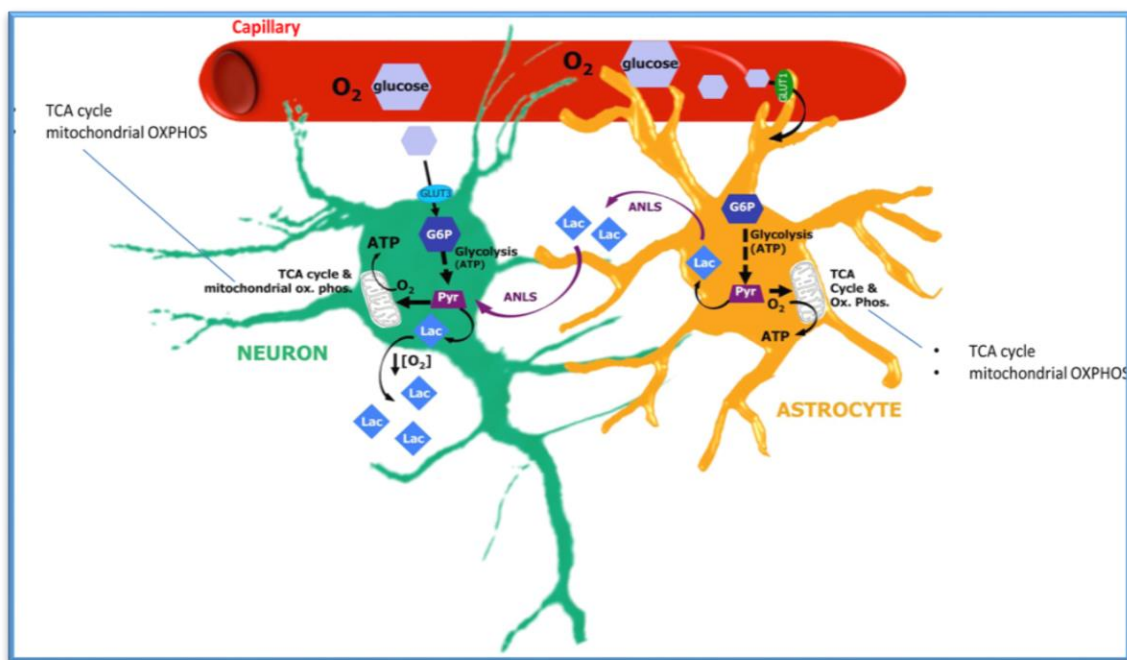
Σε νευροχημικό επίπεδο, έχει τεκμηριωθεί ανεπάρκεια ακετυλοχολίνης και μελατονίνης, υπερδραστηριότητα της ντοπαμίνης και διαταραχές στη ρύθμιση της νορεπινεφρίνης, του γλουταμινικού, της σεροτονίνης, της ισταμίνης και του GABA. Ωστόσο, καμία μεμονωμένη ανισορροπία νευροδιαβιβαστών δεν φαίνεται να ευθύνεται αποκλειστικά για όλες τις περιπτώσεις. Η φλεγμονή παίζει κεντρικό ρόλο, με την ενεργοποίηση μικρογλοιακών κυττάρων και την απελευθέρωση κυτοκινών υπό την επίδραση φυσιολογικών στρεσογόνων παραγόντων, όπως η υποξία, οι μεταβολικές και ηλεκτρολυτικές διαταραχές, οι επιληπτικές κρίσεις ή ο οξύς εγκεφαλικός τραυματισμός. [29]

Η ετερογένεια των αιτιολογικών παραγόντων καθιστά δύσκολη την κατηγοριοποίηση του παραληρήματος με βάση μία ενιαία παθογενετική οδό. Αν και ο όρος «παραλήρημα» λειτουργεί ως χρήσιμη διαγνωστική οντότητα, η ενοποίηση όλων των μορφών του σε ερευνητικά πρωτόκολλα ενδέχεται να περιορίζει την κατανόηση των υποκείμενων μηχανισμών. Γι' αυτό, ενισχύεται η προσέγγιση διαχωρισμού (splitting) των υποτύπων με βάση τις αιτίες και τα παθοφυσιολογικά χαρακτηριστικά.

Ζωικά μοντέλα «καθαρών» αιτιολογιών, όπως η υποξία, η σήψη ή η φαρμακευτική πρόκληση, συνεισφέρουν στη μελέτη βασικών μηχανισμών με αιτιώδη ρόλο. Η σύγκλιση των ευρημάτων από πειραματικά και κλινικά δεδομένα είναι αναγκαία για τη συγκρότηση ενός τεκμηριωμένου πλαισίου κατανόησης της νευροβιολογίας του παραληρήματος. Δεδομένης της εμπλοκής ποικίλων παραγόντων είναι πιθανό ότι διαφορετικοί νευροβιολογικοί μηχανισμοί ή συνδυασμοί αυτών συμμετέχουν στην παθογένεια του συνδρόμου. Η περαιτέρω διερεύνηση αυτών των μηχανισμών σε ετερογενείς πληθυσμούς και κλινικά περιβάλλοντα είναι απαραίτητη για τη βελτίωση της κατανόησης και της αντιμετώπισης του παραληρήματος.

## Μηχανισμοί που προκαλούν το παραλήρημα

**2.1 Εγκεφαλική ενεργειακή ανεπάρκεια** Ο εγκέφαλος απαιτεί μεγάλη ποσότητα ενέργειας, και καθώς η έλλειψη οξυγόνου ή γλυκόζης μπορεί να περιορίσει σημαντικά τη λειτουργία του εγκεφάλου, η οξεία νόσος μπορεί να επηρεάσει τον εγκεφαλικό μεταβολισμό με πολλούς τρόπους (Εικόνα 8,10). Η μακροχρόνια υπόθεση της «εγκεφαλικής μεταβολικής ανεπάρκειας» προτείνει ότι το παραλήρημα προκαλείται από την αδυναμία κάλυψης των ενεργειακών αναγκών του εγκεφάλου.



**Εικόνα 8.** Εγκεφαλική ενεργειακή ανεπάρκεια. Πηγή: Nat Rev Dis Primers. 2020

Οι νευρώνες και τα αστροκύτταρα χρησιμοποιούν γλυκόζη που παρέχεται από τη μικροαγγειακή κυκλοφορία για την παραγωγή ATP μέσω της γλυκόλυσης. Επιπλέον, στο πλαίσιο του αστροκυτταρικού-νευρωνικού μηχανισμού μεταφοράς γαλακτικού, το γαλακτικό που παράγεται από τα αστροκύτταρα μετά τη γλυκόλυση μπορεί να εξαχθεί και να χρησιμοποιηθεί από τους νευρώνες, οι οποίοι το μετατρέπουν σε πυροσταφυλικό (pyruvate), το οποίο εισέρχεται στα μιτοχόνδρια και χρησιμοποιείται για την τροφοδότηση του κύκλου του κιτρικού οξέος

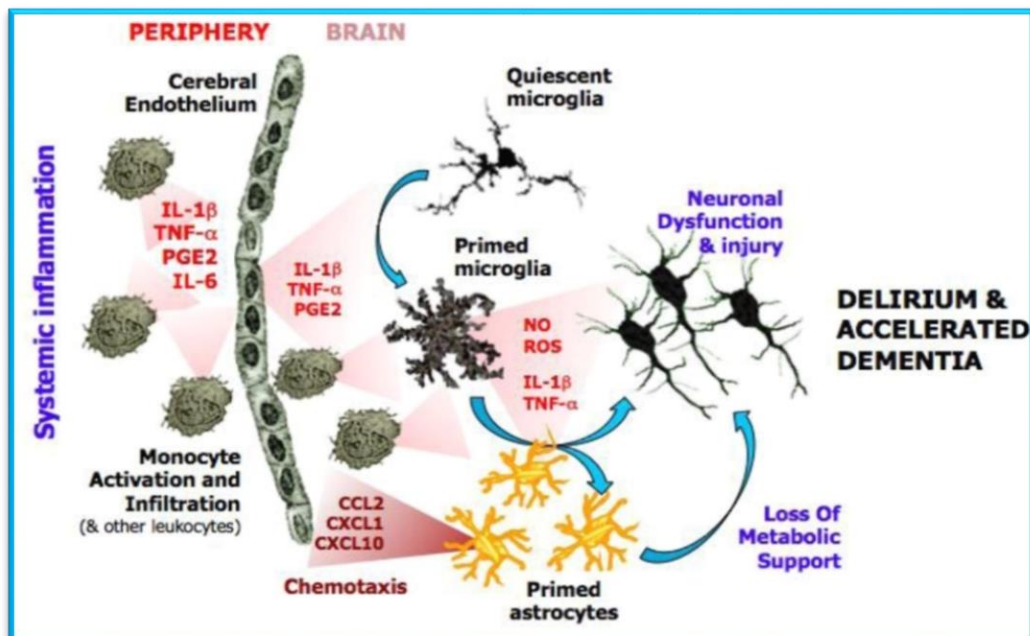
(TCA). Υπάρχουν πολλοί τρόποι με τους οποίους η ανεπάρκεια ενέργειας μπορεί να προκαλέσει προβλήματα στον εγκέφαλο και να συμβάλει στο παραλήρημα:

1. **Υποξία** : Αν δεν υπάρχει αρκετό οξυγόνο, η παραγωγή ενέργειας στα μιτοχόνδρια περιορίζεται, και το αποτέλεσμα είναι η συσσώρευση γαλακτικού οξέος στον εγκέφαλο.
2. **Καταπληξία**: Η μειωμένη ροή αίματος περιορίζει την παροχή οξυγόνου και γλυκόζης στον εγκέφαλο.[30]
3. **Δυσλειτουργία μικρών αιμοφόρων αγγείων**: Ακόμα και αν η ροή αίματος είναι φυσιολογική, η δυσλειτουργία των μικρών αγγείων του εγκεφάλου μπορεί να προκαλέσει έλλειψη οξυγόνου και γλυκόζης.
4. **Ανεπάρκεια γλυκόζης**: Εάν η γλυκόζη δεν φτάνει επαρκώς στον εγκέφαλο, μπορεί να οδηγήσει σε παραλήρημα ή κώμα.
5. **Αντίσταση στην ινσουλίνη**: Ακόμα κι αν η γλυκόζη είναι διαθέσιμη, η αντίσταση στην ινσουλίνη μπορεί να δυσχεράνει τη χρήση της από τον εγκέφαλο.
6. **Διαταραχή στη μεταφορά γλυκόζης**: Αλλαγές στην έκφραση των μεταφορέων γλυκόζης στον εγκέφαλο, για παράδειγμα λόγω εκφύλισης, μπορεί να περιορίσουν την πρόσληψη γλυκόζης από τα κύτταρα.
7. **Δυσλειτουργία των αστροκυττάρων**: αν τα αστροκύτταρα δεν λειτουργούν σωστά, μπορεί να δυσκολευτούν να παρέχουν τη γλυκόζη και το γαλακτικό οξύ που χρειάζονται οι νευρώνες για να παράγουν ενέργεια.[31]

Συμπερασματικά, η υπόθεση της εγκεφαλικής μεταβολικής ανεπάρκειας παραμένει μια αξιόπιστη εξήγηση για το παραλήρημα σε αρκετά σενάρια. Ωστόσο, απαιτείται σημαντική ερευνητική προσπάθεια για να επιβεβαιωθεί ο άμεσος αιτιολογικός ρόλος της .

## 2.2 Φλεγμονή

Η φλεγμονή είναι ένας καλά τεκμηριωμένος παράγοντας πρόκλησης παραληρήματος, όμως οι ακριβείς μηχανισμοί με τους οποίους διαταράσσει τη λειτουργία του εγκεφάλου δεν είναι πλήρως κατανοητοί. Οι περισσότερες μελέτες που αφορούν αυτό το ζήτημα βασίζονται σε πειραματικά μοντέλα ζώων (Εικόνα 9,10 ) Αν και πολλά από αυτά τα ευρήματα χρειάζονται επιβεβαίωση σε ανθρώπους, είναι σαφές ότι η φλεγμονή ενεργοποιεί μονοπάτια που εμπλέκονται στο παραλήρημα σε πολλές κλινικές καταστάσεις.[32]



**Εικόνα 9.** Φλεγμονώδεις μηχανισμοί σε παραλήρημα. Πηγή: Nat Rev Dis Primers. 2020

Η φλεγμονώδης αντίδραση λόγω τραύματος, χειρουργικής επέμβασης, σήψης μπορεί να προκαλέσουν το παραλήρημα ενεργοποιώντας παρόμοιους παθογενετικούς μηχανισμούς, οι οποίοι περιλαμβάνουν αυξημένα τοπικά και κυκλοφορούντα επίπεδα μορίων που σχετίζονται με την καταστροφή ιστών (damage-associated molecular patterns, DAMPs) (σε τραύμα και χειρουργική επέμβαση) και μορίων που σχετίζονται με παθογόνους οργανισμούς (pathogen-associated molecular patterns, PAMPs) (σε σήψη). Αυτά τα ερεθίσματα ενεργοποιούν τα μακροφάγα του ιστού και τα μονοκύτταρα του αίματος, προκαλώντας την έκκριση φλεγμονωδών μεσολαβητών, όπως οι  $IL-1$ ,  $IL-1\beta$ ,  $IL-6$ , παράγοντας νέκρωσης όγκου ( $TNF$ ) και προσταγλανδίνη  $E2$  ( $PGE2$ ). Αυτά τα μόρια ενδέχεται, σε περιορισμένο βαθμό, να διαπεράσουν τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό (BBB) ή να παραχθούν απευθείας από τα κύτταρα των εγκεφαλικών αγγείων και τους ανοσολογικούς αμυντικούς μηχανισμούς του εγκεφάλου.

Αυτό οδηγεί στην ενεργοποίηση της μικρογλοίας, δηλαδή των ανοσοκυττάρων του εγκεφάλου, που απελευθερώνουν περισσότερες φλεγμονώδεις ουσίες και τοξικά μόρια. Αν υπάρχει ήδη κάποια βλάβη στον εγκέφαλο (όπως αμυλοειδής συσσώρευση ή νευροεκφυλιστικές αλλοιώσεις), αυτή η αντίδραση γίνεται ακόμα πιο έντονη.

Το αποτέλεσμα είναι ότι τα αστροκύτταρα (υποστηρικτικά κύτταρα του εγκεφάλου) χάνουν την ικανότητά τους να βοηθούν τους νευρώνες, ενώ οι ίδιες οι φλεγμονώδεις ουσίες βλάπτουν τους νευρώνες, προκαλώντας δυσλειτουργία ή ακόμα και κυτταρικό θάνατο.

Αυτή η αλληλουχία γεγονότων συμβάλλει όχι μόνο στα συμπτώματα του παραληρήματος, αλλά μπορεί επίσης να προκαλέσει μακροχρόνια προβλήματα στη μνήμη και τη γνωστική λειτουργία.[33]

### **2.3. Αγγειακό εγκεφαλικό σύστημα**

Το αγγειακό σύστημα του εγκεφάλου μπορεί επίσης να υποστεί βλάβη λόγω προϋπάρχουσας νόσου ή συστηματικής φλεγμονής, προκαλώντας τραυματισμό του ενδοθηλίου και βλάβη στον αιματοεγκεφαλικό φραγμό (BBB). Επίσης, η αγγειακή παροχή οξυγόνου και γλυκόζης μπορεί να μειωθεί λόγω μικροαγγειακής δυσλειτουργίας και/ή εξασθενημένου νευροαγγειακού συντονισμού, συμβάλλοντας σε μεταβολική ανεπάρκεια. ( Εικόνα 8,10 )

### **2.4. Φάρμακα, στρες και ανισορροπία νευροδιαβιβαστών**

Το παραλήρημα συχνά συνδέεται με αλλαγές στην εγρήγορση, γεγονός που υποδηλώνει διαταραχή στη λειτουργία του συστήματος διέγερσης του εγκεφάλου. Αυτό το σύστημα περιλαμβάνει περιοχές του μέσου εγκεφάλου και του εγκεφαλικού στελέχους, οι οποίες ενεργοποιούν τον φλοιό μέσω χολινεργικών και μονοαμινεργικών μηχανισμών.

Ορισμένα φάρμακα, όπως τα κατασταλτικά που επηρεάζουν τους GABA, τα αναισθητικά, τα αντιχολινεργικά και τα αντισταμινικά, μπορούν να επηρεάσουν αυτό το σύστημα και να συμβάλλουν στην εμφάνιση παραληρήματος. Η πολυφαρμακία, καθώς και η μειωμένη νεφρική και ηπατική λειτουργία, μπορεί να αυξήσουν τη συγκέντρωση φαρμάκων στο αίμα, ενισχύοντας τις παρενέργειες και τις αλληλεπιδράσεις τους.

#### **➤ 2.4.α Ο Ρόλος της Ακετυλοχολίνης**

Η ακετυλοχολίνη (ACh) παίζει σημαντικό ρόλο στη λειτουργία του εγκεφάλου. Φάρμακα που την αναστέλλουν (όπως η ατροπίνη και η σκοπολαμίνη) επιβραδύνουν τη δραστηριότητα του

εγκεφάλου (EEG), επηρεάζοντας τη γνωστική λειτουργία και να αυξήσουν τον κίνδυνο παραληρήματος. Πολλά κοινά φάρμακα έχουν αντιχολινεργική δράση, αυξάνοντας τον σχετικό κίνδυνο.

Ωστόσο, οι αναστολείς της ακετυλοχολινεστεράσης (π.χ. ριβαστιγμίνη), που ενισχύουν τη δράση της ακετυλοχολίνης, δεν έχουν αποδειχθεί αποτελεσματικοί στην πρόληψη ή θεραπεία του παραληρήματος [34]. Παρόλα αυτά, μπορεί να είναι χρήσιμα σε ασθενείς με νευροεκφυλιστικές παθήσεις, όπως η άνοια Lewy, που έχουν ήδη έλλειψη ακετυλοχολίνης.

#### ➤ 2.4.β Ο Ρόλος της Ντοπαμίνης και των Αντιψυχωσικών

Τα αντιψυχωσικά φάρμακα, όπως η αλοπεριδόλη και η ολανζαπίνη, χρησιμοποιούνται για τη διαχείριση του παραληρήματος, καθώς μπλοκάρουν τη δράση της ντοπαμίνης. Ωστόσο, κλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι η προληπτική ή θεραπευτική χρήση αντιψυχωσικών (όπως η αλοπεριδόλη, η ολανζαπίνη και η ζιπρασιδόνη) δεν προσφέρει σημαντικό όφελος στην πρόληψη ή τη θεραπεία του παραληρήματος. [13] Αυτό αμφισβητεί την υπόθεση ότι το παραλήρημα σχετίζεται αποκλειστικά με υπερβολική δραστηριότητα της ντοπαμίνης. Παρόλο που τα αντιψυχωσικά μειώνουν τη διέγερση και τις ψευδαισθήσεις, η βασική αιτία του παραληρήματος φαίνεται να είναι πιο πολύπλοκη.

Το παραλήρημα μπορεί να εκδηλωθεί είτε με υποτονικότητα είτε με υπερδιέγερση. Επειδή περιλαμβάνει τόσο διαφορετικές καταστάσεις διέγερσης, είναι πιθανό να σχετίζεται με δυσλειτουργία στα εγκεφαλικά συστήματα που ελέγχουν την εγρήγορση.

Η ανισορροπία σε διάφορους νευροδιαβιβαστές, όπως η ισταμίνη, η νοραδρεναλίνη και το GABA, επηρεάζει την εγρήγορση και τη γνωστική λειτουργία. Το στρες και τα φάρμακα μπορούν να πυροδοτήσουν ή να επιδεινώσουν το παραλήρημα. (Εικόνα 10)

#### ➤ 2.4.γ Ο Ρόλος της Ισταμίνης

Η ισταμίνη προάγει την εγρήγορση ενεργοποιώντας περιοχές του εγκεφάλου, όπως ο προμετωπιαίος φλοιός, το λιμβικό σύστημα και τα βασικά γάγγλια. Τα αντιισταμινικά πρώτης γενιάς, που μπλοκάρουν τους H1 υποδοχείς, έχουν κατασταλτική δράση και μειώνουν την

εγρήγορση, ενώ οι H2 ανταγωνιστές μπορεί επίσης να συμβάλλουν στην εμφάνιση παραληρήματος.[36]

#### ➤ 2.4.δ Ο Ρόλος της Νοραδρεναλίνης

Η νοραδρεναλίνη είναι βασικός ρυθμιστής της προσοχής και της αντίδρασης στο στρες. Η δυσλειτουργία του συστήματος της νοραδρεναλίνης μπορεί να οδηγήσει είτε σε υπερδιέγερση είτε σε σύγχυση, συμβάλλοντας στις διαφορετικές μορφές του παραληρήματος.

Η εκφύλιση του locus ceruleus, όπου παράγεται η νοραδρεναλίνη, παρατηρείται νωρίς στη νόσο Αλτσχάιμερ και σχετίζεται με γνωστικά προβλήματα. Η νοραδρεναλίνη αυξάνεται επίσης σε καταστάσεις στρες, όπως φλεγμονή, τραυματισμός και σηψαιμία, και έχει συνδεθεί με το μετεγχειρητικό παραλήρημα στους ηλικιωμένους.

Η αυξημένη νοραδρενεργική δραστηριότητα είναι εμφανής στην απόσυρση από το αλκοόλ, προκαλώντας συμπτώματα όπως τρόμο και ανησυχία. Φάρμακα όπως η κλονιδίνη και η δεξμεδετομιδίνη, που μειώνουν την απελευθέρωση νοραδρεναλίνης, έχουν προταθεί για την πρόληψη του παραληρήματος κατά την απόσυρση από το αλκοόλ και σε ασθενείς της ΜΕΘ. [37]

#### ➤ 2.4.ε Ο Ρόλος της κορτιζόλης

Η ενεργοποίηση της απόκρισης στο στρες και η απελευθέρωση κορτιζόλης (μέσω του υποθαλαμο-υποφυσιο-επινεφριδιακού άξονα) μπορεί να συμβάλει στο παραλήρημα. Η αυξημένη κορτιζόλη συνήθως βρίσκεται σε ασθενείς με παραλήρημα, ιδιαίτερα μετά από τραύματα ή χειρουργικές επεμβάσεις.

#### ➤ 2.4.στ Ο Ρόλος του GABA και των Βενζοδιαζεπινών

Οι βενζοδιαζεπίνες, αν και χρησιμοποιούνται στην αντιμετώπιση της αλκοολικής απόσυρσης, μπορούν να προκαλέσουν παραλήρημα αυξάνοντας τη δραστηριότητα του GABA, ενός νευροδιαβιβαστή που καταστέλλει τη λειτουργία του εγκεφάλου. Η υπερβολική GABAεργική δραστηριότητα μπορεί να οδηγήσει σε καταστολή και σύγχυση, κάτι που εξηγεί γιατί τα ηρεμιστικά που βασίζονται στους GABA υποδοχείς, αυξάνουν τον κίνδυνο παραληρήματος στις

ΜΕΘ. Νεότερες έρευνες δείχνουν ότι η δεξμεδετομιδίνη προκαλεί λιγότερο παραλήρημα σε σχέση με τα GABAεργικά κατασταλτικά, καθιστώντας την προτιμότερη επιλογή για ορισμένους ασθενείς. ( Εικόνα 10 )

Συμπερασματικά το παραλήρημα είναι μια περίπλοκη κατάσταση που προκύπτει από αλληλεπιδράσεις μεταξύ διαφόρων νευροδιαβιβαστών και συστημάτων του εγκεφάλου. Δεν οφείλεται σε μία μόνο διαταραχή, αλλά σε έναν συνδυασμό παραγόντων, όπως η ανισορροπία της ακετυλοχολίνης, της ντοπαμίνης, της ισταμίνης, της κορτιζόλης, της νοραδρεναλίνης και του GABA. Η κατανόηση των μηχανισμών αυτών μπορεί να βοηθήσει στον εντοπισμό ατόμων με μεγαλύτερη ευαισθησία στο παραλήρημα και να επιτρέψει τη στοχευμένη θεραπεία στο μέλλον, με τη χρήση προηγμένων απεικονιστικών μεθόδων.

## **2.5 Αστοχία συνδεσιμότητας νευρωνικών δικτύων.**

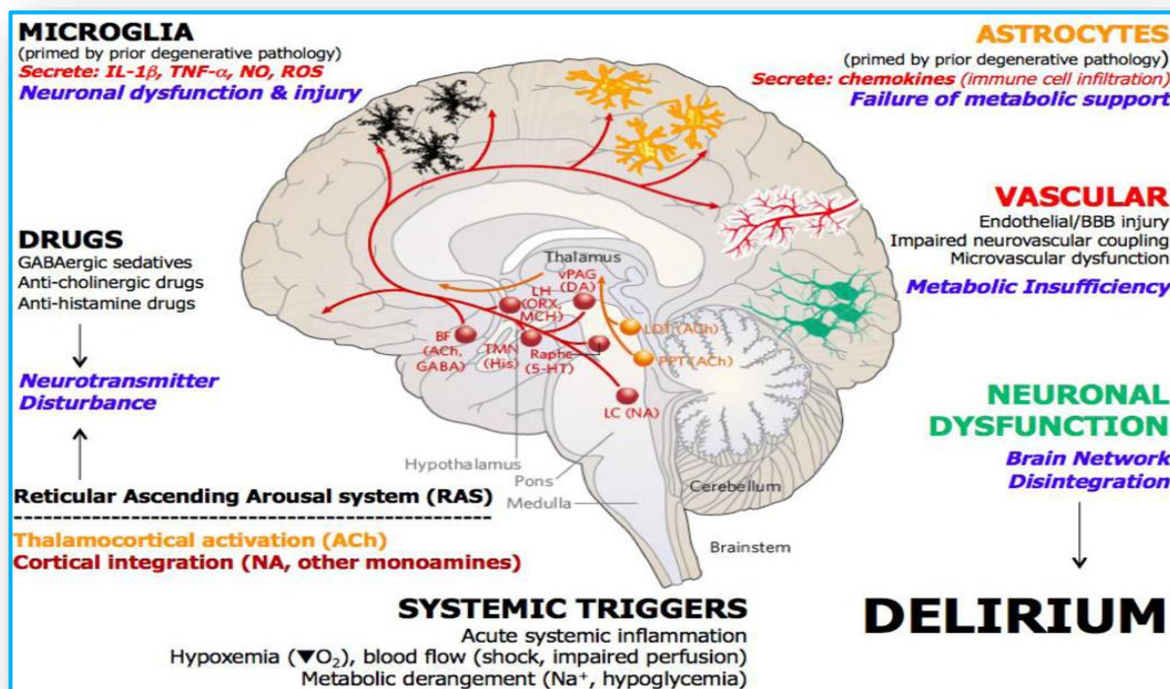
Ανεξάρτητα από την κύρια αιτία, θεωρείται ότι η διαταραγμένη συνδεσιμότητα των νευρωνικών δικτύων μπορεί να είναι ο βασικός μηχανισμός που οδηγεί στο παραλήρημα. Δηλαδή, προϋπάρχουσες διαταραχές αλλά και πρόσθετοι παράγοντες μπορούν να αλληλεπιδράσουν, προκαλώντας δυσλειτουργία στη σύνδεση των νευρώνων, με αποτέλεσμα σοβαρές διαταραχές στη φυσιολογική λειτουργία του εγκεφάλου.[38]

Τα εγκεφαλικά δίκτυα μελετώνται μέσω της ανάλυσης της νευρικής δραστηριότητας, καταγεγραμμένης από διαφορετικές περιοχές του εγκεφάλου με τη χρήση λειτουργικής μαγνητικής τομογραφίας (fMRI) ή ηλεκτροεγκεφαλογραφήματος (EEG).

Σε φυσιολογικές συνθήκες, ο ραχιοπλάγιος προμετωπιαίος φλοιός (που σχετίζεται με τη λήψη αποφάσεων) παρουσιάζει αντίστροφη δραστηριότητα σε σχέση με τον οπίσθιο προσαγωγό φλοιό (ο οποίος ανήκει στο "δίκτυο ηρεμίας" και ενεργοποιείται κατά την εσωτερική σκέψη). Κατά τη διάρκεια του παραληρήματος, αυτή η ισορροπία αντιστρέφεται, πιθανώς συμβάλλοντας σε προβλήματα συγκέντρωσης και προσοχής. Επίσης, έχει παρατηρηθεί μειωμένη σύνδεση μεταξύ υποφλοιωδών περιοχών του εγκεφάλου, γεγονός που μπορεί να συνδέεται με τη μειωμένη εγρήγορση.

Εκτός από τη μελέτη της σύνδεσης μεταξύ συγκεκριμένων εγκεφαλικών περιοχών, τα εγκεφαλικά δίκτυα μπορούν να αναλυθούν συνολικά μέσω της θεωρίας των γραφημάτων και απεικονιστικών μεθόδων όπως το fMRI και το EEG. Σε καταστάσεις παραληρήματος, έχουν καταγραφεί διάφορες διαταραχές, όπως εξασθενημένη συνδεσιμότητα, μειωμένη συνολική αποτελεσματικότητα, χαμηλότερη τοπική οργάνωση και αποδιοργάνωση των εγκεφαλικών δικτύων.[39]. Συμπερασματικά, το παραλήρημα συνδέεται με αποδυναμωμένα και λιγότερο συντονισμένα εγκεφαλικά δίκτυα. Είναι απαραίτητο να αξιοποιηθούν οι διαθέσιμες τεχνικές για τη μελέτη αυτής της διαταραγμένης συνδεσιμότητας σε διαφορετικές ομάδες ασθενών, ώστε να κατανοηθεί καλύτερα ο ρόλος των νευροεκφυλιστικών, μεταβολικών, φλεγμονωδών και φαρμακολογικών παραγόντων στην εμφάνιση του παραληρήματος.

Όλοι οι μηχανισμοί που περιγράφονται ως συμβάλλοντες στην εμφάνιση του παραληρήματος απεικονίζονται στην παρακάτω εικόνα.( Εικόνα 10 )



**Εικόνα 10.** Κύριοι μηχανισμοί στην παθοφυσιολογία του παραληρήματος.

Πηγή: Nat Rev Dis Primers. 2020

### Κεφάλαιο 3<sup>ο</sup>. Επιπτώσεις του παραληρήματος στην έκβαση των ασθενών της Μονάδας Εντατικής Θεραπείας.

Η παρατεταμένη δυσλειτουργία οποιουδήποτε οργάνου αυξάνει τον κίνδυνο για μη αναστρέψιμες βλάβες. Το παραλήρημα, ως ένδειξη οξείας εγκεφαλικής δυσλειτουργίας, συνδέεται άμεσα με την επιδείνωση της υγείας των ασθενών στις ΜΕΘ. [40] Αναγνωρίζεται ως **ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας για αυξημένη θνησιμότητα, παρατεταμένη νοσηλεία, πιθανότητα επανεισαγωγής, μακροχρόνια γνωστική έκπτωση και αυξημένο κόστος φροντίδας.**

Σε προοπτική μελέτη 275 ενηλίκων σε παθολογικές και καρδιολογικές ΜΕΘ, παραλήρημα εμφάνισαν 183 ασθενείς (81,7%). Μετά την προσαρμογή για παράγοντες όπως ηλικία, βαρύτητα της νόσου, συνυπάρχουσες παθήσεις, κώμα και χρήση καταστολής ή αναλγησίας, τα αποτελέσματα έδειξαν:

- **Αυξημένη θνησιμότητα** εντός 6 μηνών (HR: 3,2; 95% CI: 1,4-7,7; p=0,008).
- **Παρατεταμένη διάρκεια νοσηλείας** (HR: 2,0; 95% CI: 1,4-3,0; p<0,001).
- **Μεγαλύτερη παραμονή στο νοσοκομείο μετά την έξοδο από τη ΜΕΘ** (HR: 1,6; 95% CI: 1,2-2,3; p=0,009). [41]

Άλλες μελέτες έδειξαν ότι μόνο το παραλήρημα που διαρκεί πάνω από δύο ημέρες αυξάνει τον κίνδυνο θανάτου. Σε πρόσφατη μελέτη 1495 ασθενών στη ΜΕΘ, δεν διαπιστώθηκε σημαντική συσχέτιση μεταξύ παραληρήματος και αυξημένης θνησιμότητας. Ωστόσο, οι ημέρες με κώμα ή συνδυασμό παραληρήματος και κώματος συσχετίστηκαν με υψηλότερα ποσοστά θνησιμότητας. [42]

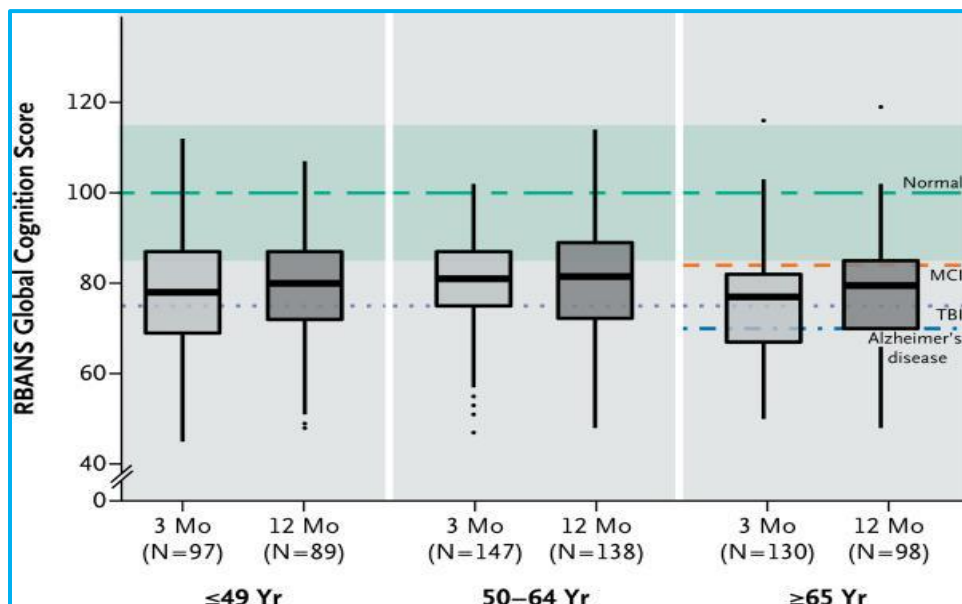
Αναδρομική μελέτη 6323 ασθενών έδειξε ότι μόνο το μικτό παραλήρημα – και όχι το υπερκινητικό, το υποκινητικό ή το ταχέως αναστρέψιμο – σχετίστηκε με αυξημένη θνησιμότητα εντός 90 ημερών (HR: 1,57; 95% CI: 1,51-2,14). [43]

Η μελέτη **BRAIN-ICU** (Bringing to Light the Risk Factors and Incidence of Neuropsychological Dysfunction in ICU Survivors) ήταν μια πολυκεντρική, προοπτική μελέτη που περιέλαβε 821 ενήλικες ασθενείς με αναπνευστική ανεπάρκεια ή καρδιογενή/σηπτική καταπληξία. Στόχος ήταν η διερεύνηση της συχνότητας εμφάνισης **μακροχρόνιας γνωστικής δυσλειτουργίας** μετά από

κρίσιμη ασθένεια. [44] Για την αξιολόγηση χρησιμοποιήθηκαν: το Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status (RBANS), με μέση προσαρμοσμένη βαθμολογία ανά ηλικία  $100 \pm 15$  ( χαμηλότερες τιμές υποδεικνύουν χειρότερη συνολική γνωστική λειτουργία ) και το Trail Making Test, Part B, με μέση προσαρμοσμένη βαθμολογία βάσει ηλικίας, φύλου και εκπαίδευσης  $50 \pm 10$  (όπου χαμηλότερες τιμές υποδεικνύουν χειρότερη εκτελεστική λειτουργία).

Τρεις μήνες μετά την έξοδο από τη ΜΕΘ:

- Το 26% των ασθενών είχε βαθμολογία στο RBANS αντίστοιχη με εκείνη της νόσου Alzheimer.
  - Το 40% είχε βαθμολογία συγκρίσιμη με μέτριας βαρύτητας τραυματική εγκεφαλική κάκωση.
- Οι γνωστικές διαταραχές παρατηρήθηκαν σε νεότερους και μεγαλύτερους ενήλικες, ανεξάρτητα από συνοδά νοσήματα, και παρέμειναν στο 24% και 34% αντίστοιχα ακόμη και 12 μήνες μετά.( Εικόνα 11 )

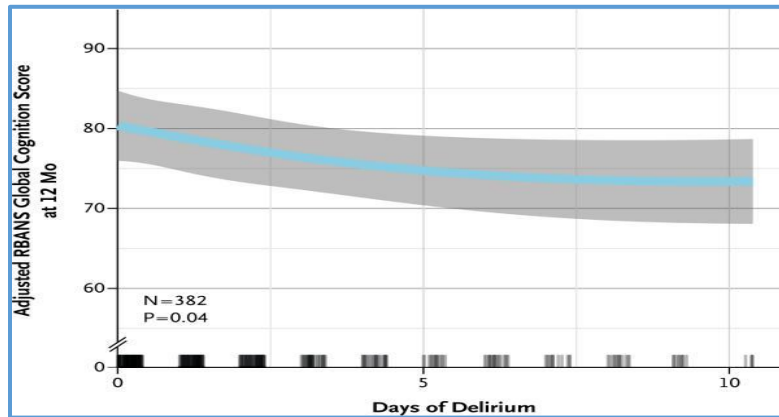


**Εικόνα 11.** Μακροχρόνια γνωστική δυσλειτουργία μετά από κρίσιμη ασθένεια.

Οι βαθμολογίες παρουσιάζονται στους 3 μήνες (ανοιχτό γκρι) και στους 12 μήνες (σκούρο γκρι), ανάλογα με την ηλικία. Η πράσινη διακεκομμένη γραμμή υποδεικνύει τον ηλικιακά προσαρμοσμένο μέσο όρο (100) για υγιείς ενήλικες, ενώ η πράσινη ζώνη υποδεικνύει την τυπική απόκλιση. Επιπλέον, παρουσιάζονται οι αναμενόμενοι μέσοι όροι του πληθυσμού για τις εξής καταστάσεις: Ήπια γνωστική διαταραχή (MCI), μέτρια τραυματική εγκεφαλική κάκωση (TBI), ήπια νόσος Alzheimer.

Πηγή: PP Pandharipande, N Engl J Med. 2013 Oct ;369(14):1306–1316

Η παρατεταμένη διάρκεια παραληρήματος συσχετίστηκε ανεξάρτητα με χειρότερη συνολική γνωστική λειτουργία στους 3 και 12 μήνες ( $P=0,001$  και  $P=0,04$ ) και με χειρότερη εκτελεστική λειτουργία στις ίδιες χρονικές στιγμές ( $P=0,004$  και  $P=0,007$ ).



**Εικόνα 12.** Διάρκεια Παραληρήματος και Βαθμολογία Παγκόσμιας Γνωστικής Λειτουργίας (RBANS) στους 12 Μήνες. Μεγαλύτερες διάρκειες παραλήρημα συσχετίστηκε ανεξάρτητα με χαμηλότερες βαθμολογίες RBANS στους 12 μήνες μετά την έξοδο από τη ΜΕΘ.

Πηγή : PP Pandharipande, N Engl J Med. 2013 Oct 3;369(14):1306–1316

Αντίθετα, η χρήση κατασταλτικών ή αναλγητικών φαρμάκων δεν συσχετίστηκε σταθερά με γνωστική έκπτωση. Μια επιμέρους ανάλυση 402 ασθενών έδειξε ότι η χειρουργική αναισθησία δεν επηρέασε τη γνωστική λειτουργία στους 3 και 12 μήνες.

**Το παραλήρημα αναδείχθηκε ως ο ισχυρότερος ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας για γνωστικές διαταραχές.** Ωστόσο, δεν αποτελεί απαραίτητη προϋπόθεση για την εμφάνισή τους και δεν υπάρχουν τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες που να αποδεικνύουν ότι η θεραπεία του μειώνει τη μακροχρόνια γνωστική δυσλειτουργία.[45]

Το παραλήρημα συνδέεται και με **σημαντικό οικονομικό κόστος**. Σύμφωνα με υποομάδα της μελέτης BRAIN-ICU, το 30ήμερο κόστος ανά ασθενή λόγω παραληρήματος στη ΜΕΘ εκτιμήθηκε στα \$17,838. Το κόστος αυτό θα ήταν υψηλότερο, αν δεν υπήρχε η πρόωρη θνησιμότητα που μείωσε τα έξοδα φροντίδας κατά \$4,654. Το ετήσιο κόστος υγειονομικής

περίθαλψης που σχετίζεται με το παραλήρημα εκτιμάται στα \$143-152 δισεκατομμύρια, με την υπόθεση ότι επηρεάζει το 20% των ηλικιωμένων νοσηλευόμενων ασθενών. [46]

Το παραλήρημα σχετίζεται με πολλαπλές μακροχρόνιες αρνητικές εκβάσεις. Οι ασθενείς με οξεία και κρίσιμη νόσο βιώνουν **μειωμένη ποιότητα ζωής (QOL)** ως συνέπεια της ασθένειάς τους και το παραλήρημα αποτελεί σημαντικό παράγοντα κινδύνου λόγω της επίμονης γνωστικής δυσλειτουργίας, της λειτουργικής αναπηρίας και της επιδείνωσης της ψυχικής υγείας.(εικόνα 13 ) Αν και δεν εμφανίζουν όλοι οι βαριά πάσχοντες ασθενείς παραλήρημα, όσοι παρουσίασαν παραλήρημα σε μονάδα εντατικής θεραπείας (ΜΕΘ) ανέφεραν χαμηλότερη ποιότητα ζωής (βάσει του ερωτηματολογίου SF-36) μετά το εξιτηρίο τους σε σύγκριση με όσους δεν είχαν παραλήρημα.[47]. Ωστόσο, δεν έχουν όλες οι μελέτες καταλήξει σε ευρήματα μειωμένης ποιότητας ζωής μετά από παραλήρημα, ενδεχομένως λόγω διαφορών στη μεθοδολογία και στην ευαισθησία των εργαλείων μέτρησης [48]

Η ποιότητα ζωής είναι έννοια πολυπαραγοντική και περιλαμβάνει σωματική, γνωστική, ψυχολογική, αλλά και κοινωνικοοικονομική διάσταση. Τα εργαλεία αξιολόγησης, όπως το SF-36, μπορεί να διαφέρουν στην ευαισθησία τους, αλλά γενικά, το παραλήρημα συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο μακροχρόνιων επιπτώσεων στην ποιότητα ζωής.

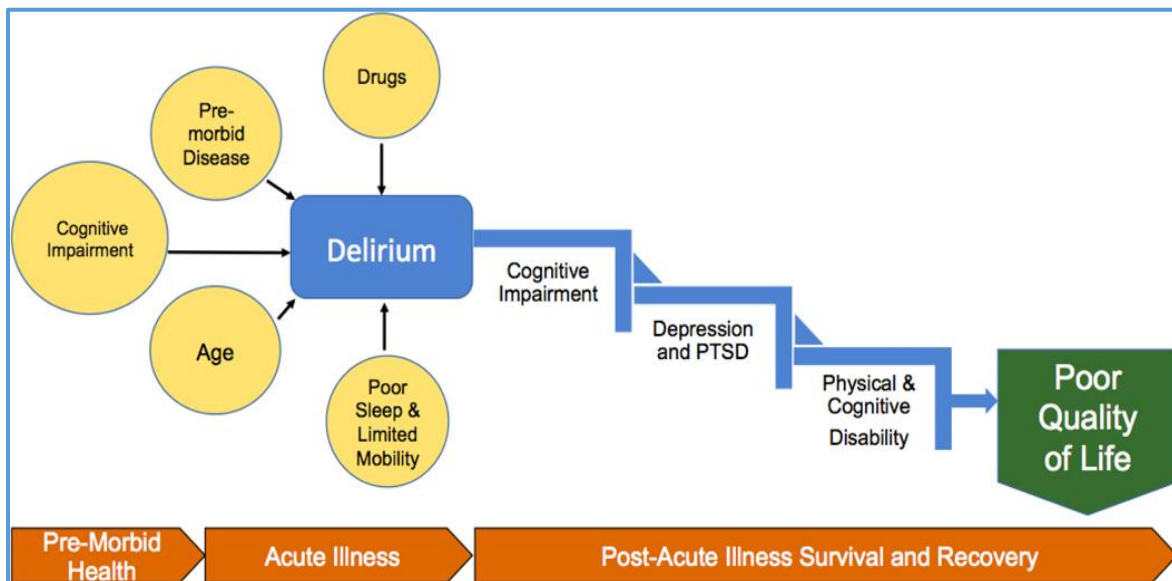
Το παραλήρημα μετά από οξεία ασθένεια σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο γνωστικής έκπτωσης και ανάπτυξης άνοιας, ιδιαίτερα σε ηλικιωμένους. Επιπλέον, σε ασθενείς με προϋπάρχουσα άνοια, το παραλήρημα επιταχύνει τη γνωστική επιδείνωση και αυξάνει τον κίνδυνο ιδρυματικής φροντίδας και θανάτου. Έρευνες δείχνουν ότι σχετίζεται με νέες εγκεφαλικές βλάβες, όπως αξονικό τραυματισμό, συναπτική βλάβη και ατροφία του ιππόκαμπου, ωστόσο, παραμένει ασαφές εάν το παραλήρημα προκαλεί άμεσα εγκεφαλικό τραυματισμό ή απλώς αντανάκλα τη σοβαρότητα της υπάρχουσας εγκεφαλικής δυσλειτουργίας.

Οι επιζώντες από κρίσιμες ασθένειες που παρουσίασαν παραλήρημα διατρέχουν σημαντικό κίνδυνο μακροχρόνιας γνωστικής δυσλειτουργίας (LTCI ,Long-Term Cognitive Impairment), η οποία έχει αρνητικές επιπτώσεις στην ποιότητα ζωής, τη λειτουργική ανεξαρτησία και την απασχόληση.

Το παραλήρημα συνδέεται επίσης με αυξημένο κίνδυνο κατάθλιψης, άγχους και μετατραυματική διαταραχή στρες - PTSD, επηρεάζοντας αρνητικά τη συνολική ψυχική υγεία των ασθενών. [49]

Εκτός από τις γνωστικές και ψυχολογικές συνέπειες, το παραλήρημα συμβάλλει σε λειτουργική επιδείνωση και αυξημένη αναπηρία, καθιστώντας δύσκολη την επιστροφή των ασθενών σε μια φυσιολογική ζωή μετά τη νοσηλεία τους. Η ανικανότητα επανένταξης στην καθημερινότητα αποτελεί σημαντικό πλήγμα στην ποιότητα ζωής και δημιουργεί πρόσθετο βάρος για τους ίδιους και τους φροντιστές τους.

Τέλος λίγες μελέτες έχουν αξιολογήσει τρόπους βελτίωσης της ποιότητας ζωής (QOL) μετά από παραλήρημα. Μία πολυδιάστατη γηριατρική παρέμβαση σε ηλικιωμένους ασθενείς με παραλήρημα έδειξε βελτίωση της QOL χωρίς αύξηση του συνολικού κόστους υγειονομικής περίθαλψης. [50] Ωστόσο, υπάρχει περιορισμένη γνώση σχετικά με τους τροποποιησιμους παράγοντες κινδύνου για μειωμένη QOL και ελάχιστες μελέτες που να εξετάζουν παρεμβάσεις για τη βελτίωσή της.



**Εικόνα 13.** Σχέση παραληρήματος και ποιότητας ζωής μετά τη ΜΕΘ.

Η ανάπτυξη και η διάρκεια του παραληρήματος αυξάνουν τον κίνδυνο γνωστικών, ψυχιατρικών και σωματικών διαταραχών, οι οποίες συσσωρεύονται και μειώνουν την ποιότητα ζωής των ασθενών. Η διαταραχή μετατραυματικού στρες (PTSD) αποτελεί μια από αυτές τις επιπλοκές. Πηγή: Nat Rev Dis Primers. 2020

## Κεφάλαιο 4<sup>ο</sup>. Διαχείριση του Παραληρήματος στις Μονάδες Εντατικής Θεραπείας (ΜΕΘ)

Καθώς το παραλήρημα επηρεάζει περίπου τους μισούς ασθενείς στη ΜΕΘ, η διαχείρισή του αποτελεί βασικό στοιχείο της εντατικής φροντίδας. Η θεραπευτική προσέγγιση απαιτεί μια πολυδιάστατη στρατηγική, που περιλαμβάνει την αντιμετώπιση των παραγόντων κινδύνου, τη θεραπεία των συμπτωμάτων και τη διαχείριση των επιπτώσεων του παραληρήματος τόσο στο παρόν όσο και στο μέλλον. Η αποτελεσματική διαχείριση απαιτεί εξειδικευμένη και συστηματική φροντίδα από μια διεπιστημονική ομάδα.

Η θεραπεία του παραληρήματος παραδοσιακά παρουσιάζεται ως δύο διαφορετικές προσεγγίσεις: «μη φαρμακολογική» και «φαρμακολογική». Ωστόσο, αυτή η διάκριση είναι προβληματική, καθώς η μη φαρμακολογική προσέγγιση είναι στην πραγματικότητα μια πολυτομεακή προσέγγιση που μπορεί να περιλαμβάνει τη χρήση φαρμάκων για τη διαχείριση ορισμένων πτυχών του συνδρόμου του παραληρήματος, όπως η σοβαρή διέγερση. Η φαρμακολογική προσέγγιση βασίζεται σε φαρμακευτικές θεραπείες που χρησιμοποιούνται και σε άλλες καταστάσεις, όπως η κατάθλιψη και η διπολική διαταραχή, και επικεντρώνεται στη συνταγογράφηση ενός ή περισσότερων φαρμάκων για τη θεραπεία του παραληρήματος ως συνδρόμου, παρά στη διαχείριση μεμονωμένων συμπτωμάτων. Ωστόσο, αυτή η προσέγγιση δεν υποστηρίζεται από τις τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες ή τα διαθέσιμα δεδομένα. [Δηλαδή, δεν υπάρχει συναίνεση ότι το διαγνωσμένο παραλήρημα θα πρέπει να αντιμετωπίζεται με ένα ή περισσότερα φάρμακα

Στο πλαίσιο της σύγχρονης κλινικής πρακτικής, η διαχείριση του παραληρήματος στη ΜΕΘ βασίζεται στις κατευθυντήριες οδηγίες PADIS (Pain, Agitation/Sedation, Delirium, Immobility - Rehabilitation/Mobilization, and Sleep - Disruption). Η προσέγγιση αυτή υποστηρίζει τη χρήση της δέσμης μέτρων ABCDEF, η οποία προάγει την τροποποίηση παραγόντων κινδύνου και την εφαρμογή ενός εξατομικευμένου θεραπευτικού πλαισίου. [51]

## 4.1 Δέσμη μέτρων ABCDEF [A2F bundle] - Πολυπαραγοντική Στρατηγική

Η δέσμη μέτρων ABCDEF ενσωματώνει πρακτικές που στοχεύουν στη συστηματική παρακολούθηση και αντιμετώπιση του πόνου, της καταστολής και του παραληρήματος, στην αποφυγή βαθιάς καταστολής, καθώς και στην εφαρμογή μη φαρμακευτικών στρατηγικών για την πρόληψη του παραληρήματος, όπως η διατήρηση του κύκλου ύπνου-αφύπνισης, η επαρκής ενυδάτωση, η γνωστική διέγερση, και η πρόωπη κινητοποίηση των ασθενών. Στη ΜΕΘ, αυτές οι στρατηγικές ενισχύονται με την ανάγκη απογαλακτισμού από τον μηχανικό αερισμό.

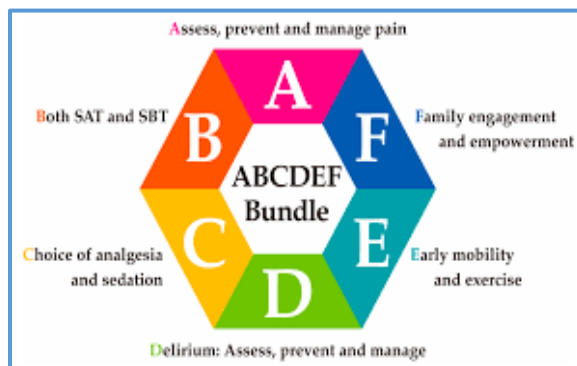
Το 2013, ο Αμερικανικός Οργανισμός Εντατικής Θεραπείας (Society of Critical Care Medicine) εξέδωσε κατευθυντήριες οδηγίες για την πρόληψη και αντιμετώπιση του πόνου, της διέγερσης και του παραληρήματος (Clinical Practice Guidelines for the Management of Pain, Agitation, and Delirium in Adult Patients in the Intensive Care Unit - PAD Guidelines). Οι βασικές αρχές των οδηγιών PAD περιλαμβάνουν:

1. Συστηματική παρακολούθηση του πόνου, της καταστολής και του παραληρήματος με αξιόπιστα εργαλεία σε όλους τους ασθενείς.
2. Έμφαση στην αξιολόγηση και αντιμετώπιση του πόνου πριν από την επιλογή καταστολής.
3. Αποφυγή βαθιάς καταστολής.
4. Εφαρμογή μη φαρμακευτικών στρατηγικών για την πρόληψη και αντιμετώπιση του παραληρήματος.
5. Συνδυασμός των παραπάνω με προσπάθειες απογαλακτισμού από τον μηχανικό αερισμό και πρόωπη της πρόωπης κινητοποίησης.

Το 2018, πραγματοποιήθηκε αναθεώρηση των οδηγιών PAD, με έμφαση στην κινητοποίηση, την αποκατάσταση και τον ύπνο, εισάγοντας το πλαίσιο PADIS (Pain, Agitation/Sedation, Delirium, Immobility - rehabilitation/mobilization, and Sleep - disruption). Αυτές οι κατευθυντήριες οδηγίες συνοψίστηκαν στη δέσμη μέτρων ABCDEF.

Οι δέσμες ABCDEF αποσκοπεί στην επίτευξη των καλύτερων δυνατών αποτελεσμάτων σε σύγκριση με την εφαρμογή μεμονωμένων παρεμβάσεων. [18]. [ Πίνακας 2 ]

**Πίνακας 2.** Παράγοντες κινδύνου παραληρήματος που στοχεύουν οι δέσμες μέτρων ABCDEF.  
Πηγή: Pun BT . Crit Care Med 47, 3–14, 2019



Οι δέσμες ABCDEF είναι εύκολες στην απομνημόνευση, αποτελεί μια προσέγγιση έξι βημάτων που δημιουργήθηκε για τη διευκόλυνση της εφαρμογής συστάσεων από διάφορες κατευθυντήριες οδηγίες [18]. Σε προοπτική μελέτη 6.064 ασθενών σε επτά κοινοτικά νοσοκομεία, κάθε αύξηση 10% στη συνολική συμμόρφωση με το πρωτόκολλο σχετίστηκε με 7% υψηλότερες πιθανότητες επιβίωσης (OR 1.07; 95% CI, 1.04–1.11;  $p < 0.001$ ), ενώ η μερική συμμόρφωση αύξησε τις πιθανότητες κατά 15% (OR 1.15; 95% CI, 1.09–1.22;  $p < 0.001$ ). Και οι δύο μορφές συμμόρφωσης συσχετίστηκαν με περισσότερες ημέρες ζωής χωρίς παραλήρημα και κώμα [51].

#### 4.1.A. Αξιολόγηση και διαχείριση του πόνου στη ΜΕΘ

Η πλειοψηφία των ασθενών στη ΜΕΘ θα αντιμετωπίσει πόνο κατά τη διάρκεια της νοσηλείας τους. Περίπου το 30% θα βιώσει πόνο σε κατάσταση ηρεμίας, ενώ το 50% κατά τη διάρκεια ιατρικών παρεμβάσεων. Ο πόνος αποτελεί σημαντική αιτία άγχους, μετατραυματικού στρες, κατάθλιψης και διαταραχής του ύπνου, και μπορεί να συνεχιστεί ακόμα και μετά την έξοδο από τη ΜΕΘ. Ο πόνος στη ΜΕΘ διακρίνεται σε τέσσερις βασικές κατηγορίες:

1. Επίμονος πόνος ή δυσφορία από επεμβατικές διαδικασίες.
2. Επίμονος πόνος που σχετίζεται με την παρούσα νόσο.
3. Διαλείπων πόνος από παρεμβάσεις στη ΜΕΘ.
4. Χρόνιος πόνος που προϋπήρχε της εισαγωγής στη ΜΕΘ.

Η εντονότερη εμπειρία πόνου παρατηρείται κατά τις μη χειρουργικές επεμβάσεις, όπως η αφαίρεση καθετήρων ή παροχετεύσεων, η τοποθέτηση αρτηρίας, και ο καθαρισμός τραυμάτων.

#### 4.1.Α.α. Αξιολόγηση του πόνου

Ο πόνος ορίζεται ως μια δυσάρεστη, υποκειμενική αισθητική και συναισθηματική εμπειρία, η οποία σχετίζεται με πραγματική ή δυνητική ιστική βλάβη. Κατά γενικό κανόνα, ο ίδιος ο ασθενής είναι ο πιο κατάλληλος να περιγράψει την ένταση του πόνου του. Ωστόσο, πολλοί ασθενείς στη ΜΕΘ, λόγω διαταραχής του επιπέδου συνείδησης, μηχανικού αερισμού ή χορήγησης κατασταλτικών φαρμάκων, δεν έχουν τη δυνατότητα να εκφράσουν τον πόνο τους. Για το λόγο αυτό, είναι απαραίτητη η συστηματική αξιολόγηση του πόνου σε όλους τους ασθενείς.

Για την αξιολόγηση του πόνου χρησιμοποιούνται διαφορετικές κλίμακες. Η πιο διαδεδομένη μέθοδος είναι η Κλίμακα Αξιολόγησης Πόνου με Αριθμητική Κλίμακα (Numeric Rating Scale - NRS), στην οποία ο ασθενής καταγράφει την ένταση του πόνου σε κλίμακα από το 1 έως το 10. Επίσης, για ασθενείς που δεν μπορούν να εκφραστούν, προτείνονται οι συμπεριφορικές κλίμακες όπως η Behavioral Pain Scale (BPS) και η Critical Care Pain Observation Tool (CPOT), οι οποίες είναι έγκυρες και αξιόπιστες για χρήση στη ΜΕΘ. Η BPS έχει μεγαλύτερη ειδικότητα, ενώ η CPOT είναι πιο ευαίσθητη. ( Πίνακας 3 )

**Πίνακας 3:** Εργαλείο Παρατήρησης Πόνου Κρίσιμης Φροντίδας. Πηγή: Aljumah et al., 2018

| Δείκτης            | Περιγραφή                                                                                                           | Ερμηνεία                       | Βαθμολογία |
|--------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|------------|
|                    | Απουσία κίνησης μυών                                                                                                | Χαλαρές εκφράσεις              | 0          |
| Εκφράσεις προσώπου | Συνοφρύωμα, χαμήλωμα φρυδιών, άνοιγμα ματιών, δακρύρροια                                                            | Σφιγμένες εκφράσεις            | 1          |
|                    | Όλες οι παραπάνω κινήσεων του προσώπου και επιπρόσθετα βλέφαρα ερμητικά κλειστά ή δάγκωμα του ενδοτραχειακού σωλήνα | Έντονες εκφράσεις (γκριμάτσες) | 2          |
| Κινήσεις σώματος   | Απουσία κίνησης ή φυσιολογική στάση σώματος                                                                         | Χαλαρές κινήσεις               | 0          |
|                    | Αργές, προσεκτικές κινήσεις, προσπάθεια αγγίγματος του σημείου του πόνου, κινήσεις που αναζητούν προσοχή            | Τάση για προστασία             | 1          |

|                                           |                                                                                                    |                                    |              |
|-------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|--------------|
|                                           | Τράβηγμα του σωλήνα, προσπάθεια έγερσης, επίθεση στο προσωπικό, προσπάθεια ανέγερσης από την κλίνη | Διέγερση                           | <b>2</b>     |
| <b>Μυϊκή ένταση</b>                       | Απουσία αντίστασης σε παθητικές κινήσεις                                                           | Χαλαροί μύες                       | <b>0</b>     |
|                                           | Αντίσταση σε παθητικές κινήσεις                                                                    | Σφιγμένοι, άκαμπτοι μύες           | <b>1</b>     |
|                                           | Έντονη αντίσταση σε παθητικές κινήσεις                                                             | Πολύ σφιγμένοι και άκαμπτοι μύες   | <b>2</b>     |
| <b>Συμμόρφωση με τον μηχανικό αερισμό</b> | Εύκολος αερισμός                                                                                   | Ανοχή στον αναπνευστήρα            | <b>0</b>     |
|                                           | Βήχας, ο οποίος σταματάει αυθόρμητα                                                                | Βήχας αλλά ανοχή στον αναπνευστήρα | <b>1</b>     |
|                                           | Δυσφορία, κλάμα                                                                                    | “Πάλη” με τον αναπνευστήρα         | <b>2</b>     |
| <b>Σύνολο</b>                             |                                                                                                    |                                    | <b>0 – 8</b> |

Η βαθμολογία του εργαλείου παρατήρησης πόνου κρίσιμης φροντίδας κυμαίνεται από 0 έως 8 βαθμούς, με βαθμολογία > 2 να απαιτεί διαχείριση του πόνου [52].

Μετά την αρχική αξιολόγηση, ο πόνος θα πρέπει να επαναξιολογείται σε τακτά χρονικά διαστήματα. Συγκεκριμένα, οι κατευθυντήριες οδηγίες της SCCM προτείνουν την αξιολόγηση κάθε δύο έως τρεις ώρες, καθώς και κατά τη διάρκεια ιατρικών και νοσηλευτικών διαδικασιών ή άλλων γεγονότων που συνεπάγονται κινητοποίηση του ασθενούς [18,52]. Η σωστή εκτίμηση και διαχείριση του πόνου στη ΜΕΘ έχει συνδεθεί με βελτιωμένα αποτελέσματα για τους ασθενείς, όπως μειωμένες ημέρες μηχανικού αερισμού, μικρότερη παραμονή στη μονάδα, λιγότερα περιστατικά παραληρήματος και χαμηλότερα ποσοστά θνησιμότητας [18]. Επιπλέον, η κατάλληλη αναλγησία μπορεί να μειώσει την ανάγκη για καταστολή [35] και, κατά συνέπεια, να περιορίσει το παραλήρημα και τις αρνητικές μακροπρόθεσμες συνέπειες του. [52]

#### 4.1.A.β. Διαχείριση του πόνου στη ΜΕΘ

Η στρατηγική διαχείρισης του πόνου στη ΜΕΘ θα πρέπει να είναι επαρκής, πολυτροπική και τεκμηριωμένη, περιλαμβάνοντας τόσο φαρμακολογικές όσο και μη φαρμακολογικές προσεγγίσεις. Η εφαρμογή ενός πρωτοκόλλου αξιολόγησης και διαχείρισης, βασισμένου στις βαθμολογίες πόνου [18], προτείνεται ως η βέλτιστη μέθοδος για την καθοδήγηση των στρατηγικών αναλγησίας.

### **Βασικές αρχές διαχείρισης πόνου στη ΜΕΘ:**

- Συνδυασμός μη φαρμακολογικών και φαρμακολογικών παρεμβάσεων.
- Πολυτροπική προσέγγιση για τη βελτίωση της ποιότητας της αναλγησίας και τη μείωση των παρενεργειών.

### **Κύριες τροποποιήσεις στη διαχείριση περιλαμβάνουν:**

- Έμφαση στην αναλγησία πριν την καταστολή, με προγραμματισμένη καθημερινή διακοπή της καταστολής.
- Τιτλοδότηση της αναλγησίας βάσει εξατομικευμένων στόχων και τακτική επαναξιολόγηση.
- Εκτίμηση των παρενεργειών των φαρμάκων και της επίδρασης της οργανικής δυσλειτουργίας στην επιλογή τους [53].

### **Φαρμακολογική προσέγγιση**

Οι κατευθυντήριες οδηγίες της SCCM συνιστούν τη χρήση οπιοειδών ως πρώτης γραμμής φαρμακολογική παρέμβαση για μη – νευροπαθητικό πόνο, με ιδιαίτερη προσοχή να δίνεται σε πρωτόκολλα που βασίζονται σε βαθμολογίες του πόνου με στόχο την ορθή τιτλοποίηση [18,54]. Επίσης συνιστούν τη μέθοδο «αναλγο – καταστολής» (analog – sedation), η οποία αντιμετωπίζει τον πόνο πριν από την έναρξη της θεραπείας με κατασταλτικούς παράγοντες και χρησιμοποιεί την καταστολή μόνο όταν κρίνεται απαραίτητο.

Τα οπιοειδή είναι τα κύρια φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την αναλγησία σε ασθενείς που νοσηλεύονται στη ΜΕΘ κυρίως λόγω της δραστηριότητας και των συνοδών ήπιων κατασταλτικών – ηρεμιστικών και αγχολυτικών τους επιδράσεων [55] . Τα οπιοειδή δρουν διεγείροντας τους υποδοχείς  $\mu$  – ,  $\kappa$  – , και  $\delta$  – οπιοειδών, οι οποίοι είναι ευρέως κατανεμημένοι στο κεντρικό νευρικό σύστημα και σε όλους τους περιφερικούς ιστούς.

Όλα τα οπιοειδή θεωρούνται ότι έχουν ισοδύναμη αναλγητική αποτελεσματικότητα όταν τιτλοδοτούνται στα ίδια τελικά σημεία έντασης του πόνου χωρίς καμία διαφορά στα κλινικά αποτελέσματα. Οι δοσολογίες και οι οδοί χορήγησης των κοινώς χρησιμοποιούμενων οπιοειδών συνοψίζονται στον πίνακα 4 [53]

**Πίνακας 4:** Φαρμακοκινητική των κοινώς χρησιμοποιούμενων οπιοειδών.

Πηγή: Narayanan et al., 2016

| Οπιοειδές     | Έναρξη μετά από bolus έγχυση | Χρόνος ημιζωής | Δοσολογία                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|---------------|------------------------------|----------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Φαιντανύλη    | 1 – 2 λεπτά                  | 2 – 4 ώρες     | Bolus έγχυση: $1 - 2 \mu\text{g kg}^{-1}$<br>Ενδοφλέβια: $1 - 10 \mu\text{g kg}^{-1} \text{ h}^{-1}$<br>Ελεγχόμενη από τον ασθενή χορήγηση: $10 - 25 \mu\text{g bolus έγχυση}$<br>Επιθέματα: $25 - 100 \mu\text{g h}^{-1}$                                                                              |
| Μορφίνη       | 5 – 10 λεπτά                 | 3 – 4 ώρες     | Bolus έγχυση: $0.1 - 0.2 \text{ mg kg}^{-1}$<br>Ενδοφλέβια: $0.05 - 0.1 \text{ mg kg}^{-1} \text{ h}^{-1}$<br>Ελεγχόμενη από τον ασθενή χορήγηση: $1 - 3 \text{ mg bolus έγχυση}$<br>Εντερική: $5 - 20 \text{ mg}$                                                                                      |
| Αλφεντανύλη   | 1 – 2 λεπτά                  | 1.6 ώρες       | Bolus έγχυση: $10 - 30 \mu\text{g kg}^{-1}$<br>Ενδοφλέβια: $10 - 20 \mu\text{g kg}^{-1} \text{ h}^{-1}$                                                                                                                                                                                                 |
| Ρεμφαιντανύλη | 1 – 3 λεπτά                  | 3 – 10 λεπτά   | Αρχικά $6-9 \mu\text{g/kg/h}$ ( $0.1-0.15 \mu\text{g/kg/min}$ ) με εύρος από $0,36-44.4 \mu\text{g/kg/h}$ ( $0.006-0.74 \mu\text{g/kg/min}$ ) με βήματα προσαυξήσεων $1,5 \mu\text{g/kg/h}$ ανά 5 min.<br>Όταν οι ανάγκες φτάσουν στα $12 \mu\text{g/kg/h}$ , τότε συνιστάται η προσθήκη και υπναγωγού. |

Όσον αφορά τα σχήματα έγχυσης, γενικά συνιστάται μία εντατική προσέγγιση, όπου η χορήγηση οπιοειδών να ξεκινάει σε χαμηλότερες δόσεις και να αυξάνεται σταδιακά κατά 15 – 20% της αρχικής δόσης μέχρι να επιτευχθεί επαρκής έλεγχος του πόνου (ελαχιστοποίηση συχνότητας εμφάνισης παρενεργειών). Οι συνεχείς εγχύσεις συμβατικών οπιοειδών μπορούν να οδηγήσουν σε συσσώρευση του φαρμάκου και παρατεταμένη διάρκεια δράσης. Ως εκ τούτου, πρέπει να δίνεται έμφαση στην τακτική αξιολόγηση του πόνου και την τιτλοποίηση των ρυθμών έγχυσης για να επιτευχθούν οι επιθυμητοί στόχοι διαχείρισης του πόνου. Έπειτα, οι ρυθμοί έγχυσης μπορούν να μειωθούν σταδιακά κατά 25% [53].

Η παρατεταμένη χρήση οπιοειδών έχει συσχετιστεί με υψηλή συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών όπως καταστάσεις ανοχής – αντίστασης και συμπτώματα στέρησης. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες των οπιοειδών περιλαμβάνουν υπόταση, βραδυκαρδία, ειλέο, ναυτία /

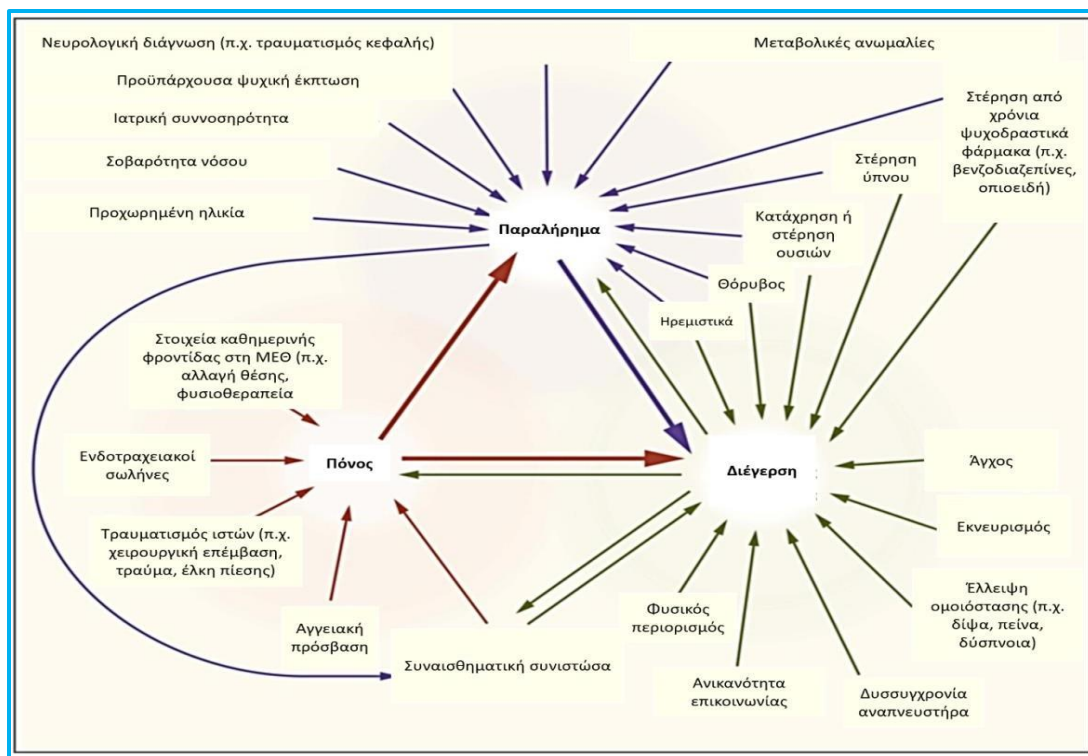
έμετο, κατακράτηση ούρων, δυσκοιλιότητα, παραλήρημα, παραισθήσεις και υπεραλγησία. Σπάνιες παρενέργειες περιλαμβάνουν ανοσοκαταστολή, επιληπτικές κρίσεις και μυϊκή ακαμψία.

Τα οπιοειδή που χρησιμοποιούνται συνήθως περιλαμβάνουν τη φεντανύλη, τη ρεμφεντανίλη και τη μορφίνη. Η επιλογή και η δοσολογία του οπιοειδούς θα πρέπει να εξατομικεύεται με βάση τη δραστικότητα, τη φαρμακοκινητική και τη φαρμακοδυναμική του φαρμάκου, τις ανεπιθύμητες ενέργειες, τις συννοσηρότητες των ασθενών και τη δυσλειτουργία των οργάνων τους.

Από τα οπιοειδή μεγαλύτερα πλεονεκτήματα στην αναλγησία των ασθενών στη ΜΕΘ παρουσιάζει η ρεμφεντανύλη, ένα ταχείας δράσης οπιοειδές, ισχυρότερο από τη μορφίνη κατά 200 φορές, που ο μεταβολισμός της δεν εξαρτάται από την ηπατική λειτουργία, επιτρέποντας τη χρήση της χωρίς προσαρμογές σε ασθενείς με ηπατική ή νεφρική ανεπάρκεια. Η ικανότητά της να επιτρέπει συχνή νευρολογική αξιολόγηση καθιστά την καταστολή με ρεμφεντανύλη ιδιαίτερα χρήσιμη σε ασθενείς υπό μηχανικό αερισμό. Επιπλέον, η χρήση της έχει συσχετιστεί με μειωμένη διάρκεια μηχανικού αερισμού και ταχύτερη έξοδο από τη ΜΕΘ σε σύγκριση με άλλα οπιοειδή. Η συνεχής έγχυση ρεμφεντανύλης, χωρίς την ανάγκη bolus δόσεων, ξεκινά συνήθως με 6–9 μg/kg/h, με τιτλοποίηση της δόσης μεταξύ 0,5–15 μg/kg/h, επιτρέποντας ακριβή έλεγχο του πόνου κατά την διάρκεια επώδυνων διαδικασιών. Οι κύριες ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν υπόταση και βραδυκαρδία.[5]

Η εφαρμογή τυποποιημένων πρωτοκόλλων αξιολόγησης έχει συσχετιστεί με πιο αποτελεσματικό φαρμακολογικό έλεγχο του πόνου, μειώνοντας τη χρήση οπιοειδών και βελτιώνοντας τις βαθμολογίες αξιολόγησης του πόνου. Ωστόσο, η φαρμακολογική διαχείριση στη ΜΕΘ συνοδεύεται από κινδύνους, με το παραλήρημα να αποτελεί μία από τις σοβαρότερες παρενέργειες [18].

Ο πόνος διαδραματίζει σύνθετο ρόλο στην επιδημιολογία του παραληρήματος στη ΜΕΘ. Ο ανεπαρκώς αντιμετωπισμένος πόνος, αλλά και η φαρμακολογική παρέμβαση, μπορούν να συμβάλουν στην εκδήλωση και διαιώνιση του παραληρήματος, ιδίως σε χειρουργικούς ασθενείς και ηλικιωμένους. Επιπλέον, η υπερβολική χρήση οπιοειδών και βενζοδιαζεπινών έχει συνδεθεί με αυξημένα ποσοστά παραληρήματος, γεγονός που ενισχύει την ανάγκη για την προσέγγιση της "αναλγο-καταστολής". Η συγκεκριμένη πρακτική προτείνει τη χορήγηση της χαμηλότερης δυνατής δόσης για την επίτευξη του επιθυμητού αποτελέσματος [55]. (Εικόνα 14)



**Εικόνα 14:** Αλληλεπίδραση μεταξύ πόνου, παραληρήματος και διέγερσης.

Πηγή: Reade and Finfer, 2014

Τέλος στην ΜΕΘ συνιστώνται πολυτροπικές προσαρμοζόμενες θεραπείες, όπως εγχύσεις κεταμίνης, ακεταμινοφαίνης και γκαμπαπεντινοειδών και σε ορισμένους πληθυσμούς ασθενών εγχύσεις μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων και λιδοκαΐνης, καθώς και τοπική αναισθησία [52]

## Μη φαρμακολογικές παρεμβάσεις

Οι μη φαρμακολογικές παρεμβάσεις στη διαχείριση του πόνου στη ΜΕΘ είναι χαμηλού κόστους, εύκολες στην εφαρμογή και ενισχύουν ένα υποστηρικτικό περιβάλλον. Θα πρέπει να χρησιμοποιούνται συμπληρωματικά με τη φαρμακοθεραπεία και περιλαμβάνουν:

- **Φυσικά μέτρα:** Τοποθέτηση νάρθηκα σε κατάγματα, φροντίδα περιοχών πίεσης, φυσικοθεραπεία για διατήρηση κινητικότητας αρθρώσεων και πρόληψη συσπάσεων.
- **Θερμοθεραπεία:** Εφαρμογή θερμότητας για αγγειοδιαστολή.
- **Μασάζ και βελονισμός:** Μπορούν να μειώσουν τον πόνο, αν και τα στοιχεία σε βαρέως πάσχοντες είναι περιορισμένα.
- **Κοινωνικές παρεμβάσεις:** Ευέλκτοι χρόνοι επισκέψεων για μείωση κοινωνικής απομόνωσης και ενίσχυση πολιτιστικών και θρησκευτικών πεποιθήσεων.
- **Ψυχολογικές παρεμβάσεις:** Τεχνικές χαλάρωσης, απεικόνιση και μουσικοθεραπεία μπορούν να μειώσουν την ένταση του πόνου.

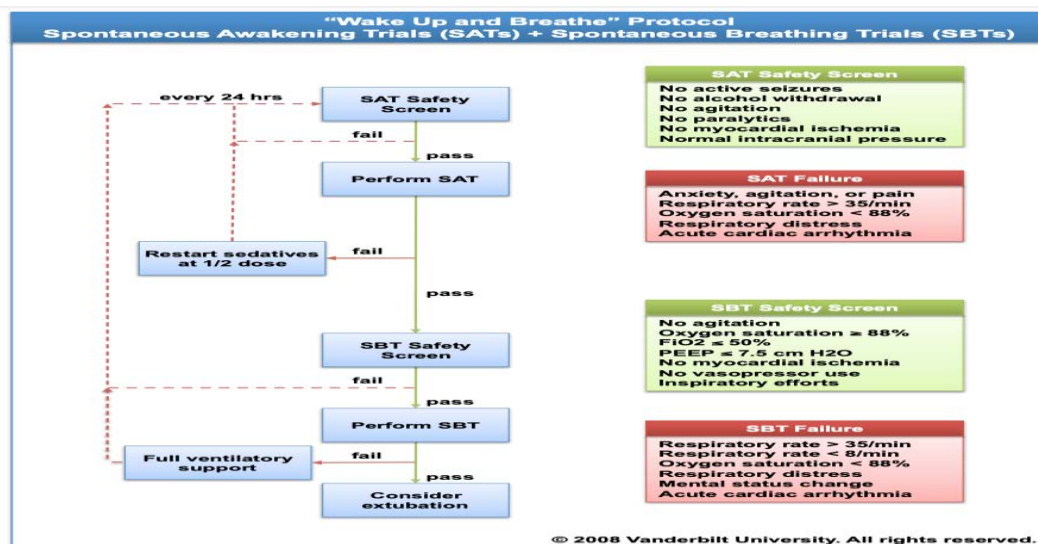
Αν και τα στοιχεία για την αποτελεσματικότητά τους σε ΜΕΘ είναι περιορισμένα, αυτές οι παρεμβάσεις έχουν λίγες παρενέργειες και, σε συνδυασμό με φαρμακολογικές θεραπείες, μπορεί να προσφέρουν όφελος στους ασθενείς.[57]

### 4.1 Β. Συνδυασμός καθημερινής διακοπής της καταστολής και του μηχανικού αερισμού (SATs και SBTs - δοκιμασίες αφύπνισης και αναπνοής)

Οι Δοκιμασίες Αυτόματης Αφύπνισης (Spontaneous Awakening Trials - SATs), γνωστές και ως καθημερινές διακοπές καταστολής, αποτελούν μία από τις προτεινόμενες μεθόδους τιτλοδότησης στα πρόσφατα κατευθυντήρια πρότυπα PADIS [18] για τη διαχείριση των κατασταλτικών φαρμάκων σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς, με στόχο την επίτευξη ελαφριάς καταστολής. Οι καθημερινές SATs περιλαμβάνουν τη διακοπή των αναλγητικών (εφόσον ο πόνος είναι ελεγχόμενος) και των κατασταλτικών φαρμάκων κάθε ημέρα, με δυνατότητα επανεκκίνησης σε μισή δόση από την προηγούμενη και τιτλοδότηση σύμφωνα με τις ανάγκες.

Η μελέτη ABC, γνωστή και ως "Wake Up and Breathe", πραγματοποιήθηκε σε τέσσερα νοσοκομεία τριτοβάθμιας περίθαλψης και περιέλαβε 336 ασθενείς που υποβάλλονταν σε μηχανικό αερισμό στη ΜΕΘ. Οι ασθενείς κατανεμήθηκαν τυχαία είτε σε ομάδα παρέμβασης, όπου εφαρμόστηκε καθημερινά πρωτόκολλο Δοκιμασίας Αυτόματης Αφύπνισης (SAT) ακολουθούμενο από Δοκιμασία Αυτόματης Αναπνοής (SBT) (n=168), είτε σε ομάδα ελέγχου, όπου ακολουθήθηκε η συνήθης πρακτική καταστολής με καθημερινή SBT (n=168). Η μελέτη κατέδειξε ότι ο συνδυασμός καθημερινών SATs με SBTs, μέσω ενός πρωτοκόλλου που περιλάμβανε ελέγχους ασφαλείας και κριτήρια αποτυχίας, οδήγησε σε σημαντικά βελτιωμένα κλινικά αποτελέσματα. Συγκεκριμένα, παρατηρήθηκε μείωση του χρόνου μηχανικού αερισμού, μικρότερη διάρκεια παραμονής στη ΜΕΘ και στο νοσοκομείο, καθώς και βελτιωμένη επιβίωση στο διάστημα του ενός έτους.[58]

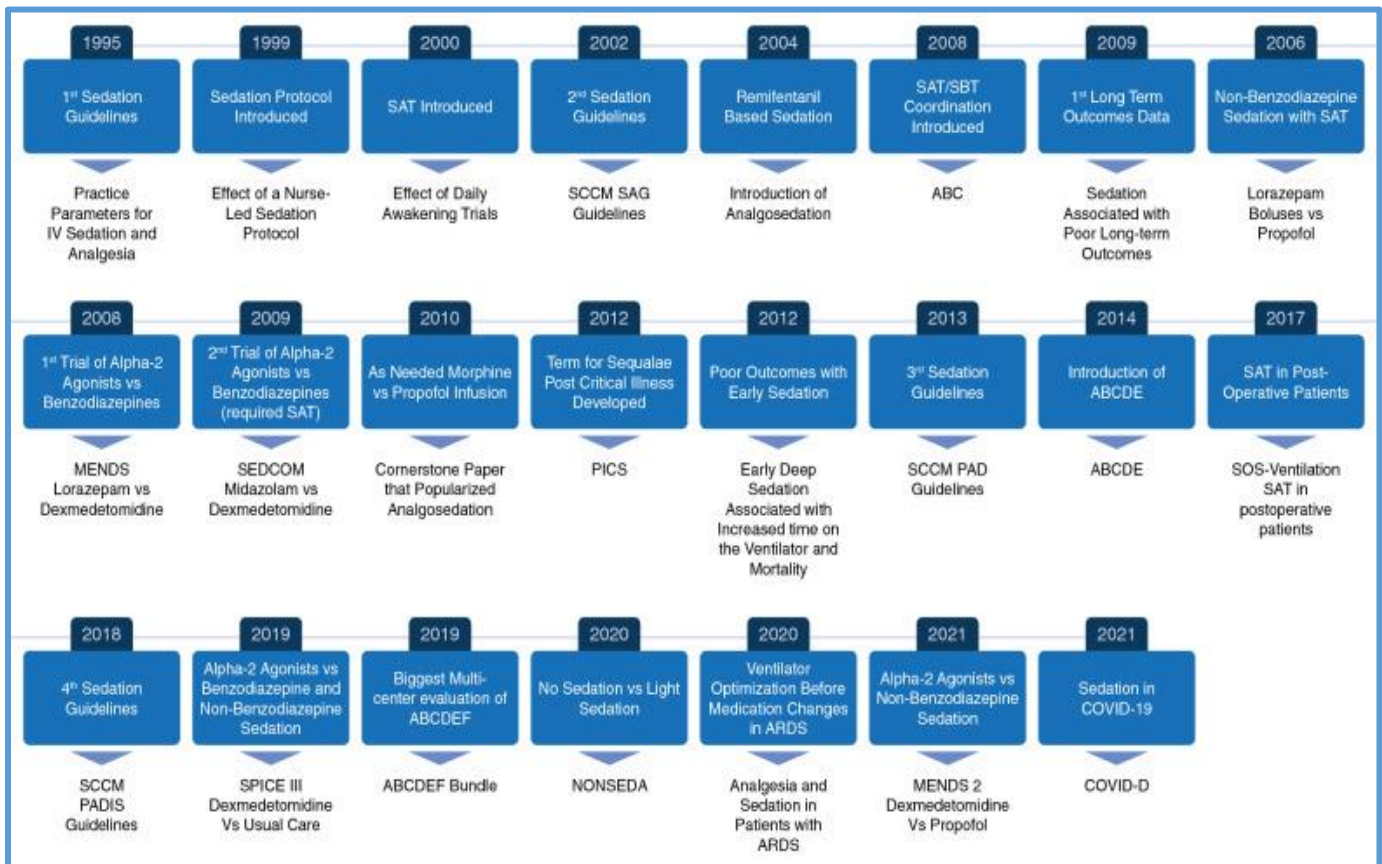
Ο συντονισμός των SATs και SBTs τονίζει ότι η τιτλοδότηση των αναλγητικών και των κατασταλτικών, παράλληλα με την έγκαιρη αποδέσμευση από τον μηχανικό αερισμό, διαδραματίζουν καθοριστικό ρόλο στην απελευθέρωση των ασθενών από τη ΜΕΘ και το νοσοκομείο, στη μείωση της συχνότητας λοιμώξεων που σχετίζονται με τον αερισμό, στη βελτίωση της μακροπρόθεσμης επιβίωσης και στον περιορισμό του κινδύνου εμφάνισης παρατεταμένης καταστολής και σχετιζόμενων επιπλοκών όπως το παραλήρημα. ( Εικόνα 15)



Εικόνα 15. Πρωτόκολλο Wake Up and Breathe

#### 4.1 C. Επιλογή των αναλγητικών και κατασταλτικών φαρμάκων

Τα τελευταία 20 χρόνια, η πρακτική της καταστολής στις ΜΕΘ έχει υποστεί σημαντικές αλλαγές. (Εικόνα 16 ) [59] Παλιότερα, οι ασθενείς συχνά υποβάλλονταν σε βαθιά καταστολή με την πεποίθηση ότι αυτό θα τους προσέφερε «ξεκούραση». Ωστόσο, σύγχρονες μελέτες έχουν δείξει ότι η βαθιά καταστολή συνδέεται με ανεπιθύμητες εκβάσεις, όπως αυξημένη διάρκεια παραμονής στη ΜΕΘ, μυϊκή αδυναμία, παραλήρημα και γνωστικές διαταραχές.



**Εικόνα 16.** Χρονοδιάγραμμα επιλεγμένων μελετών ορόσημων που εμπλέκονται στην εξέλιξη της καταστολής στη ΜΕΘ. Πηγή: Stollings LJ et al. Intensive Care Med. 2022;48(11):1625–1628.

Σήμερα, η προσέγγιση έχει μετατοπιστεί προς μια εξατομικευμένη και προσεκτική χρήση των κατασταλτικών φαρμάκων, με στόχο την ελαχιστοποίηση της χρήσης τους, διασφαλίζοντας παράλληλα την άνεση και την ασφάλεια των ασθενών. Η τακτική αξιολόγηση του επιπέδου καταστολής μέσω επικυρωμένων κλιμάκων, όπως η Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS) και η Sedation-Agitation Scale (SAS), καθώς και η χρήση του Bispectral Index (BIS) για την παρακολούθηση της εγκεφαλικής δραστηριότητας, είναι πλέον συνήθης πρακτική. Η τακτική αξιολόγηση, τουλάχιστον κάθε 2-4 ώρες, και η προσαρμογή της καταστολής σε ελαφριά έως μέτρια επίπεδα (RASS -2 έως 0) είναι συνιστώμενες πρακτικές. Επιπλέον, οι καθημερινές διακοπές της καταστολής ( SAT ) επιτρέπουν την αξιολόγηση της νευρολογικής κατάστασης του ασθενούς και συμβάλλουν στη μείωση των επιπλοκών που σχετίζονται με την παρατεταμένη καταστολή. (εικόνα 17)



## Richmond Agitation Sedation Scale (RASS)

| Scale | Label             | Description                                                                                   |             |
|-------|-------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|
| +4    | Combative         | Violent, immediate danger to staff                                                            | OBSERVATION |
| +3    | Very agitated     | Pulls or removes tube(s) or catheter(s); aggressive                                           |             |
| +2    | Agitated          | Frequent non-purposeful movement, fights ventilator                                           |             |
| +1    | Restless          | Anxious but movements not aggressive, vigorous                                                |             |
| 0     | Alert and calm    | Spontaneously pays attention to care giver                                                    |             |
| -1    | Drowsy            | Not fully alert, but has sustained awakening (eye-opening/eye contact) to voice (>10 seconds) | VOICE       |
| -2    | Light sedation    | Briefly awakens with eye contact to voice (<10 seconds)                                       |             |
| -3    | Moderate sedation | Movement or eye opening to voice (but no eye contact)                                         | TOUCH       |
| -4    | Deep sedation     | No response to voice, but movement or eye opening to physical stimulation                     |             |
| -5    | Unarousable       | No response to voice or physical stimulation                                                  |             |

Εικόνα 17. Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS)

Η εκπαίδευση του προσωπικού στη σωστή χρήση αυτών των κλιμάκων και η συνεχής παρακολούθηση των ασθενών είναι κρίσιμες για την επίτευξη βέλτιστων αποτελεσμάτων. Αυτές οι αλλαγές στην πρακτική της καταστολής αντικατοπτρίζουν μια πιο ανθρωποκεντρική και τεκμηριωμένη προσέγγιση στη φροντίδα των βαρέως πασχόντων ασθενών.[18]

Το πρώτο σύνολο κατευθυντήριων οδηγιών για τη διαχείριση της καταστολής στη ΜΕΘ δημοσιεύτηκε το 1995 και πρότεινε τη χρήση μιδαζολάμης ή προποφόλης για βραχυπρόθεσμη καταστολή και λοραζεπάμης για μακροπρόθεσμη καταστολή. Το 2002, οι Κατευθυντήριες Οδηγίες Κλινικής Πρακτικής για τη Συνεχιζόμενη Χρήση Κατασταλτικών και Αναλγητικών στους Κρίσιμους Ασθενείς (SAG) συνέστησαν την καθοδηγούμενη από πρωτόκολλα καταστολή για τη μείωση του χρόνου διασωλήνωσης, ενώ οι καθημερινές διακοπές της καταστολής και δοκιμασίες αυθόρμητης αφύπνισης (SAT, βασιζόμενη σε δεδομένα από τη μελέτη του Kress et al.) συσχετίστηκαν με καλύτερα αποτελέσματα. Η SAG πρότεινε τη χρήση προποφόλης για ασθενείς που απαιτούσαν ταχεία νευρολογική αξιολόγηση και μιδαζολάμης για βραχυπρόθεσμη καταστολή, ενώ η λοραζεπάμη δεν αναφερόταν σε συνάρτηση με την προσαρμογή της σε ελαφριά επίπεδα καταστολής.[60]

Η εισαγωγή της έννοιας της αναλγοκαταστολής από τους Muellejans το 2000, καθώς και στρατηγικές όπως η χρήση ρεμιφαντανύλης και η «στρατηγική χωρίς καταστολή» με διαλείπουσα μορφίνη, επηρέασαν την κατεύθυνση των κλινικών οδηγιών. Η μελέτη Maximizing the Efficacy of Sedation and Reducing Neurological Dysfunction (MENDS) [71] έδειξε ότι οι ασθενείς που έλαβαν δεξμεδοτομιδίνη είχαν λιγότερο παραλήρημα και κώμα και ήταν πιο πιθανό να είναι εντός 1 μονάδας από τον στόχο της RASS σε σχέση με τη λοραζεπάμη. Η μελέτη Safety and Efficacy of Dexmedetomidine versus Midazolam (SEDCOM) έδειξε ότι οι ασθενείς που έλαβαν δεξμεδοτομιδίνη πέρασαν λιγότερο χρόνο στον αναπνευστήρα και είχαν λιγότερο παραλήρημα.[61]

Το 2013, οι Κλινικές κατευθυντήριες οδηγίες για την πρόληψη, αξιολόγηση και διαχείριση του πόνου, της διέγερσης και του παραληρήματος, που επηρεάζουν την άνεση, την ψυχική κατάσταση και την πρόγνωση των νοσηλευόμενων στη ΜΕΘ ασθενών (PAD), ενίσχυσαν τη χρήση ελαφριάς καταστολής και πρότειναν τη χρήση προποφόλης και δεξμεδοτομιδίνης, ενώ η

μελέτη των Girard et al. συνέδεσε την καθημερινή διακοπή καταστολής (SAT) και αναπνευστήρα (SBT) με βελτιωμένα κλινικά αποτελέσματα.[61]

Το πρόγραμμα *ICU Liberation Bundle*, η δέσμη μέτρων ABCDE αναπτύχθηκε για την εφαρμογή των οδηγιών PAD. Το ABCDEF έχει μελετηθεί πλέον σε πάνω από 25.000 ασθενείς, δείχνοντας βελτίωση στα κλινικά αποτελέσματα. Το 2012, ο ορισμός του Σύνδρομου Μετά την Εντατική Νοσηλεία (PICS) δόθηκε για τους ασθενείς που παρουσίαζαν σωματική, γνωσιακή και/ή ψυχολογική αναπηρία μετά από σοβαρή ασθένεια [62], η οποία συχνά συνδέεται με παραλήρημα και αυξημένο χρόνο παραμονής στη ΜΕΘ. Το 2012, η μελέτη των Shehabi et al. βρήκε ότι η πρόωμη βαριά καταστολή οδήγησε σε μεγαλύτερο χρόνο στον αναπνευστήρα και αυξημένη θνησιμότητα. Σε 137 μετεγχειρητικούς ασθενείς χωρίς σοβαρό οξύ αναπνευστικό σύνδρομο (ARDS), η μελέτη των Chanques et al. ανέφερε ότι η άμεση διακοπή της καταστολής σε σχέση με τη μέτρια καταστολή συνδεόταν με καλύτερα κλινικά αποτελέσματα δηλαδή σημαντική μείωση στην επίπτωση του παραληρήματος (72% έναντι 43%,  $p < 0.001$ ) και τη διάρκεια του παραληρήματος [63].

Το 2018, οι κατευθυντήριες γραμμές PADIS συνέστησαν και πάλι την ελαφριά καταστολή, δίνοντας προτεραιότητα στη χρήση προποφόλης ή δεξμεδετομιδίνης, ανάλογα με το είδος του ασθενούς. Σύμφωνα με τις οδηγίες PADIS, προτείνεται η χρήση προποφόλης ή δεξμεδετομιδίνης αντί για βενζοδιαζεπίνες για την καταστολή ενηλίκων ασθενών σε κρίσιμη κατάσταση που είναι διασωληνωμένοι. [18,60] Αυτή η σύσταση βασίζεται σε μελέτες παρατήρησης που αναδεικνύουν αυξημένο κίνδυνο παραληρήματος με τη χρήση βενζοδιαζεπινών [61], καθώς και σε συγκριτικές μελέτες που δείχνουν χειρότερα κλινικά αποτελέσματα για τους ασθενείς που λάμβαναν βενζοδιαζεπίνες σε σχέση με εκείνους που καταστέλλονταν με προποφόλη ή δεξμεδετομιδίνη. [64]

Ωστόσο, τρεις τυχαιοποιημένες μελέτες με συνολικό δείγμα 850 ασθενών δεν κατέδειξαν σημαντικές διαφορές στον χρόνο αποσωλήνωσης ή σε άλλα βασικά δευτερεύοντα αποτελέσματα μεταξύ της δεξμεδετομιδίνης και της προποφόλης. [64,65,72]

Εν τω μεταξύ, οι μελέτες Sedation Practice in Intensive Care Evaluation SPICE 3 και Maximizing the Efficacy of Sedation and Reducing Neurological Dysfunction and Mortality in

Sepsis MENDS 2 δεν έδειξαν διαφορές στα κλινικά αποτελέσματα όσον αφορά τον αριθμό των ημερών που οι ασθενείς ήταν ζωντανοί χωρίς παραλήρημα ή κώμα, τις ημέρες χωρίς αναπνευστήρα ή τη θνησιμότητα στις 90 ημέρες μεταξύ δεξμεδετομιδίνης και συνήθους φροντίδας ή προποφόλης.[65] Ωστόσο, η μελέτη No Sedation or Light Sedation in Critically Ill, Mechanically Ventilated Patients ( NONSED) δεν βρήκε διαφορά στη θνησιμότητα στις 90 ημέρες ή την παραμονή στη ΜΕΘ μεταξύ ελαφριάς καταστολής και απουσίας καταστολής.[18,63,66]

Η μελέτη MENDS 2, μια πολυκεντρική, διπλά τυφλή, τυχαιοποιημένη δοκιμή, συμπεριέλαβε 432 ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν σε δεξμεδετομιδίνη ή προποφόλη για έως 14 ημέρες ή μέχρι την αποσωλήνωση. Τα αποτελέσματα δεν έδειξαν σημαντικές διαφορές στις ημέρες χωρίς παραλήρημα ή κώμα, στις ημέρες χωρίς μηχανικό αερισμό ή στη θνητότητα στις 90 ημέρες.[65]

Σε μια τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη που αξιολόγησε την αποτελεσματικότητα της δεξμεδετομιδίνης στη θεραπεία του διεγερτικού παραληρήματος που εμπόδιζε την αποδιασωλήνωση σε 74 μηχανικά αεριζόμενους ασθενείς στη ΜΕΘ, η ύφεση του παραληρήματος επιτεύχθηκε 16 ώρες (40%) νωρίτερα και η αποδιασωλήνωση πραγματοποιήθηκε κατά μέσο όρο 17 ώρες νωρίτερα στους ασθενείς που έλαβαν δεξμεδετομιδίνη σε σύγκριση με εκείνους που έλαβαν εικονικό φάρμακο [67]

Γι' αυτόν τον λόγο, οι κατευθυντήριες οδηγίες SCCM PADIS συνιστούν τη χρήση δεξμεδετομιδίνης για τη διαχείριση του παραληρήματος σε μηχανικά αεριζόμενους ενήλικες, όταν η διέγερση αποτελεί εμπόδιο στην απογαλακτισμό από τον αναπνευστήρα ή στην αποδιασωλήνωση (υπό όρους σύστασης, χαμηλή ποιότητα τεκμηρίωσης).

Μέχρι τον Απρίλιο του 2022, έχουν αναφερθεί περισσότερες από 503 εκατομμύρια περιπτώσεις COVID-19 παγκοσμίως. Η πανδημία ανέδειξε την ανάγκη για προσεκτική διαχείριση της καταστολής, ιδιαίτερα σε ασθενείς με σοβαρό COVID-19 και ARDS. Σύμφωνα με τη μελέτη COVID-D, μια πολυκεντρική μελέτη παρατήρησης που περιέλαβε 2.088 θετικούς ασθενείς από 69 ΜΕΘ σε 14 χώρες, η βαριά καταστολή και η παρατεταμένη χρήση κατασταλτικών ήταν ιδιαίτερα συχνές. Συγκεκριμένα, το 64% των ασθενών έλαβαν βενζοδιαζεπίνες για τουλάχιστον 7 ημέρες, ενώ το 71% έλαβε προποφόλη για αντίστοιχο χρονικό διάστημα, με διάμεσο RASS -4.

Η μελέτη ανέφερε επίσης ότι το 81% των ασθενών παρουσίασε κώμα για διάμεση διάρκεια 10 ημερών, ενώ το 55% εμφάνισε παραλήρημα με διάμεση διάρκεια 3 ημερών. Η χρήση βενζοδιαζεπινών συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο παραληρήματος και μείωση των ημερών ζωής χωρίς κώμα ή παραλήρημα. [68]

Η εξατομικευμένη διαχείριση της καταστολής, όπως προτείνεται από το A2F bundle, αποτελεί βασικό στοιχείο στη φροντίδα αυτών των ασθενών. Επιπλέον, στους ασθενείς με ARDS, η βέλτιστη ρύθμιση του αναπνευστήρα πρέπει να αποτελεί προτεραιότητα έναντι της ενίσχυσης της αναλγοκαταστολής. Ωστόσο, είναι σαφές ότι η ελαφριά καταστολή δεν είναι πάντα εφικτή, ιδιαίτερα σε ασθενείς με σοβαρό ARDS ή κατά τη διάρκεια μυοχαλαρωτικής αγωγής.[68,69]

Η συνολική εφαρμογή του A2F bundle στοχεύει στη μείωση της χρήσης κατασταλτικών, ενισχύοντας τη μη φαρμακολογική πρόληψη του παραληρήματος, με βασική στρατηγική την αποφυγή περιττής καταστολής. Σε τυχαioποιημένη δοκιμή με 137 μετεγχειρητικούς ασθενείς στη ΜΕΘ, η άμεση διακοπή κατασταλτικών παραγόντων οδήγησε σε σημαντική μείωση της συχνότητας και της διάρκειας του παραληρήματος σε σύγκριση με τη διατήρηση μέτριας καταστολής (RASS -3) για 1,5 ημέρα.[66]

Τέλος, προτείνεται η ενσωμάτωση του στοιχείου "R" για τον έλεγχο της αναπνευστικής οδήγησης στο A2F bundle (A2F-R bundle), δίνοντας προτεραιότητα στη βελτιστοποίηση των ρυθμίσεων του αναπνευστήρα και προτιμώντας πιο άνετες μορφές αερισμού προκειμένου να μειωθεί η ανάγκη για αναλγητικά και κατασταλτικά, βελτιώνοντας την άνεση του ασθενούς και εξοικονομώντας πόρους .[ 69]

#### **4.1 D.Πρόληψη και διαχείριση του παραληρήματος**

Αναφέρεται στο **3.2 Φαρμακευτική θεραπευτική προσέγγιση του παραληρήματος**

#### **4.1 E. Πρώιμη κινητοποίηση και άσκηση**

Για πολλά χρόνια, επικρατούσε η άποψη ότι οι βαρέως πάσχοντες ασθενείς βρίσκονται σε τόσο σοβαρή κλινική κατάσταση που η εφαρμογή επιπρόσθετων παρεμβάσεων, όπως η

φυσικοθεραπεία, δεν ήταν εφικτή. Αυτή η αντίληψη οδήγησε σε καθυστερημένη κινητοποίηση, με συνέπεια την εμφάνιση επιπλοκών που σχετίζονται με την παρατεταμένη ακινησία, όπως παρουσιάζονται στον παρακάτω πίνακα 5.[73]

**Πίνακας 5. Επιπλοκές από την Παρατεταμένη Κατάκλιση**

| <b>Σύστημα</b>                                                                                    | <b>Επιπλοκές</b>                                                                                                                                                                                                                |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Μυοσκελετικό</b>                                                                               | Μυϊκή ατροφία, απώλεια μυϊκής μάζας, μείωση μυϊκής ισχύος, βράχυνση συνδετικών ινών, συγκάμψεις αρθρώσεων, μείωση οστικής πυκνότητας, έλκη πίεσης, έκτοπη οστεοποίηση, μυϊκή αδυναμία της ΜΕΘ (ICU- acquired weakness, ICU-aw). |
| <b>Αναπνευστικό</b>                                                                               | Ατελεκτασία, πνευμονία, μείωση μέγιστης εισπνευστικής πίεσης (MIP) και ζωτικής χωρητικότητας (FRC).                                                                                                                             |
| <b>Καρδιαγγειακό</b>                                                                              | Μείωση μεγέθους αριστερής κοιλίας, φλεβικής επαναφοράς, κλάσματος εξώθησης, όγκου παλμού και περιφερικών αγγειακών αντιστάσεων, ορθοστατική υπόταση, διαταραχές μικροαγγειακής κυκλοφορίας.                                     |
| <b>Ενδοκρινικό</b>                                                                                | Διαταραχές ινσουλινοαντίστασης, μειωμένη δραστηριότητα αλδοστερόνης και ρενίνης, αυξημένη έκκριση νατριουρητικού πεπτιδίου.                                                                                                     |
| <b>Νευρολογικό</b>                                                                                | Παραλήρημα                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>Παράταση της ανάγκης για μηχανικό αερισμό και της διάρκειας νοσηλείας στη ΜΕΘ - Νοσοκομείο</b> |                                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>Σύνδρομο μετά την ΜΕΘ (Post-Intensive Care Syndrome-PICS)</b>                                  | Διαταραχές σωματικές, γνωσιακές και ψυχολογικές, που καθιστούν τον ασθενή λειτουργικά μη ικανό για άγνωστο χρονικό διάστημα μετά την έξοδο του από το νοσοκομείο                                                                |

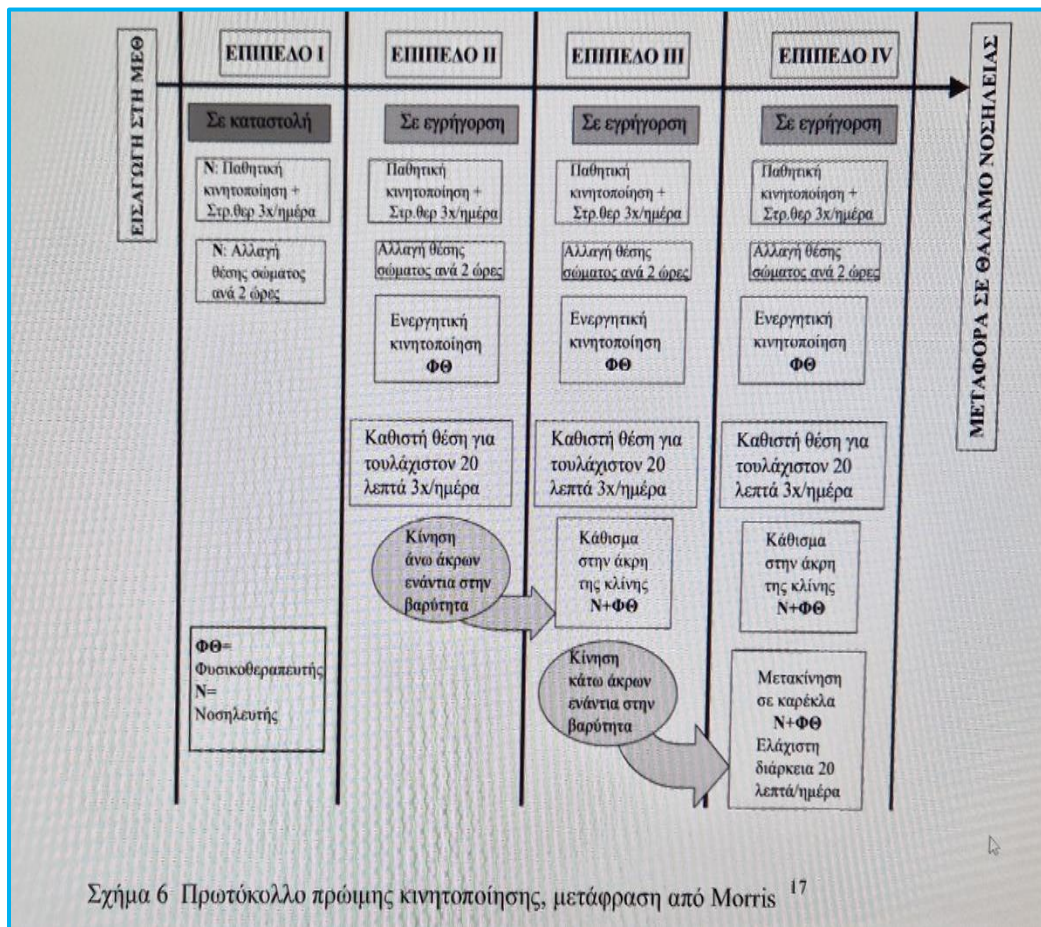
Αντιμέτωποι με αυτές τις επιπτώσεις, οι ερευνητές και οι κλινικοί γιατροί άρχισαν να διερευνούν την εφαρμογή της **πρώιμης κινητοποίησης**, με στόχο την πρόληψη αυτών των επιπλοκών. Ο όρος ορίζεται ως η κινητοποίηση εντός 72 ωρών από την εισαγωγή στη ΜΕΘ, η οποία είναι εφικτή και ανεκτή από τους ασθενείς, εφόσον αυτοί έχουν σταθεροποιηθεί (Daptardar, 2021) [74]. Το διάστημα αυτό χαρακτηρίζεται ως "πρώιμο", καθώς διαφοροποιείται από τις παραδοσιακές πρακτικές που ξεκινούν την κινητοποίηση μετά την έξοδο του ασθενούς από τη ΜΕΘ. Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες, η πρώιμη κινητοποίηση συνδέεται με μειωμένη συχνότητα εμφάνισης παραληρήματος στους ασθενείς της ΜΕΘ.[75,76]

Η κινητοποίηση ενός βαρέως πάσχοντος ασθενούς θα πρέπει να πραγματοποιείται όταν πληρούνται συγκεκριμένα **κριτήρια**. Συγκεκριμένα, ο ασθενής πρέπει να είναι αιμοδυναμικά σταθερός, με επαρκή οξυγόνωση και ιδανικά νευρολογικά ικανός να συμμετέχει στη διαδικασία. Αυτά τα κριτήρια εξασφαλίζουν ότι η πρώιμη κινητοποίηση πραγματοποιείται με ασφάλεια, ελαχιστοποιώντας τον κίνδυνο επιπλοκών και βελτιώνοντας τη συνολική πρόγνωση του ασθενούς.

Η ανάγκη καθιέρωσης **δομημένων πρωτοκόλλων** με σαφή κριτήρια έναρξης και αποκλεισμού προέκυψε ως απάντηση στις προκλήσεις της πρώιμης κινητοποίησης. Οι Stiller et al. (2007) τόνισαν την ανάγκη αξιολόγησης των βασικών συστημάτων του ασθενούς, συμπεριλαμβανομένου του αναπνευστικού και καρδιαγγειακού, καθώς και της συνολικής του κλινικής εικόνας, ώστε να διασφαλιστεί η ασφαλής εφαρμογή φυσιοθεραπευτικών παρεμβάσεων. [77] Ανάλογα με την ανταπόκριση του ασθενούς και τις μεταβολές στα ζωτικά του σημεία, οι φυσιοθεραπευτικές παρεμβάσεις προσαρμόζονται δυναμικά, με ρύθμιση της έντασης της διάρκειας της θεραπείας. Ωστόσο, βασική προτεραιότητα αποτελεί η καθημερινή κινητοποίηση των ασθενών, ώστε να διασφαλιστεί η βέλτιστη αποκατάσταση.

Οι Morris et al. (2008) ανέπτυξαν ένα δομημένο πρωτόκολλο πρώιμης κινητοποίησης, το οποίο διαρθρώθηκε σε συγκεκριμένα στάδια κινητοποίησης. Η δημιουργία του πρωτοκόλλου αποτέλεσε σημαντική πρόκληση, καθώς μέχρι τότε δεν υπήρχαν επαρκή δεδομένα σχετικά με τα μακροπρόθεσμα οφέλη της πρώιμης κινητοποίησης στη ΜΕΘ. Για τον λόγο αυτό, οι ερευνητές χρησιμοποίησαν τεκμηριωμένες φυσιοθεραπευτικές πρακτικές, καταλήγοντας σε ένα συστηματικό πρόγραμμα άσκησης. Τα αποτελέσματα της μελέτης τους ανέδειξαν τη μείωση του

χρόνου νοσηλείας σε ασθενείς που συμμετείχαν σε πρόωμη κινητοποίηση βάσει αυστηρού και καθορισμένου ρυθμού άσκησης.(εικόνα 18) .[78]



**Εικόνα 18.** Πρωτόκολλο πρόωμης κινητοποίησης Morris P. et al .

Πηγή : Crit Care Med 2008;36(8):2238-43

Βασίζόμενοι στο πρωτόκολλο των Morris και της ομάδας του , οι Sommers et all. (2015) ενσωμάτωσαν νεότερες φυσιοθεραπευτικές τεχνικές, όπως το κυκλοεργόμετρο και τον ηλεκτρομυϊκό ερεθισμό (Neuromuscular Electrical Stimulation, NMES), και ανέπτυξαν ένα πρωτόκολλο με περισσότερα επίπεδα κινητοποίησης. Ο συνδυασμός κλασικών και σύγχρονων τεχνικών αποκατάστασης συνέβαλε στη βελτίωση της μυϊκής ισχύος των βαρέως πασχόντων ασθενών και στη μείωση των ημερών μηχανικού αερισμού σε όσους χρειάστηκαν παρατεταμένη

νοσηλεία στη ΜΕΘ. [79] .( εικόνα 19 ) Παρόλο που τα πρωτόκολλα κινητοποίησης περιλαμβάνουν σαφή κριτήρια έναρξης, η τελική απόφαση εξακολουθεί να διαφέρει μεταξύ των διαφορετικών τύπων ΜΕΘ και εξατομικεύεται βάσει των κλινικών παραμέτρων κάθε ασθενούς, συμπεριλαμβανομένων των συννοσηροτήτων, των τραυμάτων και των υποκείμενων νοσημάτων.

Εφόσον ο ασθενής πληροί τα κριτήρια έναρξης κινητοποίησης, η διαδικασία θα πρέπει να ακολουθεί μια **σταδιακή προσέγγιση**, με συνεχή παρακολούθηση των οργανικών του συστημάτων. Δεδομένου ότι η κλινική κατάσταση των βαρέως πασχόντων μπορεί να μεταβάλλεται καθημερινά, είναι απαραίτητη η τακτική επαναξιολόγηση τόσο πριν από την

| Non-responsive and non-cooperative patient                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Responsive and adequate patient                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• RASS Score &lt; -2 (level 2)</li> <li>• SSQ &lt; 3 (level 4)</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | <ul style="list-style-type: none"> <li>• RASS Score <math>\geq</math> -2 (level 2)</li> <li>• SSQ <math>\geq</math> 3 (level 4)</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <p><b>Passive (Note 3)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Passive Exercise (level 2) <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Repetitions: 5 times/joint</li> <li>○ Sets: 1</li> <li>○ Frequency: Once daily</li> </ul> </li> <li>• Stretching (level 2) <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Duration: 20 minutes</li> </ul> </li> <li>• Passive cycling (level 2) <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Duration: 20 minutes</li> </ul> </li> <li>• EMS (level 1 and 2) <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Duration: 60 minutes</li> <li>○ Intensity: 45 Hz</li> <li>○ Frequency: Daily</li> </ul> </li> <li>• CPM (level 2) <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 3 x 3 hours daily</li> </ul> </li> <li>• Splinting (level 4) <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Duration: 2 hours on and 2 hours off</li> </ul> </li> </ul> | <p><b>Active (Note 3)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Exercise Therapy (level 4) <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Intensity: (level 4) <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ BORG 11 – 13</li> </ul> </li> <li>○ Duration: (level 4) <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Repetitions: 8-10</li> </ul> </li> <li>○ Sets: 3 (level 4)</li> <li>○ Frequency: 1-2 times daily (level 4)</li> <li>○ Build up: (level 4) <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Step 1: Increase duration <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Increase repetitions to 10</li> </ul> </li> <li>▪ Step 2: Increase number of sets <ul style="list-style-type: none"> <li>○ From 1 set to 3 sets</li> </ul> </li> <li>▪ Step 3: Increase intensity <ul style="list-style-type: none"> <li>○ From Borg score 11 to 13</li> </ul> </li> <li>▪ Step 4: Increase frequency <ul style="list-style-type: none"> <li>○ From once daily to twice daily</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul> </li> <li>• ADL training: Balance, standing, walking (level 3)</li> <li>• Out of bed mobilization (level 2)</li> <li>• Cycling (level 2) <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Duration: 20 minutes</li> <li>○ Build up: Build up interval training towards 20 minutes</li> </ul> </li> </ul> |

**Εικόνα 19.** Πρωτόκολλο πρώιμης κινητοποίησης Sommers J.

Πηγή Clin Rehabil. 2015 Nov;29(11):1051–1063.

έναρξη της κινητοποίησης όσο και κατά τη διάρκειά της Ο διεπιστημονικός συντονισμός μεταξύ ιατρών, φυσιοθεραπευτών και νοσηλευτών είναι απαραίτητος, ώστε η κινητοποίηση να

πραγματοποιείται με ασφάλεια και να συμβάλλει στη λειτουργική ανάρρωση και τη μείωση των επιπλοκών που σχετίζονται με την παρατεταμένη ακινησία. Παρόλο που δεν υπάρχουν συγκεκριμένες κατευθυντήριες οδηγίες από την ESICM αποκλειστικά για την πρόιμη κινητοποίηση, η πρακτική αυτή θεωρείται σημαντική και προτείνεται στο πλαίσιο της ολιστικής φροντίδας των ασθενών στη ΜΕΘ.

Η κινητοποίηση μπορεί να είναι είτε παθητική είτε ενεργητική. Η παθητική κινητοποίηση είναι μια σημαντική μέθοδος για ασθενείς που δεν μπορούν να επικοινωνήσουν ή να συνεργαστούν λόγω της κατάστασης της υγείας τους (όπως μετά από χειρουργεία, ΚΕΚ, τραύματα ή λόγω φυτικής κατάστασης). Χρησιμοποιούνται μέθοδοι όπως οι παθητικές κινήσεις, στροφικές θεραπείες, αλλαγές θέσεων σώματος σε ειδικά κρεβάτια αλλά δύναται να χρησιμοποιηθούν και συσκευές, όπως το κυκλοεργόμετρο και ο ηλεκτρομυϊκός ερεθισμός. Η παθητική κινητοποίηση είναι γενικά ασφαλής, με λίγες ανεπιθύμητες ενέργειες, και φαίνεται να βελτιώνει τη λειτουργική ικανότητα και την μυϊκή ισχύ.[80] Επίσης, μικρές ασκήσεις φαίνεται να έχουν αντιοξειδωτική δράση στον οργανισμό και να μειώνουν τα επίπεδα φλεγμονωδών κυτταροκινών [81]

Η ενεργητική κινητοποίηση των ασθενών στη ΜΕΘ είναι κρίσιμη για την αποκατάστασή τους και προτείνεται από διεθνείς οδηγίες ως μέθοδος για την ορθοστάτηση και τη βάδιση. [82] Διαφορετικές μέθοδοι κινητοποίησης χρησιμοποιούνται, όπως μετακινήσεις στο κρεβάτι, κάθισμα στην άκρη του κρεβατιού, μεταφορά σε καρέκλα, στάση, βάδιση στο ίδιο σημείο με ή χωρίς υποστήριξη και βάδιση κατά μήκος, ενεργητικές ασκήσεις με κυκλοεργόμετρο. Η εφαρμογή της απαιτεί από τον ασθενή να έχει ικανότητα επικοινωνίας και θέληση να συμμετάσχει, ενώ συχνά χρειάζεται επιπλέον προσωπικό και υποστήριξη (π.χ. φορητοί αναπνευστήρες).

Αν και η ενεργητική κινητοποίηση έχει συνδεθεί με τη βελτίωση της μυϊκής δύναμης και της λειτουργικής κατάστασης, μπορεί να παρουσιαστούν μικρές **επιπλοκές**, όπως πτώση κορεσμού ή ορθοστατική υπόταση. Η αερόβια άσκηση και η ενδυνάμωση μυών έχουν δείξει θετικά αποτελέσματα στους μηχανικά αεριζόμενους ασθενείς, με βελτίωση της κινητικότητας και του χρόνου εκτός αναπνευστήρα [83]

Ωστόσο, υπάρχουν **περιορισμοί** για την πρόιμη κινητοποίηση, όπως:

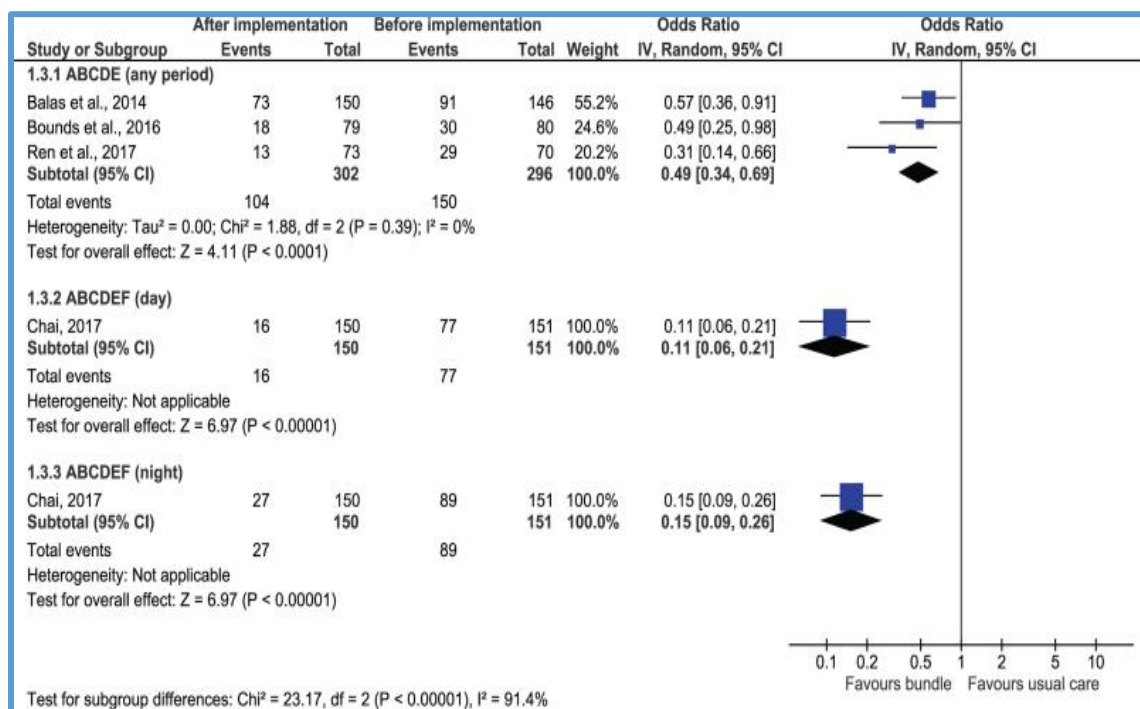
- A. Περιορισμοί που συνδέονται με τον ασθενή της ΜΕΘ. Αιμοδυναμική αστάθεια , αναπνευστική δυσχέρεια, συνθήκες αναπνευστήρα (PEEP>10, FiO2 >0,6) ,εμπύρετο ή υποθερμία, η χρήση κατασταλτικών φαρμάκων, χαμηλή κλίμακα Γλασκώβης ή ICP>20cm H2O ,παραλήρημα, άγχος, άγχος , άρνηση ασθενούς ,ασταθή κατάγματα, ιατρικές πράξεις, αιμοκάθαρση, παρουσία καθετήρων που εμποδίζουν την μετακίνηση όπως οι μηριαίοι καθετήρες που περιορίζουν την έγερση των ασθενών σε καθιστή θέση και συχνά αποτελούν πηγή αιμορραγίας, πόνου, λοίμωξης ενώ πάντα επίκειται ο κίνδυνος ατυχηματικής αφαίρεσής τους κατά την διάρκεια της άσκησης.
- B. Περιορισμοί του ανθρώπινου δυναμικού της ΜΕΘ. Έλλειψη συνεννόησης στην ομάδα, έλλειψη ή ανειδίκευτο προσωπικό, έλλειψη σχεδιασμού , μη ευκρινή πρωτόκολλα.
- C. Περιορισμοί στην οργάνωση της διαδικασίας. Έλλειψη χρηματοδότησης, χρόνου, πόρων και εξοπλισμού.

Στην εφαρμογή προγραμμάτων αποκατάστασης, η συνεργασία της ιατρικής ομάδας με τον ασθενή είναι κρίσιμη. Οι προσαρμογές του προγράμματος κινητοποίησης πρέπει να βασίζονται στην καθημερινή αξιολόγηση της λειτουργικής κατάστασης του ασθενούς και να λαμβάνουν υπόψη παράγοντες όπως άγχος, πόνος, και παραλήρημα. Οι οργανωμένες ΜΕΘ με σαφή πρωτόκολλα και συνεχείς αξιολογήσεις παρουσιάζουν καλύτερα αποτελέσματα στην αποκατάσταση των ασθενών.

#### 4.1 F. Οικογενειακή συμμετοχή και ενδυνάμωση

Η συστηματική εφαρμογή των δεσμών μέτρων **ABCDE** και **ABCDEF** οδηγεί σε σημαντική μείωση της συχνότητας εμφάνισης παραληρήματος στη ΜΕΘ, με τη μέγιστη αποτελεσματικότητα να καταγράφεται όταν ενσωματώνεται ενεργά και η οικογένεια στη φροντίδα του ασθενούς, όπως προβλέπει ο δεσμός **F** ("Family engagement and empowerment") ( Πίνακας 6 ).[ 84]

**Πίνακας 6.** Δέσμες μέτρων ABCDE ή ABCDEF και παραλήρημα



Moraes FS, et al. ABCDE and ABCDEF care bundles: A systematic review of the implementation process in intensive care units. *Meta-Analysis*. 2022 Jun 24;101(25):e29499.  
 Συμπεραίνουμε ότι:

1. Η εφαρμογή του ABCDE bundle (οποιαδήποτε περίοδος) μείωσε το ρίσκο εμφάνισης παραληρήματος (OR = 0.49, 95% CI: 0.34–0.69,  $p < 0.0001$ ).
2. Η εφαρμογή του ABCDEF bundle κατά τη διάρκεια της ημέρας είχε ακόμα μεγαλύτερη προστατευτική επίδραση (OR = 0.11, 95% CI: 0.06–0.21,  $p < 0.0001$ ).
3. Η εφαρμογή του ABCDEF bundle κατά τη διάρκεια της νύχτας είχε επίσης ισχυρή προστατευτική επίδραση (OR = 0.15, 95% CI: 0.09–0.26,  $p < 0.0001$ ).

Πολλές παρεμβάσεις που εστιάζουν στην **οικογένεια** μπορούν να βελτιώσουν τα αποτελέσματα των ασθενών στη ΜΕΘ. Σύμφωνα με πρόσφατες συστηματικές ανασκοπήσεις, σχεδόν τα δύο τρίτα των RCTs ανέφεραν βελτιωμένα αποτελέσματα στους ασθενείς, όπως βελτίωση της ψυχικής υγείας, της ικανοποίησης από τη φροντίδα, των φυσιολογικών δεικτών και των κλινικών εκβάσεων, χωρίς να καταγράφονται αρνητικές επιπτώσεις από τις παρεμβάσεις [85,86]

Αν και η ευέλικτη **πολιτική επισκεπτηρίων** στις ΜΕΘ έχει θεωρητικά οφέλη, όπως η μείωση του παραληρήματος και του στρες των ασθενών, καθώς και η αύξηση της ικανοποίησης των οικογενειών, οι περισσότερες ΜΕΘ εφαρμόζουν περιοριστικά μοντέλα λόγω ανησυχιών για την ποιότητα της φροντίδας, τις λοιμώξεις και την επαγγελματική εξουθένωση του προσωπικού. Η έλλειψη μεγάλων τυχαιοποιημένων μελετών αποτελεί σημαντικό εμπόδιο για την καθιέρωση της βέλτιστης πολιτικής επισκεπτηρίου.

Μια τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη που περιλάμβανε 1.685 ασθενείς στη ΜΕΘ, εξέτασε την επίπτωση του παραληρήματος σε δύο ομάδες:

- **Ευέλικτο Επισκεπτήριο:** Επιτρεπόταν η επίσκεψη ενός ή δύο στενών συγγενών για έως 12 ώρες ημερησίως. Οι συγγενείς συμμετείχαν σε δομημένες συναντήσεις όπου ενημερώνονταν για το περιβάλλον της ΜΕΘ, τις ιατρικές διαδικασίες, τον έλεγχο λοιμώξεων, την παρηγορητική φροντίδα και το παραλήρημα. Επίσης, είχαν πρόσβαση σε ενημερωτικό υλικό και σε ειδικό ιστότοπο για περαιτέρω πληροφορίες.
- **Περιορισμένο Επισκεπτήριο:** Οι επισκέπτες περιορίζονταν στις τοπικές ώρες επισκεπτηρίου (διάμεσος χρόνος: 1,5 ώρες/ημέρα, με μέγιστο όριο 4,5 ώρες/ημέρα) χωρίς την υποχρέωση συμμετοχής σε εκπαιδευτικές συναντήσεις.

Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η επίπτωση του παραληρήματος ήταν 18,9% στην ομάδα με ευέλικτο επισκεπτήριο, σε σύγκριση με 20,1% στην ομάδα με περιορισμένο επισκεπτήριο. Αυτή η διαφορά δεν ήταν στατιστικά σημαντική, υποδεικνύοντας ότι οι ευέλικτες ώρες επισκεπτηρίου δεν μείωσαν σημαντικά την επίπτωση του παραληρήματος στους ασθενείς. [87]

Παρά τα θεωρητικά οφέλη, οι ευέλικτες πολιτικές επισκεπτηρίων δεν έχουν αποδείξει σαφή πλεονεκτήματα στην μείωση του παραληρήματος. Αυτό δείχνει την ανάγκη για περαιτέρω έρευνα που θα καθορίσει την βέλτιστη πολιτική επισκεπτηρίων, ισορροπώντας τις ανάγκες των ασθενών, των οικογενειών και του ιατρικού προσωπικού.

Οι πρόσφατες μελέτες και πολιτικές υποδεικνύουν ότι, ενώ οι ευέλικτες πολιτικές επισκεπτηρίων μπορεί να έχουν θεωρητικά οφέλη, η εφαρμογή τους απαιτεί προσεκτική αξιολόγηση των

επιπτώσεων στην ποιότητα φροντίδας, την ασφάλεια των ασθενών και την αποτελεσματικότητα του νοσηλευτικού προσωπικού.

Η **χρήση ημερολογίων** από το προσωπικό και τους συγγενείς του ασθενή, που περιλαμβάνουν φωτογραφίες και κινηματογραφικό υλικό από διάφορα στιγμιότυπα στην ΜΕΘ, έχει βρεθεί ότι προστατεύει σημαντικά από την εμφάνιση διαταραχής μετατραυματικού άγχους, τόσο στους ασθενείς όσο και στους συγγενείς τους. Η εμφάνιση παραληρήματος και η σύγχυση που ακολουθεί μπορεί να οδηγήσει σε διαστρεβλωμένες τραυματικές αναμνήσεις, αυξάνοντας την πιθανότητα λανθασμένης ερμηνείας των γεγονότων. Η ανασκόπηση αυτών των αναμνήσεων μέσω του ημερολογίου προσφέρει μια πιο αντικειμενική βάση για την ανακατασκευή των γεγονότων. [88,89]

### Επέκταση της δέσμης ABCDEF: Η ενσωμάτωση της ανθρωπιστικής φροντίδας μέσω των στοιχείων G-I

Η καθιέρωση ενός προτύπου ΜΕΘ χωρίς παραλήρημα απαιτεί την ενίσχυση του υπάρχοντος πλαισίου ABCDEF μέσω της προσθήκης τριών επιπλέον στοιχείων (G–I), τα οποία εστιάζουν στην ανθρωπιστική, ολιστική και εξατομικευμένη φροντίδα:

- **G (Gaining insight – Απόκτηση κατανόησης):** Αναγνώριση των προσωπικών αναγκών, προτιμήσεων και συνηθειών του ασθενούς, με στόχο την παροχή ολιστικής και εξατομικευμένης φροντίδας. Εφαρμογές περιλαμβάνουν παρεμβάσεις όπως η μουσικοθεραπεία, η χρήση συγκεκριμένων χρωμάτων και αρωμάτων, που ευνοούν την ψυχολογική ευεξία.
- **H (Holistic and personalized care with ‘Home-like’ aspects – Ολιστική και εξατομικευμένη φροντίδα με «οικείες» πτυχές):** Δημιουργία ενός ασφαλούς και οικείου περιβάλλοντος που ενισχύει την ανθρώπινη παρουσία και προσαρμόζεται στις ατομικές ανάγκες. Συμπεριλαμβάνονται παρεμβάσεις για τη ρύθμιση του κιρκάδιου ρυθμού και τη διασφάλιση επαρκούς και ποιοτικού ύπνου, προάγοντας την αποκατάσταση.
- **I (ICU design redefinition – Αναδιαμόρφωση του σχεδιασμού της ΜΕΘ):** Επαναπροσδιορισμός του φυσικού και τεχνολογικού περιβάλλοντος της ΜΕΘ, ώστε να εξασφαλίζεται αίσθημα ασφάλειας και άνεσης. Προτεινόμενα μέτρα περιλαμβάνουν τον

διαχωρισμό των τεχνολογικών συστημάτων και των θορυβωδών συναγερμών από τον χώρο νοσηλείας, την εφαρμογή απομακρυσμένης και μη επεμβατικής παρακολούθησης, την ενίσχυση του φυσικού φωτισμού, την οπτική επαφή με τη φύση και τη χρήση εργαλείων εικονικής πραγματικότητας για ψυχοκοινωνική υποστήριξη.

Πάνω απ' όλα, ένας κόσμος χωρίς παραλήρημα βασίζεται στους ανθρώπους και προϋποθέτει προσωπικές προσπάθειες από τις ομάδες εντατικής θεραπείας, ώστε να βελτιστοποιηθούν ο σχεδιασμός, οι περιβαλλοντικοί παράγοντες, η φροντίδα, ο χρόνος με τον ασθενή και την οικογένεια, και τελικά να εξανθρωπιστεί η φροντίδα στη ΜΕΘ. [112]

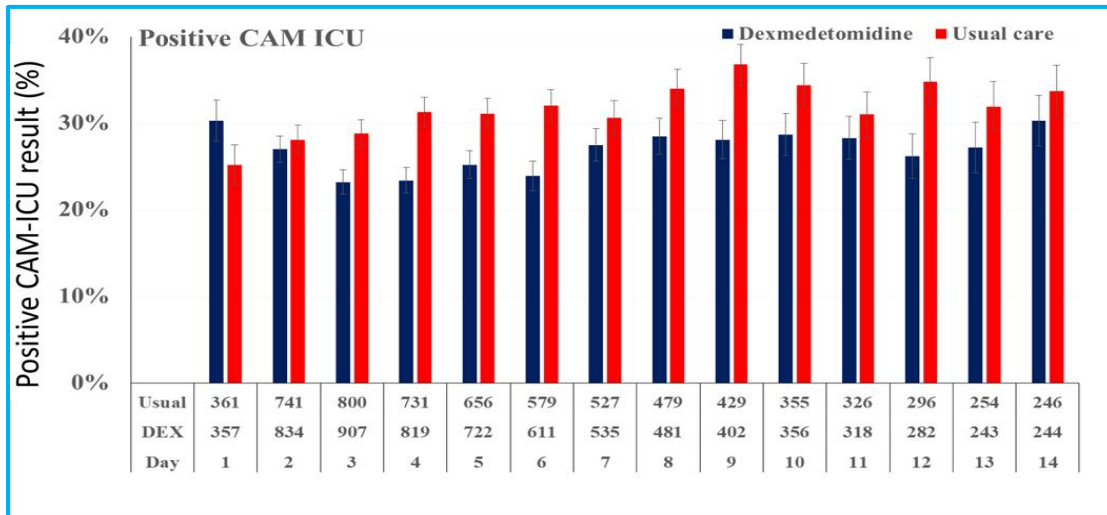
### Αποτελεσματικότητα των δεσμών ABCDEF

Η αποτελεσματικότητα του A2F bundle στη ΜΕΘ έχει επιβεβαιωθεί από σειρά προοπτικών μελετών.

Μελέτη σε 6.064 διασωληνωμένους και μη διασωληνωμένους ασθενείς σε επτά νοσοκομεία έδειξε ότι κάθε αύξηση κατά 10% στη συνολική συμμόρφωση με το A2F bundle συσχετίζεται με 7% υψηλότερες πιθανότητες επιβίωσης (OR 1.07; 95% CI, 1.04–1.11;  $p < 0.001$ ), ενώ η αντίστοιχη αύξηση στη μερική συμμόρφωση συσχετίστηκε με 15% υψηλότερες πιθανότητες επιβίωσης (OR 1.15; 95% CI, 1.09–1.22;  $p < 0.001$ ). Επιπλέον, η υψηλότερη συμμόρφωση σχετίστηκε με περισσότερες ημέρες ζωής χωρίς παραλήρημα και κόμα (IRR για συνολική συμμόρφωση 1.02; 95% CI, 1.01–1.04;  $p = 0.004$  και για μερική συμμόρφωση 1.15; 95% CI, 1.09–1.22;  $p < 0.001$ ).[51]

Σε πολυκεντρική μελέτη σε 68 ΜΕΘ και από 15.000 ασθενείς, η πλήρης εφαρμογή του A2F bundle συσχετίστηκε με χαμηλότερη πιθανότητα θανάτου εντός 7 ημερών (HR 0.32; CI, 0.17–0.62), μειωμένη ανάγκη για μηχανικό αερισμό (OR 0.28; CI, 0.22–0.36), λιγότερα περιστατικά κώματος (OR 0.35; CI, 0.22–0.56) και παραληρήματος (OR 0.60; CI, 0.49–0.72) (εικόνα 20, η δεξμεδετομιδίνη μπορεί να μειώσει την επίπτωση του παραληρήματος στους ασθενείς της ΜΕΘ σε σχέση με άλλα σχήματα συνήθους φροντίδας), καθώς και μειωμένη χρήση φυσικών

περιορισμών (OR 0.37; CI, 0.30–0.46). Η δόσοεξαρτώμενη σχέση επιβεβαίωσε ότι όσο μεγαλύτερη η συμμόρφωση, τόσο καλύτερες οι κλινικές εκβάσεις ( $p < 0.002$ ).[90]



**Εικόνα 20.** Συσχέτιση Συμμόρφωσης με το ABCDEF Bundle και Κλινικά Αποτελέσματα.

Πηγή: Pun BT et al. Crit Care Med 47, 3–14, 2019.

Σε μελέτη με σταδιακή εφαρμογή του bundle σε 1.855 μηχανικά αεριζόμενους ασθενείς, παρατηρήθηκε μείωση στη διάρκεια μηχανικού αερισμού κατά 22.3% ( $p < 0.001$ ), στη διάρκεια παραμονής στη ΜΕΘ κατά 10.3% ( $p = 0.028$ ) και στη συνολική διάρκεια νοσηλείας κατά 7.8% ( $p = 0.006$ ), με αντίστοιχη μείωση του κόστους στη ΜΕΘ κατά 24.2% και του συνολικού νοσοκομειακού κόστους κατά 30.2%. [91]

Αντίθετα, μια πρόσφατη μετα-ανάλυση σε 15 μελέτες (2812 συμμετέχοντες), κατέδειξε ότι οι μεμονωμένες μη φαρμακολογικές παρεμβάσεις δεν επαρκούν για τη μείωση της συχνότητας και διάρκειας του παραληρήματος. Ωστόσο, η συμμετοχή της οικογένειας ("F" στοιχείο του bundle) αποδείχθηκε ιδιαίτερα ωφέλιμη για τη βελτίωση των εκβάσεων. [92]

Τέλος κατά την πανδημία COVID-19, η συμμόρφωση με το πρωτόκολλο ABCDEF μειώθηκε λόγω φόβου των επαγγελματιών υγείας, ελλείψεων σε εξοπλισμό και αλλαγών στη λειτουργία των ΜΕΘ, οδηγώντας σε βαθύτερη καταστολή και αυξημένη χρήση βενζοδιαζεπινών.

Μελέτες σε πληθυσμούς με COVID-19 δείχνουν ότι η χρήση βενζοδιαζεπινών για καταστολή στη ΜΕΘ έχει γίνει πιο εκτεταμένη, με μία γαλλική μελέτη 58 ασθενών να δείχνει ότι το 86% έλαβαν μιδαζολάμη και το 65% εμφάνισαν παραλήρημα.[93]

Οι ακριβείς λόγοι για τους οποίους οι ασθενείς με COVID-19 φαίνεται να αναπτύσσουν σοβαρό φαινόμενο παραληρήματος παραμένουν ασαφείς. Πιθανοί παράγοντες περιλαμβάνουν: άμεση διείσδυση του ιού στο κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ), επαγωγή φλεγμονωδών μεσολαβητών στο ΚΝΣ, δευτερογενή αποτελέσματα από ανεπάρκεια άλλων οργάνων, στρατηγικές καταστολής, παρατεταμένο χρόνο μηχανικού αερισμού, ακινησία, καθώς και περιβαλλοντικοί παράγοντες με αρνητικές συνέπειες, όπως η κοινωνική απομόνωση και η καραντίνα χωρίς την παρουσία οικογένειας.[94]

## 4.2 Φαρμακευτική πρόληψη και θεραπευτική προσέγγιση του παραληρήματος στη ΜΕΘ

### 4.2.1 Φαρμακολογική Πρόληψη του Παραληρήματος στη ΜΕΘ

Η φαρμακολογική πρόληψη του παραληρήματος στη ΜΕΘ έχει αποτελέσει αντικείμενο πολλών μελετών, κυρίως εστιάζοντας στη χρήση αντιψυχωσικών φαρμάκων. Παρά τις πολυάριθμες μελέτες, που βασίστηκαν στην υπόθεση των νευροδιαβιβαστών (η αλοπεριδόλη δρα κυρίως μέσω του αποκλεισμού των υποδοχέων ντοπαμίνης, ενώ τα άτυπα αντιψυχωσικά αποκλείουν υποδοχείς σεροτονίνης, ντοπαμίνης, α1-αδρενεργικούς και ισταμίνης), καμία δεν έχει αποδείξει σταθερά την αποτελεσματικότητα των αντιψυχωσικών στην πρόληψη του παραληρήματος. Οι κατευθυντήριες οδηγίες PADIS συνιστούν **να μην χρησιμοποιούνται φαρμακολογικοί** παράγοντες όπως η αλοπεριδόλη, τα άτυπα αντιψυχωσικά, η δεξμεδετομιδίνη, οι στατίνες ή η κεταμίνη για την πρόληψη του παραληρήματος σε ενήλικες ασθενείς με κρίσιμη νόσο. [13,18]

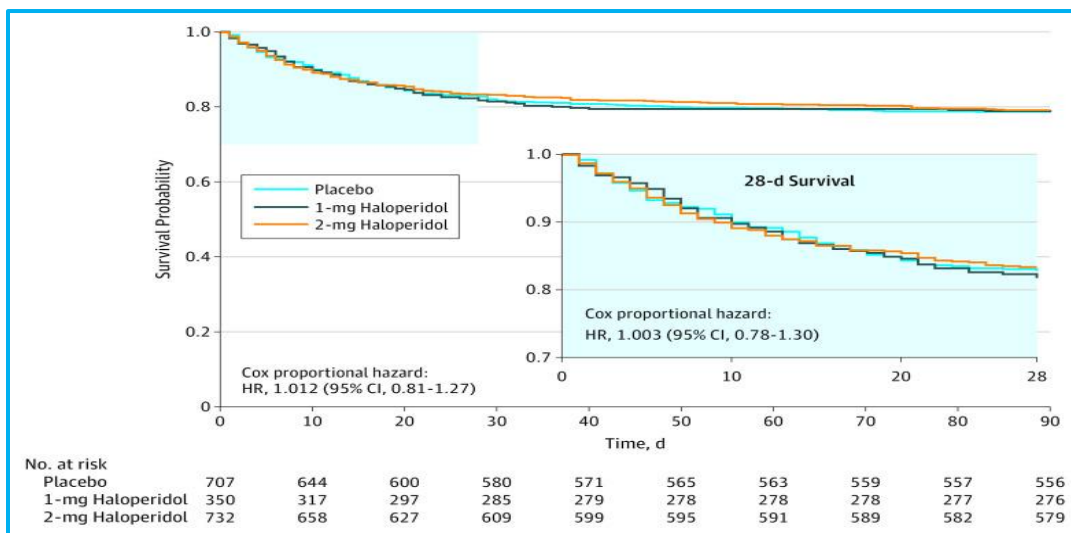
Μελέτες όπως η HOPE ICU και η REDUCE δεν έδειξαν διαφορές στις κλινικές εκβάσεις μεταξύ των ασθενών που έλαβαν αλοπεριδόλη και αυτών που έλαβαν εικονικό φάρμακο.

Η μελέτη HOPE ICU, μια τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη. Στόχος της ήταν να αξιολογήσει την επίδραση της αλοπεριδόλης στην πρόληψη του

παραληρήματος. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν είτε αλοπεριδόλη 2,5 mg είτε εικονικό φάρμακο (φυσιολογικός ορός 0,9%) ενδοφλεβίως κάθε 8 ώρες, εφόσον ήταν υπό μηχανικό αερισμό εντός 7 ωρών από την εισαγωγή. Ο αριθμός των ημερών που οι ασθενείς ήταν χωρίς παραλήρημα ή κώμα ήταν παρόμοιος μεταξύ των δύο ομάδων [96] .

Η μελέτη REDUCE (Prophylactic Haloperidol Use for Delirium in Patients at High Risk for Delirium) ήταν μια πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή και ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη, η οποία περιλάμβανε 1789 ασθενείς βαρέως πάσχοντες υψηλού κινδύνου για παραλήρημα. Οι συμμετέχοντες χωρίστηκαν σε τρεις ομάδες: λήψη αλοπεριδόλης 1 mg, 2 mg ή εικονικού φαρμάκου. Η ομάδα των 1 mg διακόπηκε λόγω έλλειψης αποτελεσματικότητας.

Δεν παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά στη 28ήμερη επιβίωση ή στα δευτερεύοντα αποτελέσματα, όπως η συχνότητα παραληρήματος, οι ημέρες χωρίς παραλήρημα και κώμα, η διάρκεια μηχανικού αερισμού και η παραμονή στη ΜΕΘ ή το νοσοκομείο. Επίσης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες δεν διέφεραν μεταξύ των ομάδων. [97] ( εικόνα 21 )



**Εικόνα 21.** Ανάλυση επιβίωσης στις 28 και 90 ημέρες,

Πηγή : The REDUCE Randomized Clinical Trial. Mark van den Boogaard. JAMA. 2018 Feb20;319(7):680–691

Η συστηματική χρήση αυτών των φαρμάκων δεν συστήνεται, εκτός από περιπτώσεις όπου υπάρχουν συγκεκριμένοι κίνδυνοι για την ασφάλεια του ασθενούς.

Παρόλα αυτά, ενδιαφέρον παρουσιάζουν μελέτες όπου ορισμένα φάρμακα, όπως η ρισπεριδόνη και η δεξμεδετομιδίνη, μπορεί να χρησιμοποιηθούν για την πρόληψη του μετεγχειρητικού παραληρήματος στους ασθενείς της ΜΕΘ.

Υπογραμμίζεται η αποτελεσματικότητα της ρισπεριδόνης (μελέτη με 126 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε καρδιοχειρουργική επέμβαση, όπου η ρισπεριδόνη μειώνει σημαντικά τη συχνότητα μετεγχειρητικού παραληρήματος σε σχέση με το εικονικό φάρμακο ) [98] και της δεξμεδετομιδίνης, ( μελέτη με 700 ηλικιωμένους ασθενείς που εισήχθησαν στη ΜΕΘ μετά από μη καρδιοχειρουργική επέμβαση, σε δύο πανεπιστημιακά νοσοκομεία στην Κίνα. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν είτε δεξμεδετομιδίνη από την εισαγωγή στη ΜΕΘ την ημέρα της επέμβασης έως τις 08:00 της πρώτης μετεγχειρητικής ημέρας, είτε εικονικό φάρμακο. Κατά τη διάρκεια των πρώτων επτά μετεγχειρητικών ημερών, η συχνότητα εμφάνισης παραληρήματος ήταν σημαντικά χαμηλότερη στην ομάδα της δεξμεδετομιδίνης ( [9%] σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου [23%],  $p < 0,0001$  ). [99]. Παρά τη μείωση του παραληρήματος, δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές σε άλλες κλινικές εκβάσεις, και οι συγγραφείς των κατευθυντήριων οδηγιών PADIS ζητούν περαιτέρω έρευνες για την αξιολόγηση της φαρμακολογικής πρόληψης του παραληρήματος, ειδικά σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς.

#### 4.2.2 Φαρμακολογική θεραπεία του παραληρήματος στη ΜΕΘ

Δεν υπάρχει κανένας μεμονωμένος φαρμακολογικός παράγοντας που να μπορεί να θεραπεύσει το παραλήρημα. Ωστόσο, η διαχείρισή του πρέπει να επικεντρώνεται στην αναγνώριση και αντιμετώπιση των προδιαθεσικών παραγόντων. Οι μη φαρμακολογικές στρατηγικές αποτελούν τον βασικό πυλώνα της διαχείρισης. Σε ορισμένες περιπτώσεις, η φαρμακευτική αγωγή μπορεί να κριθεί απαραίτητη για τον έλεγχο υπερδραστήριων συμπεριφορών ή έντονων συμπτωμάτων άγχους, παραισθήσεων, ψευδαισθήσεων ή φόβου, αλλά είναι σημαντικό να γίνει κατανοητό ότι δεν πρόκειται για θεραπεία του παραληρήματος.[13]

Όπως και στην πρόληψη του παραλήρηματος στη ΜΕΘ, καμία μεγάλη μελέτη δεν έχει δείξει ότι η χρήση φαρμακολογικών παραγόντων μπορεί να το αντιμετωπίσει αποτελεσματικά.

Η φαρμακευτική αγωγή για το παραλήρημα στη ΜΕΘ απαιτεί προσεκτική και εξατομικευμένη προσέγγιση και ποικίλλει ευρέως. Η αλοπεριδόλη αποτελεί το φάρμακο εκλογής, ενώ ως φαρμακευτικές επιλογές ακολουθούν τα άτυπα αντιψυχωσικά .

Η χρήση της IV αλοπεριδόλης στο παραλήρημα χρονολογείται από τη δεκαετία του 1970. Η **αλοπεριδόλη** ανήκει στην κατηγορία των κλασικών (πρώτης γενιάς) αντιψυχωσικών φαρμάκων και δρα κυρίως μέσω ανταγωνισμού των ντοπαμινεργικών υποδοχέων D2 στις εγκεφαλικές συνάψεις και στα βασικά γάγγλια, με ελάχιστη επίδραση στους σεροτονινεργικούς, αλφα-αδρενεργικούς, ισταμινικούς ή χολινεργικούς υποδοχείς και αυτό είναι σημαντικό διότι την καθιστά ένα σχετικά «καθαρό» φάρμακο, χωρίς αντιχολινεργικές παρενέργειες . Η συγκεκριμένη δράση σχετίζεται με την εμφάνιση εξωπυραμιδικών συμπτωμάτων (EPS), ιδιαίτερα όταν η δέσμευση των υποδοχέων D2 υπερβαίνει το 70%. [ 100]

Ο χρόνος ημιζωής της αλοπεριδόλης κυμαίνεται από 18 έως 54 ώρες, ενώ η βέλτιστη θεραπευτική δόση δεν έχει αποσαφηνιστεί πλήρως. Στο πλαίσιο της ΜΕΘ, η χορήγησή της γίνεται συνήθως παρεντερικά (ενδοφλέβια ή ενδομυϊκά), ξεκινώντας με 1 έως 5 mg κάθε τέσσερις έως έξι ώρες, αν και σε εύθραυστους ή ηλικιωμένους ασθενείς χρησιμοποιούνται συχνά μειωμένες δόσεις μικρότερες του 1 mg. Προηγούμενοι αλγόριθμοι πρότειναν να διπλασιάζεται η δόση κάθε 30 λεπτά μέχρι ο ασθενής να καταστεί ήρεμος, αλλά όχι κατασταλμένος. Συνήθως απαιτούνται συνολικές ημερήσιες δόσεις 5–10 mg, ενώ σπανίως υπερβαίνουν τα 20 mg/ημέρα. Μόλις επιτευχθεί το επιθυμητό αποτέλεσμα, η δόση αυτή συνήθως χορηγείται ως σταθερή δόση δύο έως τρεις φορές την ημέρα. Σε ιδιαίτερα ανθεκτικά περιστατικά, είναι δυνατόν να χρησιμοποιηθούν υψηλότερες δόσεις ( $\geq 50$  mg ), υπό στενή κλινική και καρδιολογική παρακολούθηση αν και όταν φτάσουμε σε τόσο υψηλά επίπεδα προτείνεται η χρήση εναλλακτικών φαρμάκων σε περίπτωση που η διέγερση επιμένει. Η χορήγηση υψηλών δόσεων αλοπεριδόλης σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών, όπως:

- Εξωπυραμιδικά συμπτώματα (EPS): Περιλαμβάνουν ακούσιες ή μη φυσιολογικές μυϊκές κινήσεις και δυστονικές αντιδράσεις, όπως βραδυκινησία, σπασμωδικές κινήσεις άκρων,

προσώπου, οφθαλμών ή γλώσσας, καθώς και διαταραχές στη στάση και στην έκφραση του προσώπου.

- Παράταση του διαστήματος QT και κοιλιακές αρρυθμίες, όπως στο σύνδρομο ταχυκαρδίας δίκην ριπιδίου (torsades de pointes). Οι ανησυχίες για την παράταση του QT με την ενδοφλέβια αλοπεριδόλη μπορεί να είναι σε μεγάλο βαθμό υπερβολικές. Η τρέχουσα σύσταση του FDA είναι η χρήση συνεχούς καρδιοπαρακολούθησης (telemetry) σε όλες τις δόσεις ενδοφλέβιας αλοπεριδόλης. Παρ' όλα αυτά, πρόσφατες προοπτικές μελέτες δείχνουν ότι δόσεις έως και 20 mg δεν σχετίζονται με σημαντική παράταση του QT. [101] [102]
- Καταστολή. Όταν χορηγείται μόνη της δεν προκαλεί υπνηλία ή αναισθησία του ασθενούς αλλά η ενδοφλέβια αλοπεριδόλη ενισχύει τις κατασταλτικές επιδράσεις άλλων φαρμάκων. Έτσι, εάν χορηγηθεί ταυτόχρονα με κάποιο κατασταλτικό ή σε χρονικό διάστημα λίγων ωρών μετά τη χορήγηση κατασταλτικού παράγοντα, μπορεί να οδηγήσει σε υπερβολική καταστολή λόγω της ενισχυτικής αυτής δράσης.
- Κακόηθες νευροληπτικό σύνδρομο (σπάνιο αλλά επικίνδυνο)

Ανά τον κόσμο, η αλοπεριδόλη αποτελεί την πρώτη φαρμακευτική επιλογή για τη διαχείριση του παραληρήματος σε ασθενείς ΜΕΘ. Ωστόσο, όταν δεν είναι αποτελεσματική ή αντενδείκνυται, χρησιμοποιούνται συχνά **άτυπα αντιψυχωσικά** (αντιψυχωσικά δεύτερης γενιάς), τα οποία συνιστούν τη δεύτερη κύρια κατηγορία νευροληπτικών φαρμάκων. Τις τελευταίες δύο δεκαετίες, τα άτυπα αντιψυχωσικά έχουν καταστεί πολύ πιο διαδεδομένα στη χρήση τους. Τείνουν να είναι πιο κατασταλτικά και αρχικά χρησιμοποιήθηκαν διότι θεωρούνταν πιο ασφαλή όσον αφορά τις ανεπιθύμητες ενέργειες. Ωστόσο, οι συγκρίσεις αυτές δεν υποστηρίζονται από ισχυρά δεδομένα. Είναι επίσης σημαντικό να σημειωθεί ότι πολλά άτυπα αντιψυχωσικά έχουν έντονη αντιχολινεργική δράση, γεγονός που εν μέρει εξηγεί και τη χαμηλότερη ισχύ τους.

Σε αντίθεση με τα τυπικά αντιψυχωσικά, τα οποία δρουν κυρίως μέσω ισχυρού ανταγωνισμού στους υποδοχείς ντοπαμίνης D2, τα άτυπα φάρμακα ασκούν συνδυασμένη δράση σε ντοπαμινεργικούς και σεροτονινεργικούς υποδοχείς, με ιδιαίτερη συγγένεια για τους υποδοχείς 5-HT<sub>2A</sub>. Αυτή η φαρμακοδυναμική διαφοροποίηση συνδέεται με μειωμένη επίπτωση

εξωπυραμιδικών ανεπιθύμητων ενεργειών, καθιστώντας τα άτυπα αντιψυχωσικά πιο ανεκτά σε συγκεκριμένες ομάδες ασθενών [103].

Συχνότερα χρησιμοποιούμενα άτυπα αντιψυχωσικά στη ΜΕΘ:

- **Κουετιαπίνη (Seroquel):** Επιλέγεται συχνά λόγω της ήπιας κατασταλτικής της δράσης και της χαμηλής επίπτωσης εξωπυραμιδικών συμπτωμάτων. Η κουετιαπίνη, δρα σε πολλούς υποδοχείς και παρουσιάζει έντονη αντισταμινική και αντιχολινεργική δράση, γεγονός που συμβάλλει στην αυξημένη κατασταλτική της επίδραση. Ιδιαίτερα σε χαμηλές δόσεις, όπως 12,5 έως 50 mg, η κύρια φαρμακολογική της δράση οφείλεται κυρίως στους αντιχολινεργικούς και αντισταμινικούς μηχανισμούς. Αυτό είναι σημαντικό, διότι αν θεωρήσουμε ότι η κύρια θεραπευτική δράση των αντιψυχωσικών στο παραλήρημα σχετίζεται με τον αποκλεισμό των ντοπαμινεργικών υποδοχέων, τότε η χαμηλή δόση κουετιαπίνης δεν προσφέρει ουσιαστικό ντοπαμινεργικό αποκλεισμό και, επομένως, πιθανόν να μην είναι ιδιαίτερα αποτελεσματική ως αντιψυχωσικός παράγοντας σε αυτό το πλαίσιο. Έχει βραχεία ημιζωή και μπορεί να τιτλοποιηθεί γρήγορα. Η κουετιαπίνη είναι διαθέσιμη μόνο σε από του στόματος μορφή, αλλά έχει το πλεονέκτημα ενός εξαιρετικά ευρέος δοσολογικού εύρους. Οι δόσεις συνήθως ξεκινούν από 25 έως 50 mg κάθε έξι ώρες, αλλά μπορούν να φτάσουν έως και τα 1200 mg ημερησίως, χωρίς σοβαρή τοξικότητα. Είναι ωστόσο σημαντικό να αποφεύγεται η ταχεία αύξηση της δόσης — πάνω από 100 mg ημερησίως — λόγω του αυξημένου κινδύνου ορθοστατικής υπότασης.
- **Ρισπεριδόνη (Risperdal):** Δρα κυρίως στους υποδοχείς D2 και 5-HT<sub>2A</sub>, παρουσιάζοντας αποτελεσματικότητα συγκρίσιμη με αυτήν της αλοπεριδόλης. Χορηγείται κυρίως από του στόματος ή υπογλώσσια, σε δόσεις 0,5–1 mg κάθε 12 ώρες.
- **Ολανζαπίνη (Zyprexa):** Εμφανίζει ισχυρή κατασταλτική δράση και υψηλή συγγένεια για υποδοχείς H<sub>1</sub> και M<sub>1</sub>, γεγονός που ενισχύει την αποτελεσματικότητά της στο παραλήρημα αλλά αυξάνει τον κίνδυνο καταστολής και αντιχολινεργικών ανεπιθύμητων ενεργειών. Η συνήθης από του στόματος δόση της ολανζαπίνης κυμαίνεται μεταξύ 2,5 και 10 mg ημερησίως. Η ενδομυϊκή μορφή του φαρμάκου, αν και προορίζεται για IM

χορήγηση, έχει αρχίσει σε ορισμένες περιπτώσεις να χρησιμοποιείται και ενδοφλεβίως, ιδιαίτερα σε επείγοντα νοσοκομειακά περιβάλλοντα.

- **Αριπιπραζόλη (Abilify):** Λόγω του μερικού αγωνισμού στους υποδοχείς D2 και 5-HT<sub>1A</sub> και της ανταγωνιστικής δράσης στους 5-HT<sub>2A</sub>, εμφανίζει χαμηλότερο κατασταλτικό προφίλ. Δεν προτιμάται για οξέα παραληρήματα. Η αριπιπραζόλη αποτελεί μια μη κατασταλτική αντιψυχωσική επιλογή για ασθενείς με υποδραστήριο παραλήρημα που παρουσιάζουν έντονες αντιληπτικές διαταραχές, όπως ψευδαισθήσεις. Αν και είναι φάρμακο χαμηλής ισχύος, μπορεί να προκαλέσει ακαθυσία και απαιτεί προσεκτική παρακολούθηση. Πλεονεκτεί σε σχέση με την ασφάλεια του QT, καθώς έχει ελάχιστη επίδραση στο διάστημα αυτό. Η δοσολογία ξεκινά από 1–2 mg ανά 6–8 ώρες, με μέγιστη ανεκτή δόση έως 30 mg ημερησίως.
- Λιγότερο συχνά χρησιμοποιούνται: κλοζαπίνη (Leronepex), ζιπρασιδόνη (Geodon) και αμισουλπρίδη (Solian). Η ζιπρασιδόνη χρησιμοποιείται σε ορισμένα πλαίσια, ωστόσο οι ανησυχίες σχετικά με την παράταση του διαστήματος QT παραμένουν σημαντικές.

### Ανεπιθύμητες ενέργειες και προφυλάξεις

Αν και τα άτυπα αντιψυχωσικά εμφανίζουν πιο ευνοϊκό προφίλ ανεπιθύμητων ενεργειών συγκριτικά με τα τυπικά, η χρήση τους δεν στερείται κινδύνων. Οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν:

- Ορθοστατική υπόταση
- Καταστολή και συγχυτικές καταστάσεις
- Μεταβολικές διαταραχές, όπως υπερλιπιδαιμία και αύξηση σωματικού βάρους (ιδίως με την ολανζαπίνη)
- Παράταση του διαστήματος QTc, ιδιαίτερα με ρισπεριδόνη και κουετιαπίνη σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα. Υπάρχουν ελάχιστα δεδομένα που να υποστηρίζουν πως οποιοδήποτε άλλο αντιψυχωσικό είναι πραγματικά ασφαλέστερο από την ενδοφλέβια αλοπεριδόλη όσον αφορά την παράταση του διαστήματος QT.

Η εμφάνιση εξωπυραμидικών, κατασταλτικών ή αντιχολινεργικών συμπτωμάτων είναι γενικά λιγότερο συχνή συγκριτικά με τα τυπικά νευροληπτικά. Ωστόσο, η χρήση αντιψυχωσικών αντενδείκνυται σε ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο για torsades de pointes, όπως:

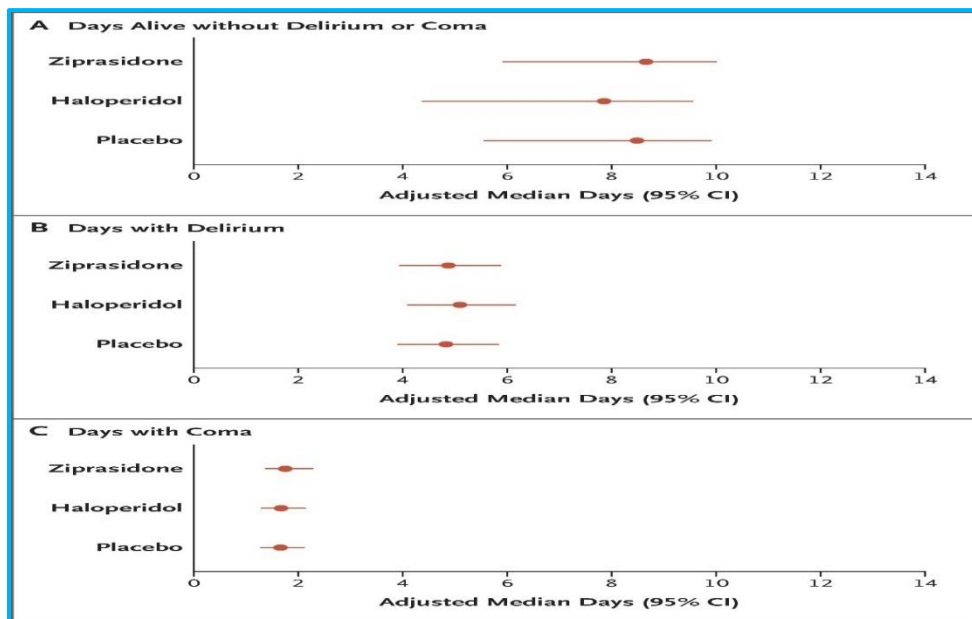
- Ασθενείς με ήδη επιμηκυμένο QT διάστημα
- Όσοι λαμβάνουν συγχωρηγούμενη αγωγή που παρατείνει το QT
- Ασθενείς με ιστορικό κοιλιακής ταχυαρρυθμίας

Η επιλογή αντιψυχωσικού θα πρέπει να εξατομικεύεται με βάση το συνολικό κλινικό προφίλ του ασθενούς, τις συνυπάρχουσες παθήσεις, την ηλικία, το προφίλ ανεπιθύμητων ενεργειών κάθε φαρμάκου και την προηγούμενη φαρμακευτική ανταπόκριση. Τα νεότερα φάρμακα της σχετικής κατηγορίας φαίνεται να παρουσιάζουν παρόμοια αποτελεσματικότητα με την αλοπεριδόλη στη θεραπεία του παραληρήματος.

Παρότι τα αντιψυχωσικά, όπως η αλοπεριδόλη, χρησιμοποιούνται ευρέως στις ΜΕΘ, δεν υπάρχουν σαφή στοιχεία που να τεκμηριώνουν την αποτελεσματικότητά τους στη θεραπεία του παραληρήματος. Οι κατευθυντήριες οδηγίες PADIS συστήνουν να **αποφεύγεται η συστηματική χρήση αλοπεριδόλης, άτυπων αντιψυχωσικών ή στατινών** για αυτόν τον σκοπό (σύσταση υπό όρους, χαμηλής ποιότητας τεκμηρίωση). Ωστόσο, η χρήση τους μπορεί να είναι απαραίτητη για την αντιμετώπιση υπερδραστικής συμπεριφοράς, αποφυγή αυτοτραυματισμών ή των συμπτωμάτων άγχους (όπως ψευδαισθήσεις, παρανοϊκές ιδέες, φόβος κ.ά.), αλλά δεν πρέπει να συγχέεται με την ίδια τη θεραπεία του παραληρήματος.[13] Σε τέτοιες περιπτώσεις, προτείνεται η χορήγησή τους στη χαμηλότερη δυνατή δόση, για το συντομότερο χρονικό διάστημα, με καθημερινή αξιολόγηση της ανάγκης συνέχισης και των πιθανών παρενεργειών[18].

Η μελέτη AID-ICU, μία πολυκεντρική ευρωπαϊκή μελέτη που περιλάμβανε 1260 ασθενείς από 99 ΜΕΘ σε 13 χώρες, έδειξε ότι η αλοπεριδόλη ήταν η πιο συχνά χρησιμοποιούμενη φαρμακευτική παρέμβαση για το παραλήρημα. Η χρήση αλοπεριδόλης εντός 24 ή 72 ωρών από την εισαγωγή στη ΜΕΘ δεν συνδέθηκε με αυξημένη θνησιμότητα στους 90 ημέρες, αλλά μετά από 72 ώρες, συνδέθηκε με την ανάγκη κυκλοφορικής υποστήριξης [104 ].

Μελέτες όπως οι MIND και MIND-USA, που εξέτασαν τη χρήση αντιψυχωσικών φαρμάκων για τη θεραπεία του παραληρήματος κατά τη διάρκεια κρίσιμης νόσησης, δεν κατέδειξαν κανένα σημαντικό θεραπευτικό όφελος. Η μελέτη MIND-USA συνέκρινε την αλοπεριδόλη, τη ζιπρασιδόνη και το εικονικό φάρμακο σε 566 ασθενείς, με οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια ή καταπληξία, με παραλήρημα στη ΜΕΘ και δεν βρήκε σημαντικές διαφορές στα πρωτογενή καταληκτικά αποτελέσματα, όπως ο αριθμός των ημερών ζωής χωρίς παραλήρημα ή κώμα { 8,5 ημέρες στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου , 7,9 ημέρες στην ομάδα της αλοπεριδόλης και 8,7 ημέρες στην ομάδα της ζιπρασιδόνης ( $p = 0.26$ ) } , καθώς και στα δευτερογενή καταληκτικά σημεία, όπως η διάρκεια του παραληρήματος και οι υπό τύποι του (υποδραστήριο ή υπερδραστήριο παραλήρημα). Επιπλέον, καμία από τις φαρμακευτικές παρεμβάσεις δεν συσχετίστηκε με μείωση της θνησιμότητας ή βελτίωση κλινικών εκβάσεων, όπως η διάρκεια του μηχανικού αερισμού ή η παραμονή στη ΜΕΘ ή στο νοσοκομείο, επανεισαγωγές στη ΜΕΘ. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες όπως αρρυθμίες, παρκινσονικά συμπτώματα, κακοήθης νευροληπτικό σύνδρομο και διακοπή του φαρμάκου ήταν σπάνιες. ( Εικόνα 22) [13]



**Εικόνα 22.** Τα αντιψυχωσικά φάρμακα είναι αναποτελεσματικά στη θεραπεία του παραληρήματος.  
 Πηγή : The New England journal of medicine 379, 2506–2516, doi: 10.1056/NEJMoa1808217 (2018).  
 (MIND-USA)

Επιπλέον, μια συστηματική ανασκόπηση του 2019, που περιλάμβανε 16 τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές και 10 παρατηρητικές μελέτες, δεν βρήκε διαφορές στα κλινικά αποτελέσματα (όπως η σοβαρότητα του παραληρήματος, η κατάσταση καταστολής, η διάρκεια του παραληρήματος, η διάρκεια νοσηλείας, η γνωστική λειτουργία ή η θνησιμότητα) μεταξύ της αλοπεριδόλης και των αντιψυχωσικών δεύτερης γενιάς σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου.[105]

Μόνο μία τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη έδειξε ότι ένα αντιψυχωσικό μπορεί να είναι αποτελεσματικό για τη θεραπεία του παραληρήματος. Σε αυτή τη μελέτη, 36 ασθενείς στη ΜΕΘ με παραλήρημα που λάμβαναν αλοπεριδόλη τυχαιοποιήθηκαν σε θεραπεία με το άτυπο αντιψυχωσικό κουετιαπίνη (Seroquel) ή εικονικό φάρμακο, με τους ασθενείς που έλαβαν κουετιαπίνη να παρουσιάζουν ταχύτερη ύφεση του παραληρήματος σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Ωστόσο, απαιτείται μεγαλύτερη επιβεβαιωτική μελέτη πριν η κουετιαπίνη συστηθεί ως συστηματική θεραπεία για το παραλήρημα στη ΜΕΘ. [106]

Εκτός των αντιψυχωσικών, έχουν μελετηθεί και άλλοι παράγοντες, όπως οι στατίνες και η δεξμεδετομιδίνη. Μια διπλά τυφλή, τυχαιοποιημένη μελέτη με 142 ασθενείς έδειξε ότι η υψηλή δόση συμβαστατίνης ( Zocor ) (80 mg ημερησίως) δεν αύξησε τις ημέρες ζωής χωρίς παραλήρημα ή κώμα έως την 14η ημέρα .[107]

Οι οδηγίες PADIS προτείνουν τη χρήση δεξμεδετομιδίνης για την αντιμετώπιση της ανησυχίας που εμποδίζει την αποσωλήνωση ή τη διακοπή του αερισμού [18] (υπό όρους σύστασης, χαμηλή ποιότητα τεκμηρίωσης). Στη μελέτη DAHLIA, διπλά τυφλή, που πραγματοποιήθηκε σε 15 ΜΕΘ στην Αυστραλία και τη Νέα Ζηλανδία, συνέκρινε 39 ασθενείς που έλαβαν δεξμεδετομιδίνη με 32 που έλαβαν placebo η δεξμεδετομιδίνη σχετίστηκε με μικρή αύξηση στις ώρες χωρίς μηχανικό αερισμό, χωρίς όμως να επηρεάζει τη διάρκεια παραμονής στη ΜΕΘ ή το νοσοκομείο.[108 ]

Οι μελλοντικές έρευνες για τη φαρμακολογική θεραπεία του παραληρήματος πρέπει να εστιάσουν στα μακροχρόνια γνωστικά και λειτουργικά αποτελέσματα, ενώ φάρμακα όπως το βαλπροϊκό οξύ, που έχουν εξεταστεί σε μικρές μελέτες, χρειάζονται περαιτέρω αξιολόγηση σε τυχαιοποιημένες δοκιμές .

### 4.3 Μη Φαρμακευτική Πρόληψη και Διαχείριση του παραληρήματος στη ΜΕΘ

Ενώ κανένας φαρμακολογικός παράγοντας δεν έχει αποδειχθεί ότι επηρεάζει σημαντικά το παραλήρημα, η εφαρμογή δέσμης μη φαρμακευτικών στρατηγικών έχει δείξει οφέλη. Για τον λόγο αυτό, η προσέγγιση αυτή έχει πλέον καθιερωθεί ως βασικός πυλώνας στη φροντίδα των ασθενών στη ΜΕΘ.

Ένα χρήσιμο μνημονικό εργαλείο για την αναγνώριση των πιθανών αιτίων του παραληρήματος είναι το **DR.DRE**, το οποίο περιλαμβάνει:

- **Disease Remediation** (Αντιμετώπιση της υποκείμενης νόσου),
- **Drug Removal** (Απομάκρυνση φαρμάκων που είτε προκαλούν παραλήρημα είτε σχετίζονται με στερεητικά σύνδρομα) και
- **Environment** (Περιβαλλοντικοί παράγοντες).

Η χρήση αυτού του μνημονικού βοηθά στην αναγνώριση των πιο συχνών παραγόντων κινδύνου και διευκολύνει την επικοινωνία μεταξύ των επαγγελματιών υγείας, όπως ιατρών, νοσηλευτών, φυσικοθεραπευτών και φαρμακοποιών. Ωστόσο, η εφαρμογή του εξαρτάται από την κουλτούρα της εκάστοτε ΜΕΘ και τις προτιμήσεις των κλινικών ιατρών. Σημαντικό είναι επίσης να μη χρησιμοποιείται ως υποκατάστατο μιας ολοκληρωμένης εκτίμησης όλων των πιθανών αιτίων παραληρήματος, όπως η επίσχεση ούρων, η υπογλυκαιμία, η δυσκοιλιότητα κ.α..

#### Αξιολόγηση μεμονωμένων μη φαρμακευτικών παρεμβάσεων

Τρεις μεμονωμένες μη φαρμακευτικές παρεμβάσεις που έχουν αξιολογηθεί στη ΜΕΘ είναι:

- η θεραπεία με έντονο φως,
- η συμμετοχή της οικογένειας στη φροντίδα και
- τα ψυχοεκπαιδευτικά προγράμματα.

Τρεις μελέτες που εξέτασαν την αποτελεσματικότητα της θεραπείας με έντονο φως δεν έδειξαν μείωση στη συχνότητα εμφάνισης παραληρήματος ή στη διάρκεια νοσηλείας στη ΜΕΘ. Ως εκ τούτου, οι κατευθυντήριες οδηγίες PADIS εξέδωσαν υπό όρους σύσταση κατά της χρήσης της συγκεκριμένης παρέμβασης [109,110]

Αντίθετα, οι ίδιες οδηγίες υποστηρίζουν την εφαρμογή πολυπαραγοντικών παρεμβάσεων, [111] οι οποίες περιλαμβάνουν:

- περιβαλλοντική επίγνωση και προσανατολισμός του ασθενούς (αισθητηριακή και ακουστική διέγερση, χρήση οδοντοστοιχιών, ενημέρωση για την ώρα και τα γεγονότα, επισκέψεις από την οικογένεια, μουσική),
- απομάκρυνση συσκευών (ενδοαγγειακές και αναπνευστικές συσκευές),
- διατήρηση φυσιολογικής ενυδάτωσης,
- ρύθμιση της λειτουργίας της ουροδόχου κύστης και του εντέρου,
- έγκαιρη αποκατάσταση φυσιολογικής διαίτας,
- γνωστική διέγερση,
- χρήση ρολογιών,
- διατήρηση ημερήσιου-νυχτερινού κύκλου ,
- αύξηση της εγρήγορσης,
- πρόωμη κινητοποίηση και
- χρήση βοηθημάτων ακοής και όρασης, όταν ενδείκνυται.

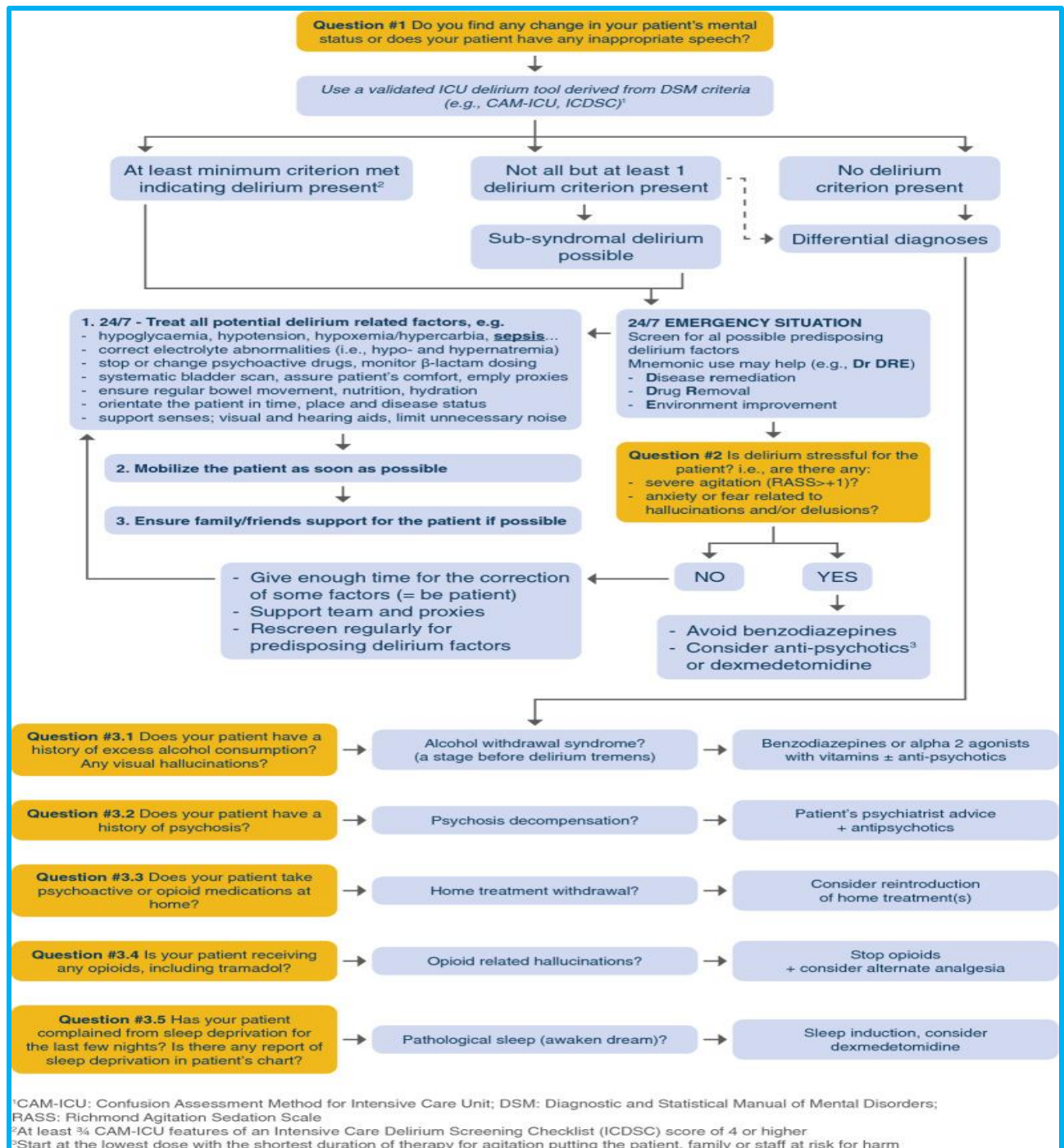
Η αποτυχία των φαρμακολογικών θεραπειών για το παραλήρημα μπορεί να οφείλεται στην ετερογένεια της πάθησης. Ενδέχεται διαφορετικοί παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί να συμβάλλουν στην εκδήλωσή του, καθιστώντας μια θεραπεία αποτελεσματική για έναν ασθενή, αλλά όχι για έναν άλλο. Ορισμένες μορφές παραληρήματος, όπως εκείνες που προκαλούνται από τη χορήγηση ή την απόσυρση φαρμάκων, μπορεί να σχετίζονται με νευροχημικές ανισορροπίες που είναι δυνητικά αναστρέψιμες. Αντίθετα, παραλήρημα που προκαλείται από φλεγμονή ή υποξία είναι πιθανότερο να οδηγήσει σε μακροχρόνιες νευρολογικές επιπτώσεις.

Δεδομένου ότι το παραλήρημα αποτελεί μορφή οξείας εγκεφαλικής δυσλειτουργίας, η ανάγκη για βαθύτερη κατανόηση της αιτιολογίας και της παθοφυσιολογίας του είναι ζωτικής σημασίας.

Η έρευνα πρέπει να επικεντρωθεί στον εντοπισμό των μηχανισμών που συμβάλλουν τόσο στην οξεία εγκεφαλική δυσλειτουργία όσο και στη μετέπειτα εγκεφαλική βλάβη.

Η διαχείριση του παραληρήματος στις ΜΕΘ πρέπει να βασίζεται πρωτίστως σε μη φαρμακολογικές στρατηγικές ενώ η φαρμακολογική παρέμβαση πρέπει να περιορίζεται σε περιπτώσεις όπου η συμπεριφορά του ασθενούς ενέχει κινδύνους για την ασφάλεια του ή των άλλων ασθενών, όπως η υπερδραστηριότητα ή ο κίνδυνος αυτοτραυματισμού. ( πίνακας 7)

**Πίνακας 7.** Αλγόριθμος διάγνωσης και θεραπείας για βαρέως πάσχοντες ασθενείς που παρουσιάζουν ξαφνική αλλαγή στη νοητική τους κατάσταση, συμπεριλαμβανομένης της ακατάλληλης ομιλίας .



## ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ- ΕΠΙΛΟΓΟΣ

Τα τελευταία χρόνια, η κατανόηση του παραληρήματος έχει βελτιωθεί σημαντικά, ιδίως όσον αφορά την επιδημιολογία του, τους δημογραφικούς και κλινικούς παράγοντες κινδύνου, καθώς και τις επιπτώσεις του. Παράλληλα, έχουν αναπτυχθεί και εφαρμοστεί αξιόπιστα εργαλεία ανίχνευσης για τη διάγνωση του παραληρήματος σε διάφορα περιβάλλοντα.

Επιπλέον, η έρευνα έχει συμβάλει στη βελτίωση της πρόληψης και της θεραπείας του παραληρήματος, καθώς και στην κατανόηση των επιπτώσεών του, όπως η νοσηρότητα και η θνησιμότητα. Η συνεχής πρόοδος στον τομέα αυτό είναι ζωτικής σημασίας για τη βελτίωση της κλινικής διαχείρισης και των θεραπευτικών παρεμβάσεων.

Όμως παρά τις διαθέσιμες μεθόδους ανίχνευσης, πρόληψης και θεραπείας του παραληρήματος, η εφαρμογή τους στην κλινική πρακτική παραμένει δύσκολη. Ένας σημαντικός παράγοντας είναι η ελλιπής εκπαίδευση των ιατρών και νοσηλευτών, με αποτέλεσμα χαμηλά επίπεδα ευαισθητοποίησης και δεξιοτήτων στη διαχείριση του παραληρήματος, παρά τη συχνότητά του ως σοβαρή οξεία ιατρική κατάσταση.

Επιπλέον, η έλλειψη μελετών που εστιάζουν στην κλινική εφαρμογή των διαθέσιμων εργαλείων αποτελεί βασικό εμπόδιο. Παρόλο που υπάρχουν πολλά εργαλεία ανίχνευσης και μελέτες επικύρωσής τους, λίγες έρευνες έχουν εξετάσει την πραγματική εφαρμογή αυτών των εργαλείων στην κλινική πράξη ή τη σύγκριση των ποσοστών ανίχνευσης με τα τοπικά επιδημιολογικά δεδομένα.

Μια άλλη κρίσιμη έλλειψη αφορά τη σχεδίαση και δοκιμή πολυπαραγοντικών θεραπευτικών προσεγγίσεων για το παραλήρημα. Παρά τις κατευθυντήριες οδηγίες, μόνο λίγες τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές έχουν αξιολογήσει ολοκληρωμένες θεραπευτικές στρατηγικές, γεγονός που αποτελεί αξιοσημείωτο κενό στην επιστημονική τεκμηρίωση, δεδομένης της υψηλής συχνότητας του παραληρήματος σε νοσηλευόμενους ασθενείς. Τέλος, παρόλο που τα πολυσύνθετα πρωτόκολλα πρόληψης έχουν αποδειχθεί αποτελεσματικά, λείπουν μελέτες που να αξιολογούν την επιτυχή ενσωμάτωσή τους στην καθημερινή κλινική πρακτική, γεγονός που περιορίζει τη συστηματική εφαρμογή τους.

## BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Morandi A, Piva S, Ely EW, Myatra SN, Salluh JIF, Amare D, Azoulay E, Bellelli G, Csomos A, Fan E, et al. Worldwide survey of the "assessing pain, both spontaneous awakening and breathing trials, choice of drugs, delirium monitoring/management, early exercise/mobility, and family empowerment" (ABCDEF) bundle. *Crit Care Med*. 2017;45(11):e1111–e1122. doi:10.1097/CCM.0000000000002640
2. Girard TD, Thompson JL, Pandharipande PP, Brummel NE, Jackson JC, Patel MB, Hughes CG, Chandrasekhar R, Pun BT, et al. Clinical phenotypes of delirium during critical illness and severity of subsequent long-term cognitive impairment: a prospective cohort study. *Lancet Respir Med*. 2018;6(3):213–222. doi:10.1016/S2213-2600(18)30062-6
3. Chanques G, Ely EW, Garnier O, Perrigault F, Eloi A, Rowan CM, Prades A, Moritz-Gasser S, et al. The 2014 updated version of the confusion assessment method for the intensive care unit compared to the 5th version of the diagnostic and statistical manual of mental disorders and other current methods used by intensivists. *Ann Intensive Care*. 2018;8(1):33. doi:10.1186/s13613-018-0377-7
4. Slooter AJC, Otte WM, Devlin JW, Arora RC, Bleck TP, Claassen J, Duprey MS, Ely EW, Kaplan PW, Latronico N, et al. Updated nomenclature of delirium and acute encephalopathy: statement of ten Societies. *Intensive Care Med*. 2020;46(5):1020–1022. doi:10.1007/s00134-019-05907-4
5. la Cour KN, Andersen-Ranberg NC, Weihe S, Poulsen LM, et al. Distribution of delirium motor subtypes in the intensive care unit: a systematic scoping review. *Crit Care*. 2022;26(1):53. doi:10.1186/s13054-022-03931-3
6. Wood E, Albarqouni L, Tkachuk S, Green CJ, Ahamad K, Nolan S, McLean M, Klimas J. Will this hospitalized patient develop severe alcohol withdrawal syndrome?: The rational clinical examination systematic review. *JAMA*. 2018;320(8):825–833. doi:10.1001/jama.2018.10574
7. Salomon C, Hamilton B, Elsom S. Experiencing antipsychotic discontinuation: results from a survey of Australian consumers. *J Psychiatr Ment Health Nurs*. 2014;21(10):917–923. doi:10.1111/jpm.12178

8. Babkoff H, Sing HC, Thorne DR, Genser SG, Hegge FW. Perceptual distortions and hallucinations reported during the course of sleep deprivation. *Percept Mot Skills*. 1989;68(3 Pt 1):787–798. doi:10.2466/pms.1989.68.3.787
9. Sivanesan E, Gitlin MC, Candiotti KA. Opioid-induced hallucinations: a review of the literature, pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Anesth Analg*. 2016;123(4):836–843. doi:10.1213/ANE.0000000000001417
10. Ely EW, Shintani A, Truman B, Speroff T, Gordon SM, Harrell FE Jr, Inouye SK, Bernard GR, Dittus RS. Delirium as a predictor of mortality in mechanically ventilated patients in the intensive care unit. *JAMA*. 2004;291(14):1753–1762. doi:10.1001/jama.291.14.1753
11. Guenther U, Popp J, Koecher L, Muders T, Wrigge H, Ely EW, Putensen C. Validity and reliability of the CAM-ICU Flowsheet to diagnose delirium in surgical ICU patients. *J Crit Care*. 2010;25(1):144–151. doi:10.1016/j.jcrc.2009.08.005
12. Gibb K, Seeley A, Quinn T, Siddiqi N, Shenkin S, Rockwood K, Davis D. The consistent burden in published estimates of delirium occurrence in medical inpatients over four decades: a systematic review and meta-analysis study. *Age Ageing*. 2020;49(3):352–360. doi:10.1093/ageing/afaa040
13. Girard TD, Exline MC, Carson SS, Hough CL, Rock P, Gong MN, Douglas IS, Malhotra A, Owens RL, Feinstein DJ, et al. Haloperidol and ziprasidone for treatment of delirium in critical illness. *N Engl J Med*. 2018;379(26):2506–2516. doi:10.1056/NEJMoa1808217
14. Pandharipande P, Cotton BA, Shintani A, Thompson J, Costabile S, Pun B, Dittus R, Ely EW. Motoric subtypes of delirium in mechanically ventilated surgical and trauma intensive care unit patients. *Intensive Care Med*. 2007;33(10):1726–1731. doi:10.1007/s00134-007-0687-y
15. Hayhurst CJ, Marra A, Han JH, Patel MB, Brummel NE, Thompson JL, Jackson JC, Chandrasekhar R, Ely EW, Pandharipande PP, et al. Association of hypoactive and hyperactive delirium with cognitive function after critical illness. *Crit Care Med*. 2020;48(6):e480–e488. doi:10.1097/CCM.0000000000004313
16. Patel SB, Poston JT, Pohlman A, Hall JB, Kress JP. Rapidly reversible, sedation-related delirium versus persistent delirium in the intensive care unit. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;189(6):658–665. doi:10.1164/rccm.201310-1815OC

17. Pandharipande PP, Girard TD, Jackson JC, Morandi A, Thompson JL, Pun BT, Brummel NE, Hughes CG, Vasilevskis EE, Shintani AK, et al. Long-term cognitive impairment after critical illness. *N Engl J Med*. 2013;369(14):1306–1316. doi:10.1056/NEJMoa1301372
18. Devlin JW, Skrobik Y, Gelinas C, Needham DM, Slooter AJC, Pandharipande PP, Watson PL, Weinhouse GL, Nunnally ME, Rochwerg B, et al. Clinical practice guidelines for the prevention and management of pain, agitation/sedation, delirium, immobility, and sleep disruption in adult patients in the ICU. *Crit Care Med*. 2018;46(9):e825–e873. doi:10.1097/CCM.0000000000003299
19. Miranda F, Gonzalez F, Plana MN, Zamora J, Quinn TJ, Seron P. Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU) for the diagnosis of delirium in adults in critical care settings. *Cochrane Database Syst Rev*. 2023;11(11):CD013126. doi:10.1002/14651858.CD013126.pub2
20. Young M, Kotfis K, Bellomo R. Using AI to detect and treat delirium. *Intensive Care Med*. 2025;51(4):389–392. doi:10.1007/s00134-024-07774-0
21. Bergeron N, Dubois MJ, Dumont M, Dial S, Skrobik Y. Intensive care delirium screening checklist: evaluation of a new screening tool. *Intensive Care Med*. 2001;27(5):859–864. doi:10.1007/s001340100909
22. Gusmao-Flores D, Salluh JJ, Chalhub RA, Quarantini LC. The confusion assessment method for the intensive care unit (CAM-ICU) and intensive care delirium screening checklist (ICDSC) for the diagnosis of delirium: a systematic review and meta-analysis of clinical studies. *Crit Care*. 2012;16(4):R115. doi:10.1186/cc11407
23. Khan BA, Perkins AJ, Gao S, Hui SL, Campbell NL, Farber MO, Chlan LL, Boustani MA. The confusion assessment method for the ICU-7 delirium severity scale: a novel delirium severity instrument for use in the ICU. *Crit Care Med*. 2017;45(5):851–857. doi:10.1097/CCM.0000000000002368
24. Ormseth CH, LaHue SC, Oldham MA, Josephson SA, Whitaker E, Douglas VC. Predisposing and precipitating factors associated with delirium: a systematic review. *JAMA Netw Open*. 2023;6(1):e2249950. doi:10.1001/jamanetworkopen.2022.49950
25. Persico I, Cesari M, Morandi A, Morandi A, Bellelli G. Frailty and delirium in older adults: a systematic review and meta-analysis of the literature. *J Am Geriatr Soc*. 2018;66(10):2022–2030. doi:10.1111/jgs.15503

26. Wilson JE, Mart MF, Cunningham C, Shehabi Y, Girard TD, MacLulich AMJ, Slooter AJC, Ely EW. Delirium. *Nat Rev Dis Primers*. 2020;6:90. PMID: 33184265; PMCID: PMC9012267
27. Green C, Bonavia W, Toh C, Tiruvoipati R. Prediction of ICU delirium: validation of current delirium predictive models in routine clinical practice. *Crit Care Med*. 2018;47(3):428–435. doi:10.1097/CCM.0000000000003577
28. Nitchingham A, Kumar V, Shenkin S, Ferguson KJ, Caplan GA. A systematic review of neuroimaging in delirium: predictors, correlates and consequences. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2018;33(11):1458–1478. doi:10.1002/gps.4724
29. Maldonado JR. Acute brain failure: pathophysiology, diagnosis, management, and sequelae of delirium. *Crit Care Clin*. 2017;33(3):461–519. doi:10.1016/j.ccc.2017.03.013
30. Taccone FS, Su F, Pierrakos C, He X, James S, Dewitte O, Vincent JL. Cerebral microcirculation is impaired during sepsis: an experimental study. *Crit Care*. 2010;14(4):R140. doi:10.1186/cc9205
31. Zimmer ER, Leuzy A, Benedet AL, Breitner JCS, Gauthier S, Rosa-Neto P. [(18)F]FDG PET signal is driven by astroglial glutamate transport. *Nat Neurosci*. 2017;20(3):393–395. doi:10.1038/nn.4492
32. MacLulich AM, Ferguson KJ, Miller T, de Rooij SE, Cunningham C. Unravelling the pathophysiology of delirium: a focus on the role of aberrant stress responses. *J Psychosom Res*. 2008;65(3):229–238. doi:10.1016/j.jpsychores.2008.05.019
33. van Gool WA, van de Beek D, Eikelenboom P. Systemic infection and delirium: when cytokines and acetylcholine collide. *Lancet*. 2010;375(9716):773–775. doi:10.1016/S0140-6736(09)61158-2
34. 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(18):6288–6294
35. Gelinas C, Tousignant-Laflamme Y, Tanguay A. Exploring the validity of the bispectral index, the critical-care pain observation tool and vital signs for the detection of pain in sedated and mechanically ventilated critically ill adults: a pilot study. *Intensive Crit Care Nurs*. 2011;27(1):46–52.

36. Chazot PL, Johnston L, McAuley E, Bonner S. Histamine and delirium: current opinion. *Front Pharmacol.* 2019;10:299. doi:10.3389/fphar.2019.00299
37. Maldonado JR. Novel algorithms for the prophylaxis and management of alcohol withdrawal syndromes—beyond benzodiazepines. *Crit Care Clin.* 2017;33(3):559–599. doi:10.1016/j.ccc.2017.03.012
38. van Montfort SJT, van den Boogaard M, Kox M, et al. Brain network disintegration as a final common pathway for delirium: a systematic review and qualitative meta-analysis. *Neuroimage Clin.* 2019;23:101809. doi:10.1016/j.nicl.2019.101809
39. Fleischmann R, Pilge S, Kiel T, et al. Delirium is associated with frequency band specific dysconnectivity in intrinsic connectivity networks: preliminary evidence from a large retrospective pilot case-control study. *Pilot Feasibility Stud.* 2019;5:2. doi:10.1186/s40814-018-0388-z
40. Klein Klouwenberg PM, Zaal IJ, Spitoni C, et al. The attributable mortality of delirium in critically ill patients: prospective cohort study. *BMJ.* 2014;349:g6652. doi:10.1136/bmj.g6652
41. Ely EW, Shintani A, Truman B, et al. Delirium as a predictor of mortality in mechanically ventilated patients in the intensive care unit. *JAMA.* 2004;291(14):1753–1762. doi:10.1001/jama.291.14.1753
42. Duprey MS, van den Boogaard M, van der Hoeven JG, et al. Association between incident delirium and 28- and 90-day mortality in critically ill adults: a secondary analysis. *Crit Care.* 2020;24(1):161. doi:10.1186/s13054-020-02879-6
43. Rood PJT, van de Schoor F, van Terholen K, et al. Differences in 90-day mortality of delirium subtypes in the intensive care unit: a retrospective cohort study. *J Crit Care.* 2019;53:120–124. doi:10.1016/j.jcrc.2019.06.007
44. Pandharipande PP, Girard TD, Jackson JC, et al. Long-term cognitive impairment after critical illness. *N Engl J Med.* 2013;369(14):1306–1316. doi:10.1056/NEJMoa1301372
45. Pandharipande PP, Ely EW, Arora RC, et al. The intensive care delirium research agenda: a multinational, interprofessional perspective. *Intensive Care Med.* 2017;43(9):1329–1339. doi:10.1007/s00134-017-4860-7
46. Leslie DL, Inouye SK. The importance of delirium: economic and societal costs. *J Am Geriatr Soc.* 2011;59(Suppl 2):S241–S243. doi:10.1111/j.1532-5415.2011.03671.x

47. Abelha FJ, Luís C, Veiga D, Parente D, Fernandes V, Botelho M. Outcome and quality of life in patients with postoperative delirium during an ICU stay following major surgery. *Crit Care*. 2013;17:R257. doi:10.1186/cc13084
48. 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. doi:10.1186/cc13929
49. Kapfhammer HP, Rothenhäusler HB, Krauseneck T, Stoll C, Schelling G. Posttraumatic stress disorder and health-related quality of life in long-term survivors of acute respiratory distress syndrome. *Am J Psychiatry*. 2004;161(1):45–52.
50. Pitkala KH, Laurila JV, Strandberg TE, Tilvis RS. Multicomponent geriatric intervention for elderly inpatients with delirium: effects on costs and health-related quality of life. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2008;63(1):56–61.
51. Barnes-Daly MA, Phillips G, Ely EW. Improving hospital survival and reducing brain dysfunction at seven California community hospitals: implementing PAD guidelines via the ABCDEF bundle in 6064 patients. *Crit Care Med*. 2017;45(2):171–179. doi:10.1097/CCM.0000000000002149
52. Nordness MF, Hayhurst CJ, Pandharipande PP. Current perspectives on the assessment and management of pain in the intensive care unit. *J Pain Res*. 2021;14:1733–1741.
53. Narayanan M, Venkataraju A, Jennings J. Analgesia in intensive care: part 1. *BJA Educ*. 2016;16(2):72–78.
54. Posa PJ, Singh J, Stollings JL. *ICU Liberation*. 2nd ed. Mount Prospect, IL: Society of Critical Care Medicine; 2020.
55. Duprey MS, Dijkstra-Kersten SMA, Zaal IJ, Briesacher BA, Saczynski JS, Griffith JL, Devlin JW, Slooter AJC. Opioid use increases the risk of delirium in critically ill adults independently of pain. *Am J Respir Crit Care Med*. 2021;203(5):595–606.
56. Višnja Nesek A, et al. Pain management in critically ill patients. *Periodicum Biologorum*. 2015;57:61.
57. Laycock H, Ward S, Halmshaw C, et al. Pain in intensive care: a personalized healthcare approach. *JICS*. 2013;14(4):312–318.
58. Girard TD, Kress JP, Fuchs BD, et al. Efficacy and safety of a paired sedation and ventilator weaning protocol for mechanically ventilated patients in intensive care (Awakening and

- Breathing Controlled trial): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2008;371:126–134. doi:10.1016/S0140-6736(08)60105-1.
59. Stollings LJ, Balas CM, Chanques G, et al. Evolution of sedation management in the intensive care unit (ICU). *Intensive Care Med*. 2022;48(11):1625–1628. doi:10.1007/s00134-022-06806-x.
  60. Jacobi J, Fraser GL, Coursin DB, et al. Clinical practice guidelines for the sustained use of sedatives and analgesics in the critically ill adult. *Crit Care Med*. 2002;30(1):119–141. doi:10.1097/00003246-200201000-00020.
  61. Barr J, Fraser GL, Puntillo K, et al. Clinical practice guidelines for the management of pain, agitation, and delirium in adult patients in the intensive care unit. *Crit Care Med*. 2013;41(1):263–306. doi:10.1097/CCM.0b013e3182783b72.
  62. Needham DM, Davidson J, Cohen H, et al. Improving long-term outcomes after discharge from intensive care unit: report from a stakeholders' conference. *Crit Care Med*. 2012;40(2):502–509. doi:10.1097/CCM.0b013e318232da75.
  63. Chanques G, Conseil M, Roger C, et al. Immediate interruption of sedation compared with usual sedation care in critically ill postoperative patients (SOS-Ventilation): a randomised, parallel-group clinical trial. *Lancet Respir Med*. 2017;5(10):795–805. doi:10.1016/S2213-2600(17)30304-1.
  64. Jakob SM, Ruokonen E, Grounds RM, Sarapohja T, Garratt C, Pocock SJ, Bratty JR, Takala J. Dexmedetomidine for long-term sedation I: dexmedetomidine vs midazolam or propofol for sedation during prolonged mechanical ventilation: two randomized controlled trials. *JAMA*. 2012;307(11):1151–1160. doi:10.1001/jama.2012.304.
  65. Hughes CG, Mailloux PT, Devlin JW, Swan JT, Sanders RD, Anzueto A, Jackson JC, Hoskins AS, Pun BT, Orun OM, et al. Dexmedetomidine or propofol for sedation in mechanically ventilated adults with sepsis. *N Engl J Med*. 2021;384(15):1424–1436. doi:10.1056/NEJMoa2024922.
  66. Olsen HT, Nedergaard HK, Strom T, Oxlund J, Wian KA, Ytrebo LM, Kroken BA, Chew M, Korkmaz S, Lauridsen JT, et al. Nonsedation or light sedation in critically ill, mechanically ventilated patients. *N Engl J Med*. 2020;382(12):1103–1111. doi:10.1056/NEJMoa1906759.

67. Reade MC, Eastwood GM, Bellomo R, Bailey M, Bersten A, Cheung B, et al. Effect of dexmedetomidine added to standard care on ventilator-free time in patients with agitated delirium: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2016;315(14):1460–1468. doi:10.1001/jama.2016.2707.
68. Pun BT, Badenes R, Heras La Calle G, Orun OM, Chen W, Raman R, Simpson BK, Wilson-Linville S, Hinojal OB, Vallejo de la Cueva A, et al. Prevalence and risk factors for delirium in critically ill patients with COVID-19 (COVID-D): a multicentre cohort study. *Lancet Respir Med*. 2021;9(3):239–250. doi:10.1016/S2213-2600(20)30552-X.
69. Chanques G, Constantin JM, Devlin JW, Ely EW, Fraser GL, Gelinac C, Girard TD, Guerin C, Jabaudon M, Jaber S, et al. Analgesia and sedation in patients with ARDS. *Intensive Care Med*. 2020;46(12):2342–2356. doi:10.1007/s00134-020-06307-9.
70. Sommers J, Engelbert RH, Dettling-Ihnenfeldt D, Gosselink R, Spronk PE, Nollet F, van der Schaaf M. Physiotherapy in the intensive care unit: an evidence-based, expert-driven, practical statement and rehabilitation recommendations. *Clin Rehabil*. 2015;29(11):1051–1063. doi:10.1177/0269215514567156.
71. Pandharipande PP, Pun BT, Herr DL, Maze M, Girard TD, Miller RR, et al. Effect of dexmedetomidine versus lorazepam on outcome in patients with sepsis: a randomized trial. *Crit Care Med*. 2007;35(2):460–466. doi:10.1097/01.CCM.0000253407.94811.B2.
72. Heybati K, Zhou F, Ramakrishna H, et al. Outcomes of dexmedetomidine versus propofol sedation in critically ill adults requiring mechanical ventilation: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Br J Anaesth*. 2022;129(4):515–526. doi:10.1016/j.bja.2022.06.020.
73. Klein K, Schneider SM, Rieckmann N, Schäbitz WR, Steiner T. Clinical and psychological effects of early mobilization in patients treated in a neurologic ICU: a comparative study. *Crit Care Med*. 2015;43(4):865–873. doi:10.1097/CCM.0000000000000787.
74. Daptardar AA. Quest of knowledge and perceived barriers toward early mobilization of critically ill patients in intensive care unit: a continuing journey! *Indian J Crit Care Med*. 2021;25(5):489–490. doi:10.5005/jp-journals-10071-23838.
75. Bailey P, Thomsen GE, Spuhler VJ, Blair R, Jewkes J, Bezdjian L, et al. Early activity is feasible and safe in respiratory failure patients. *Crit Care Med*. 2007;35(1):139–145. doi:10.1097/01.CCM.0000251130.69568.87.

76. Schweickert WD, Pohlman MC, Pohlman AS, Nigos C, Pawlik AJ, Esbrook CL, et al. Early physical and occupational therapy in mechanically ventilated, critically ill patients: a randomized controlled trial. *Lancet*. 2009;373(9678):1874–1882. doi:10.1016/S0140-6736(09)60658-9.
77. Stiller K. Safety issues that should be considered when mobilizing critically ill patients. *Crit Care Clin*. 2007;23(1):35–53. doi:10.1016/j.ccc.2006.11.005.
78. Morris PE, Goad A, Thompson C, Taylor K, Harry B, Passmore L, et al. Early intensive care unit mobility therapy in the treatment of acute respiratory failure. *Crit Care Med*. 2008;36(8):2238–2243. doi:10.1097/CCM.0b013e318180b90e.
79. Sommers J, Engelbert RH, Dettling-Ihnenfeldt D, Gosselink R, Spronk PE, Nollet F, van der Schaaf M. Physiotherapy in the intensive care unit: an evidence-based, expert-driven, practical statement and rehabilitation recommendations. *Clin Rehabil*. 2015;29(11):1051–1063. doi:10.1177/0269215514567156.
80. Amidei C, Sole ML, Lazurus R. Physiological responses to passive exercise in adults receiving mechanical ventilation. *Am J Crit Care*. 2013;22(4):337–348. doi:10.4037/ajcc2013469.
81. Gomez-Cabrera M-C, Domenech E, Ramirez-Sanchez M, et al. Moderate exercise is an antioxidant: upregulation of antioxidant genes by training. *Free Radic Biol Med*. 2008;44(1):126–131. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2007.08.023.
82. Gosselink R, De Jonghe B, Truijen S, et al. Physiotherapy for adult patients with critical illness: recommendations of the European Respiratory Society and European Society of Intensive Care Medicine Task Force on Physiotherapy for Critically Ill Patients. *Intensive Care Med*. 2008;34(7):1188–1199. doi:10.1007/s00134-008-1096-9.
83. Chiang L, Zhang S, Tung L, et al. Effects of physical training on functional status in patients with prolonged mechanical ventilation. *Phys Ther*. 2006;86(9):1271–1281. doi:10.2522/ptj.20050235.
84. Moraes FS, Marengo LL, Moura MDG, et al. ABCDE and ABCDEF care bundles: A systematic review of the implementation process in intensive care units. *Meta-Analysis*. 2022 Jun 24;101(25):e29499. doi:10.1097/MD.00000000000029499.

85. Duong J, Slobod D, Goldfarb M. Family-centered interventions and patient outcomes in the adult intensive care unit: A systematic review of randomized controlled trials. *J Crit Care*. 2024 Oct;83:154829. doi:10.1016/j.jcrc.2024.154829.
86. Suclupe S, Pantoja Bustillos PE, Bracchiglione J, Martinez-Zapata MJ. Effectiveness of nonpharmacological interventions to prevent adverse events in the intensive care unit: A review of systematic reviews. *Aust Crit Care*. 2023 Sep;36(5):902–914. doi:10.1016/j.aucc.2022.11.003.
87. Nassar Junior AP, Besen BAMP, Robinson CC, et al. Flexible versus restrictive visiting policies in ICUs: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med*. 2018;46(7):1175–1180. doi:10.1097/CCM.0000000000003155.
88. Jones C, Backman C, Capuzzo M, et al. Intensive care diaries reduce new onset posttraumatic stress disorder following critical illness: a randomized, controlled trial. *Crit Care*. 2010;14(6):R168. doi:10.1186/cc9331.
89. Garrouste-Orgeas M, Perire P, Gregoire C, et al. Writing in and reading ICU diaries: qualitative study of families' experience in the ICU. *PLoS ONE*. 2014;9(3):e110146. doi:10.1371/journal.pone.0110146.
90. Pun BT, Balas MC, Barnes-Daly MA, et al. Caring for critically ill patients with the ABCDEF BUNDLE: results of the ICU liberation collaborative in over 15,000 adults. *Crit Care Med*. 2019;47(1):3–14. doi:10.1097/CCM.0000000000003482.
91. Hsieh SJ, Otusanya O, Gershengorn HB, et al. Staged implementation of awakening and breathing, coordination, delirium monitoring and management, and early mobilization bundle improves patient outcomes and reduces hospital costs. *Crit Care Med*. 2019;47(7):885–893. doi:10.1097/CCM.0000000000003765.
92. Bannon L, McGaughey J, Verghis R, et al. The effectiveness of non-pharmacological interventions in reducing the incidence and duration of delirium in critically ill patients: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med*. 2019;45(1):1–12. doi:10.1007/s00134-018-5452-x.
93. Helms J, Kremer S, Merdji H, et al. Neurologic Features in Severe SARS-CoV-2 Infection. *N Engl J Med*. 2020;382(23):2268–2270. doi:10.1056/NEJMc2008597.
94. Kotfis K, Williams Roberson S, et al. COVID-19: ICU delirium management during SARS-CoV-2 pandemic. *Crit Care*. 2020;24(1):176. doi:10.1186/s13054-020-02882-x.

95. Stollings JL, Kotfis K, Chanques G, et al. Delirium in critical illness: clinical manifestations, outcomes, and management. *Intensive Care Med.* 2021 Oct;47(10):1089–1103. doi:10.1007/s00134-021-06503-1.
96. Page VJ, Ely EW, Gates S, et al. Effect of intravenous haloperidol on the duration of delirium and coma in critically ill patients (Hope-ICU): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2013;1(7):515–523. doi:10.1016/S2213-2600(13)70166-8.
97. van den Boogaard M, Slooter AJC, Bruggemann RJM, et al. Effect of haloperidol on survival among critically ill adults with a high risk of delirium: the REDUCE randomized clinical trial. *JAMA.* 2018;319(7):680–690. doi:10.1001/jama.2018.0160.
98. Prakanrattana U, Prapaitrakool S. Efficacy of risperidone for prevention of postoperative delirium in cardiac surgery. *Anaesth Intensive Care.* 2007;35(5):714–719. doi:10.1177/0310057X0703500509.
99. Su X, Meng ZT, Wu XH, et al. Dexmedetomidine for prevention of delirium in elderly patients after non-cardiac surgery: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2016;388(10054):1893–1902. doi:10.1016/S0140-6736(16)30580-3.
100. Kapur S, Zipursky RB, Remington G. Clinical and theoretical implications of 5-HT<sub>2</sub> and D<sub>2</sub> receptor occupancy of antipsychotics in schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 2000;157(4):514–520. doi:10.1176/appi.ajp.157.4.514.
101. Vieweg WV, Hasnain M, Howland RH, et al. QTc prolongation associated with second-generation antipsychotics: A review of the literature and suggestions for monitoring. *CNS Drugs.* 2005;19(2):93–112. doi:10.2165/00023210-200519020-00001.
102. Beach, S. R., Gross, A. F., Hartney, K. E., Taylor, J. B., & Rundell, J. R. (2020). Intravenous haloperidol: A systematic review of side effects and recommendations for clinical use. *General Hospital Psychiatry*, 67, 42–50.
103. Muench J, Hamer AM. Adverse effects of antipsychotic medications. *Am Fam Physician.* 2010;81(5):617–622.
104. Collet MO, Caballero J, Sonnevile R, et al. Prevalence and risk factors related to haloperidol use for delirium in adult intensive care patients: the multinational AID-ICU inception cohort study. *Intensive Care Med.* 2018;44(7):1081–1089. doi:10.1007/s00134-018-5204-y.

105. Nikoos R, et al. Antipsychotics for treating delirium in hospitalized adults: A systematic review. *Ann Intern Med.* 2019;171(7):485–495. doi:10.7326/M19-1860.
106. Devlin JW, 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(2):419–427. doi:10.1097/CCM.0b013e3181b9e302.
107. Page VJ, Casarin A, Ely EW, et al. Evaluation of early administration of simvastatin in the prevention and treatment of delirium in critically ill patients undergoing mechanical ventilation (MoDUS): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2017;5(9):727–737. doi:10.1016/S2213-2600(17)30234-5.
108. Reade MC, Eastwood GM, Bellomo R, et al. Effect of dexmedetomidine added to standard care on ventilator-free time in patients with agitated delirium: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2016;315(14):1460–1468. doi:10.1001/jama.2016.2707.
109. Simons KS, Laheij RJ, van den Boogaard M, et al. Dynamic light application therapy to reduce the incidence and duration of delirium in intensive-care patients: a randomised controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2016;4(3):194–202. doi:10.1016/S2213-2600(16)00025-4.
110. Pisani MA, Frontera JA, Araujo KLB, et al. Impact of a noise and light reduction program on delirium in an intensive care unit: a pilot study. *Crit Care Med.* 2013;41(5):1–7. doi:10.1097/CCM.0b013e31828b5d6e.
111. Rivosecchi RM, Kane-Gill SL, Svec S, et al. The implementation of a nonpharmacologic protocol to prevent intensive care delirium. *J Crit Care.* 2016;31(1):206–211. doi:10.1016/j.jcrc.2015.09.03.
112. Kotfis K, van Diem-Zaal I, Williams Roberson S, Sietnicki M, van den Boogaard M, Shehabi Y, Ely EW. The future of intensive care: delirium should no longer be an issue. *Crit Care.* 2022;26(1):200. doi:10.1186/s13054-022-04077-y