



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΚΑΙ ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ ΒΑΡΕΩΣ
ΠΑΣΧΟΝΤΑ»



ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Το Παραλήρημα στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας Παιδών

Κασίμης Αθανάσιος

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Ζακυνθινός Επαμεινώνδας, Καθηγητής Εντατικής Θεραπείας, Επιβλέπων Καθηγητής

Μακρής Δημοσθένης, Καθηγητής Εντατικής Θεραπείας, Μέλος Τριμελούς Επιτροπής

Σγάντζος Μάρκος, Αναπληρωτής Καθηγητής Ανατομίας - Ιστορίας της Ιατρικής, Μέλος Τριμελούς Επιτροπής

Λάρισα, 19/06/2023



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ

ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

«ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΚΑΙ ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ ΒΑΡΕΩΣ

ΠΑΣΧΟΝΤΑ»



Delirium in Pediatric Intensive Care Unit

Ευχαριστίες

Έχοντας ολοκληρώσει τη διπλωματική εργασία στα πλαίσια του προγράμματος μεταπτυχιακών σπουδών με τίτλο: «Διαχείριση και Αποκατάσταση Βαρέως Πάσχοντα », θα ήθελα να ευχαριστήσω:

Την τριμελή συμβουλευτική επιτροπή και ιδιαίτερα τον επιβλέποντα Καθηγητή Εντατικής Θεραπείας Κο Ζακυνθινό Επαμεινώνδα, για την καθοδήγηση, την υποστήριξη και το ενδιαφέρον, καθώς και την κάθε είδους βοήθεια που προσέφερε, ώστε να ολοκληρωθεί αυτός ο κύκλος σπουδών μου.

Επίσης, τον Κο Σπανό Μιχάλη για την άμεση επίλυση κάθε διαδικαστικού θέματος που προέκυπτε.

Τέλος, την εξαιρετη συνάδελφο και επιστήμονα Κα Κάππου Καλλιόπη για την αμέριστη συμπαράσταση και την πολύτιμη βοήθειά της, από τη αρχή ως το τέλος της διαδικασίας ολοκλήρωσης της διπλωματικής μου εργασίας.

Πίνακας περιεχομένων

Περίληψη.....	5
Abstract.....	6
Εισαγωγή.....	7
<i>Διαγνωστικά κριτήρια DSM-V για το οξύ παραλήρημα.....</i>	<i>8</i>
Επιδημιολογία.....	9
Παθοφυσιολογία.....	11
<i>Προδιαθεσικοί παράγοντες.....</i>	<i>11</i>
<i>Επιβαρυντικοί παράγοντες- Τροποποιησιμοι παράγοντες.....</i>	<i>12</i>
<i>Αναλγησία στην ΜΕΘ.....</i>	<i>16</i>
<i>Καταστολή στην ΜΕΘ.....</i>	<i>20</i>
Κλινική εικόνα.....	25
Διάγνωση.....	30
Επιπτώσεις του παραλήρηματος.....	33
<i>Στην πορεία και έκβαση των ασθενών.....</i>	<i>33</i>
<i>Στην οικονομία.....</i>	<i>34</i>
Αντιμέτωπιση.....	35
<i>Μη φαρμακευτική παρέμβαση.....</i>	<i>35</i>
<i>Φαρμακευτική παρέμβαση.....</i>	<i>36</i>
Πρόληψη.....	40
Συμπεράσματα.....	46
Βιβλιογραφία.....	47

Περίληψη

Το παραλήρημα εμφανίζεται ως οξεία εγκεφαλική δυσλειτουργία, που οφείλεται σε κάποιο συστηματικό νόσημα, σε επίδραση φαρμακευτικών παραγόντων, στο περιβάλλον νοσηλείας ή σε συνδυασμό των παραπάνω παραγόντων. Η αναγνώρισή του στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας Παιδών υποεκτιμάται λόγω τη μη σωστής κατάρτισης των επαγγελματιών υγείας, αλλά και της θέσπισης, τα τελευταία μόλις χρόνια, κλιμάκων αξιολόγησής του, με αποτέλεσμα υψηλά ποσοστά νοσηρότητας στον παιδιατρικό πληθυσμό. Η παθοφυσιολογική μελέτη αναδεικνύει διάφορους προδιαθεσικούς και επιβαρυντικούς παράγοντες, που επιδρούν στο βαρέως πάσχοντα παιδιατρικό ασθενή. Διακρίνεται σε 3 κυρίως τύπους: υπερενεργητικό, υποενεργητικό και μεικτό, με βασικότερη εκδήλωσή τους την αλλαγή συμπεριφοράς. Τα τελευταία χρόνια δημιουργήθηκαν εύχρηστες, καθολικά χρησιμοποιούμενες κλίμακες πρώιμης αξιολόγησης του παιδιατρικού παραληρήματος. Οι κλίμακες αυτές βοηθούν στη μείωση των άμεσων και των μακροπρόθεσμων επιπτώσεων στους βαρέως πάσχοντες παιδιατρικούς ασθενείς. Η αντιμετώπιση του παιδιατρικού παραληρήματος απαιτεί τη συνεργασία επαγγελματιών υγείας και οικογενειακού περιβάλλοντος του ασθενή, σε συνδυασμό με τη βελτιστοποίηση του περιβάλλοντος νοσηλείας, τη χρήση και διαχείριση κατάλληλων φαρμάκων. Η πρόληψη επιτυγχάνεται με εφαρμογή πρωτοκόλλων αναλγησίας-καταστολής, πρώιμη κινητοποίηση και διατήρηση υγιούς προτύπου ύπνου, ώστε να ελαχιστοποιηθεί ο βαθμός νοσηρότητας και οι οικονομικές επιπτώσεις από την παράταση της νοσηλείας, λόγω εμφάνισης παραληρήματος.

Λέξεις κλειδιά: παιδιατρικός ασθενής, εντατική φροντίδα, παραλήρημα, μονάδα εντατικής θεραπείας

Abstract

Delirium occurs as an acute brain dysfunction, due to a systemic disease, treatment of drug factors, hospitalization or a combination of the above factors. Its recognition in the Pediatric Intensive Care Unit is underestimated due to the improper training of health professionals, but also the establishment in the last few years, of its assessment scales, resulting in high morbidity rates in the pediatric population. The pathophysiological study highlights various predisposing and aggravating factors affecting the critically ill pediatric patient. It is divided into 3 main types: hyperactive, hypoactive and mixed, with the most basic manifestation being a change in behavior. In recent years, have been developed easy-to-use, universally used early assessment scales for pediatric delirium. These scales help reduce immediate and long-term effects in critically ill pediatric patients. The treatment of pediatric delirium requires the cooperation of health professionals and the patient's family, combined with the optimization of the environment and the use and management of appropriate drugs. Prevention is achieved by implementing analgesia-sedation protocols, early mobilization, and maintaining a healthy sleep pattern, in order to minimize the degree of morbidity and the economic impact of prolonged hospitalization due to the onset of delirium.

Key words: pediatric patient, intensive care, delirium, intensive care unit

Εισαγωγή

Παραλήρημα: από το **παρά & ληρώ** = λέω ασυναρτησίες. Ο διεθνής όρος που χρησιμοποιείται ευρέως είναι το **delirium** (ντελίριο). Αποτελεί την πιο συχνή και ταυτόχρονα θεαματική έκφραση των οργανικών ψυχοσυνδρόμων. Εκδηλώνεται ως οξεία σφαιρική εγκεφαλική δυσλειτουργία. Συναντάται πολύ συχνά στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας Παίδων (ΜΕΘΠ) και ενώ ως οντότητα τις περισσότερες φορές είναι αναστρέψιμη, έχει συσχετιστεί με αυξημένη νοσηρότητα, αλλά και θνητότητα.

Σύμφωνα με το Διαγνωστικό και Στατιστικό Εγχειρίδιο Ψυχικών Διαταραχών, πρόκειται για διαταραχή της προσοχής και της αντίληψης του νοσηλευόμενου ασθενούς, που συνοδεύεται από έκπτωση των βασικών γνωστικών λειτουργιών, ενώ παρουσιάζει διακυμάνσεις με υφέσεις και εξάρσεις κατά τη διάρκεια της ημέρας. (βλέπε πίνακα I)

Αξίζει να αναφερθούν εν συντομία, κάποιοι βασικοί όροι όπως η συνείδηση και η διαβάθμιση των συνειδησιακών λειτουργιών, ώστε να γίνουν καλύτερα αντιληπτά όσα θα αναφερθούν σχετικά με το παραλήρημα.

Ως **συνείδηση** ορίζεται η κατάσταση κατά την οποία κάποιος έχει **αντίληψη** του εαυτού του και του περιβάλλοντος. Για να διατηρείται η **αντιληπτικότητα** χρειάζεται να είναι ακέραιη η επικοινωνία μεταξύ του φλοιού και των υποφλοιϊκών κέντρων, ώστε το άτομο να επεξεργάζεται τα διάφορα μηνύματα που προσλαμβάνει και να διατηρεί τον εγκεφαλικό φλοιό σε εγρήγορση μέσω του δικτυωτού σχηματισμού. Οι διάφορες διαβαθμίσεις διαταραχής της αντιληπτικότητας του ατόμου, περιγράφονται με πληθώρα ορισμών (ζάλη, βυθιότητα, σύγχυση, κάρωση, stupor, λήθαργος, προκόμα, κόμα) για τους οποίους όμως δεν υπάρχουν ακριβή κριτήρια που να καθορίζουν τη βαρύτητα της διαταραχής συνείδησης.

Το παραλήρημα ως οντότητα αποτελεί οξεία εκδήλωση οργανικού ψυχοσυνδρόμου, που χαρακτηρίζεται από νευροψυχιατρική σημειολογία και οφείλεται σε κάποια νόσο, σε επίδραση ουσιών, στο περιβάλλον νοσηλείας ή συνηθέστερα σε συνδυασμό των παραπάνω παραγόντων. Λόγω της συμβολής του στη νοσηρότητα και τη θνητότητα των νοσηλευόμενων παιδιατρικών ασθενών, υποστηρίζεται ισχυρά η θέσπιση συγκεκριμένων κατευθυντήριων οδηγιών για την έγκαιρη διάγνωση και αντιμετώπισή του, αλλά κυρίως την πρόληψή του στις παιδιατρικές ΜΕΘ.

Διαγνωστικά κριτήρια DSM-V για το οξύ παραλήρημα

A. Διαταραχή της προσοχής (δηλαδή, διαταραχή προσανατολισμού, συγκέντρωσης, διατήρησης και μετατόπισης της προσοχής) και επίγνωσης (ελαττωμένος προσανατολισμός στο περιβάλλον).

B. Η διαταραχή αναπτύσσεται σε σύντομο χρονικό διάστημα (συνήθως ώρες έως μερικές ημέρες), αντιπροσωπεύει μια μεταβολή από την αρχική προσοχή και επίγνωση και τείνει να παρουσιάζει διακυμάνσεις στη βαρύτητα της κατά τη διάρκεια της ημέρας.

Γ. Μία επιπλέον διαταραχή στη γνωστική λειτουργία (π.χ. έλλειμμα μνήμης, αποπροσανατολισμός, γλώσσα, οπτικοχωρική ικανότητα ή αντίληψη).

Δ. Οι διαταραχές των κριτηρίων Α και Γ δεν εξηγούνται από άλλη προϋπάρχουσα, εγκατεστημένη ή εξελισσόμενη νευρογνωστική διαταραχή και δεν συμβαίνουν στο πλαίσιο σοβαρής διαταραχής του επιπέδου συνείδησης, όπως το κώμα.

Ε. Υπάρχουν στοιχεία από το ιστορικό, τη φυσική εξέταση ή τα εργαστηριακά ευρήματα ότι η διαταραχή είναι άμεση φυσιολογική συνέπεια άλλης ιατρικής κατάστασης, υπερδοσολογίας φαρμάκου ή συνδρόμου στέρησης (δηλαδή λόγω κατάχρησης φαρμάκου ή φαρμακευτικής αγωγής) ή έκθεσης σε τοξίνη, ή τέλος οφείλεται σε παραπάνω από μία αιτίες.

Επιδημιολογία

Τα επιδημιολογικά δεδομένα που υπάρχουν σχετικά με την επίπτωση του οξέως παραληρήματος στους παιδιατρικούς ασθενείς υπολείπονται συγκριτικά με αυτά που αφορούν τον ενήλικο πληθυσμό. Η σχετική αυτή ανεπάρκεια αποδίδεται στη μειωμένη επαγρύπνηση των θεραπόντων και κυρίως στην έλλειψη επικυρωμένων εργαλείων ελέγχου. Παρόλα αυτά, κυρίως την τελευταία δεκαετία, μια πληθώρα μελετών έχει διεξαχθεί, ερευνώντας το θέμα και καταδεικνύοντας έτσι τη συχνότητα εμφάνισής του στις παιδιατρικές ΜΕΘ. Το παραλήρημα είναι πιο συχνό στους βαρέως πάσχοντες ασθενείς, που συνήθως νοσηλεύονται σε μονάδες εντατικής θεραπείας. Ωστόσο, δε διαγιγνώσκεται παραλήρημα σε κάθε βαρέως πάσχοντα ασθενή στην παιδιατρική μονάδα εντατικής θεραπείας. Οι εκτιμήσεις για τον επιπολασμό του παιδικού παραληρήματος κυμαίνονται από 15% έως 65%. (1) Ο επιπολασμός μεταξύ των παιδιών με μηχανικό αερισμό (MV) ήταν ιδιαίτερα υψηλός. (2) Σε μια πρόσφατη πολυκεντρική, πολυεθνική μελέτη με περισσότερα από 800 άτομα, το 25% εκδήλωσε παραλήρημα, το 13% ήταν σε κώμα και το 62% ήταν χωρίς παραλήρημα και κώμα. (3) Στο γενικό πληθυσμό της ΜΕΘ, τα ποσοστά παραληρήματος ήταν μεταξύ 15% και 33%, (4) ενώ υψηλότερη εμφάνιση αναφέρθηκε σε χειρουργικούς ασθενείς 49–65% (1). Ωστόσο, αναφέρεται και μια διεθνής μελέτη επιπολασμού με μεγάλο δείγμα ασθενών (n=994), στην οποία οι μετεγχειρητικοί ασθενείς είχαν λιγότερες πιθανότητες να εκδηλώσουν παραλήρημα σε σύγκριση με τους μη χειρουργικούς ασθενείς. (5) Όσον αφορά τον χρόνο εμφάνισης του παραληρήματος κατά την διάρκεια νοσηλείας φαίνεται να μην υπάρχουν αρκετά επιδημιολογικά δεδομένα. Υπάρχουν μελέτες που αναφέρουν εμφάνιση παραληρήματος μέσα στις πρώτες τρεις ημέρες νοσηλείας των ασθενών. Ωστόσο φαίνεται ότι τα παιδιά που εκδηλώνουν παραλήρημα, νοσηλεύονται περισσότερο καιρό στις παιδιατρικές ΜΕΘ. (5) Ο Slooff και οι συνεργάτες του δίνουν ένα μέσο χρόνο διάγνωσης του παραληρήματος τις 7 ημέρες νοσηλείας, σε δείγμα 13 παιδιατρικών ασθενών. (6) Τα υψηλότερα ποσοστά παραληρήματος συναντώνται σε ασθενείς με λοιμώξεις ή άλλες φλεγμονώδεις διαταραχές. Το παραλήρημα συνήθως διαγιγνώσκεται εντός των πρώτων ημερών από την εισαγωγή στη μονάδα. Η συχνότητα του παραληρήματος ποικίλλει μεταξύ των διαφόρων μελετών, ιδίως όταν αυτές αφορούν συγκεκριμένους πληθυσμούς ασθενών, όπως μετεγχειρητικούς ασθενείς ή ασθενείς σε καρδιοχειρουργικές μονάδες. Πιο συγκεκριμένα έχει αναφερθεί ότι κυμαίνεται από 4% έως 29%, με μια πρόσφατη πολυκεντρική μελέτη να αναφέρει συνολικό επιπολασμό 25%. Σε παιδιά ηλικίας κάτω των 5 ετών τα ποσοστά είναι υψηλότερα, έως 56% για παιδιά ηλικίας κάτω των 2 ετών και περίπου 35% για παιδιά ηλικίας 2 έως 5 ετών. Οι πιο συχνές παθήσεις σε αυτούς τους ασθενείς

φαίνεται να είναι οι λοιμώξεις του αναπνευστικού και οι συγγενείς καρδιοπάθειες (πιθανά λόγω της υποξίας του εγκεφάλου). Ιδιαίτερο ενδιαφέρον έχει μια μεγάλη πολυκεντρική μελέτη παρατήρησης, που συμπεριέλαβε 25 διαφορετικές ΜΕΘ Παιδών, στις οποίες εξετάστηκαν τα νοσηλευόμενα παιδιά για ντελίριο σε δύο διαφορετικά στιγμιότυπα. Το αρχικό ποσοστό ήταν περίπου 25%, ενώ αυτό αυξήθηκε στο 38% σε παιδιά που νοσηλεύονταν στη μονάδα για περισσότερες από 5 ημέρες.(7) Το ποσοστό αυτό είναι υψηλότερο σε καρδιοχειρουργικές μονάδες (49-57%) και σε παιδιατρικές μονάδες εντατικής θεραπείας μετεγχειρητικών περιστατικών (65%). Τέλος, εάν και το υποενεργητικό παραλήρημα διαγιγνώσκεται πολύ πιο δύσκολα, αντιπροσωπεύει έως και το 64% των περιπτώσεων παιδιατρικού ντελίου.(8)

Τα παιδιά με παραλήρημα βρίσκονται σε κίνδυνο για επιπλέον νοσηρότητα. Πιο συγκεκριμένα έχει βρεθεί ότι είναι πιο δύσκολο να απογαλακτιστούν από τον επεμβατικό μηχανικό αερισμό, με αποτέλεσμα να παραμένουν για μεγαλύτερο διάστημα νοσηλείας στην εντατική. Το παιδιατρικό παραλήρημα έχει επίσης σημαντικό αντίκτυπο στο κόστος της περίθαλψης και της χρήσης των πόρων. Τα νοσοκομειακά έξοδα που σχετίζονται με το παιδιατρικό παραλήρημα στις Ηνωμένες Πολιτείες μπορεί να ξεπεράσουν τα 500 εκατομμύρια δολάρια ετησίως. Μια μέρα παραληρήματος στην εντατική κοστίζει 23% περισσότερο από μια μέρα χωρίς παραλήρημα. Ως εκ τούτου απαιτείται αυξημένη ευαισθητοποίηση και επαγρύπνηση, καθώς το παιδιατρικό παραλήρημα μπορεί να αποτελέσει μέσο για τον εντοπισμό ασθενών που βρίσκονται σε κίνδυνο για χειρότερη έκβαση.(4,9)

Παθοφυσιολογία

Η παθοφυσιολογία του παραληρήματος δεν είναι πλήρως κατανοητή. Αρκετές θεωρίες έχουν διατυπωθεί για να εξηγήσουν αυτή τη διαταραχή. Θεωρείται ότι είναι αποτέλεσμα πολλαπλών παραγόντων που έχουν συνδυαστική δράση. Οι παράγοντες αυτοί μπορούν να ταξινομηθούν αδρά σε δύο κατηγορίες: α) στους προδιαθεσικούς παράγοντες (ηλικία, υποκείμενη νόσος, γενετικό υπόβαθρο ασθενούς), οι οποίοι αφορούν τον ασθενή και δεν μπορούν να μεταβληθούν και β) στους επιβαρυντικούς παράγοντες (νόσος, έκθεση σε κατασταλτικά, παρενέργειες φαρμακευτικής αγωγής, καθώς και το ίδιο το περιβάλλον της μονάδας), οι οποίοι μπορούν να τροποποιηθούν. (9)

Προδιαθεσικοί παράγοντες

Ηλικία

Τα παιδιά προσχολικής ηλικίας (<5 ετών) διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο να αναπτύξουν παραλήρημα. Σε ένα δείγμα 99 βαρέως πασχόντων παιδιών, τα παιδιά ηλικίας 2 έως 5 ετών είχαν μεγαλύτερες πιθανότητες εμφάνισης παραληρήματος, σε σύγκριση με τα μικρότερα (<2 ετών) ή μεγαλύτερα (>13 ετών) παιδιά. (10) Άλλοι ερευνητές αναφέρουν τις ηλικίες μικρότερες των 2 ετών ως ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου. (1,5)

Μετεγχειρητικά, τα μικρά παιδιά εμφανίζουν ιδιαίτερα υψηλό ποσοστό παραληρήματος. Σύμφωνα με τον Meyburg και τους συνεργάτες του, ένα αρκετά υψηλό ποσοστό της τάξεως του 86%, σε δείγμα 93 βρεφών κάτω του ενός έτους, εμφάνισαν παραλήρημα μετεγχειρητικά. Οπότε η ηλικία μικρότερη του ενός έτους αναγνωρίστηκε ως ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου. (1) Σε συμφωνία με αυτή την μελέτη, ο Alvarez και οι συνεργάτες του παρατήρησαν ότι σε ένα δείγμα 99 παιδιών που ανάρρωναν μετά από καρδιοχειρουργική επέμβαση, ο κάθε επιπλέον μήνας ηλικίας μείωνε τις πιθανότητες για παραλήρημα κατά 65%. Σε μια άλλη ομάδα 194 παιδιών που εισήχθησαν στη ΜΕΘ επίσης μετά από καρδιοχειρουργική επέμβαση, το 55% (n=53) των παιδιών που εκδήλωσαν παραλήρημα ήταν ηλικίας 2 ετών ή και μικρότερα. (11)

Νευροαναπτυξιακή διαταραχή

Τα παιδιά με υποκείμενη νευροαναπτυξιακή διαταραχή, λόγω την αυξημένης ευαλωτότητας του εγκεφάλου τους, έχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ντελίριου. Ως νευροαναπτυξιακή διαταραχή ορίζεται σύμφωνα με τους ερευνητές η σοβαρή, προϋπάρχουσα διαταραχή στην επικοινωνία του παιδιού με τον φροντιστή του πριν από τη νοσηλεία του, ή και η σοβαρή

νευρολογική αναπηρία, με αποτέλεσμα την εξάρτηση του παιδιού από τους άλλους.(5) Με τη χρήση της κλίμακας CAPD (Cornell Assessment of Pediatric Delirium) ή της ψυχιατρικής αξιολόγησης, η νευροαναπτυξιακή διαταραχή αναγνωρίζεται ως ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για παραλήρημα σε πολλαπλές μελέτες που αφορούν παιδιατρικά δείγματα. (5,11,12)

Βαρύτητα νόσου

Ως μεγάλη βαρύτητα νόσου, ορίζεται η πιθανότητα θνησιμότητας ενός παιδιού κατά την εισαγωγή και θεωρείται ως ένας ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για εκδήλωση παραληρήματος. (5) Παράγοντες μεγάλης βαρύτητας νόσου, με επιπλέον κίνδυνο για εμφάνιση παραληρήματος, θεωρούνται η λοίμωξη και η επιβάρυνση του καρδιαγγειακού (σημαντική ταχυκαρδία). (12) Επιπλέον ορισμένες παθήσεις χαρακτηρίζονται ως ανεξάρτητοι παράγοντες κινδύνου για παραλήρημα, συμπεριλαμβανομένης της κυανωτικής καρδιοπάθειας και της ηπατικής ανεπάρκειας. (11,12)

Επιβαρυντικοί παράγοντες - Τροποποιήσιμοι παράγοντες

Με την πρόσφατη έκρηξη στην έρευνα για το παραλήρημα στις παιδιατρικές ΜΕΘ, έχουν εντοπιστεί αρκετοί δυνητικά τροποποιήσιμοι παράγοντες κινδύνου για εκδήλωση παραληρήματος. Οι τροποποιήσιμοι παράγοντες κινδύνου είναι κλινικές μεταβλητές, που σχετίζονται με την κρίσιμη νόσο και την παιδιατρική εντατική φροντίδα.

Βενζοδιαζεπίνες

Ο πιο σημαντικός από τους επιβαρυντικούς παράγοντες είναι ότι η χρήση καταστολής με βάση τις βενζοδιαζεπίνες έχει συνδεθεί στενά με το παραλήρημα σε βαρέως πάσχοντα παιδιά. Οι βενζοδιαζεπίνες όμως αποτελούν φάρμακο πρώτης γραμμής καταστολής στις παιδιατρικές ΜΕΘ. Σε μια ομάδα μικρών παιδιών σε κρίσιμη κατάσταση (n=300), εκείνα με έκθεση σε βενζοδιαζεπίνες 1,00mg/kg ανά 24ωρο, σε σύγκριση με εκείνα που δεν είχαν εκτεθεί σε βενζοδιαζεπίνες, είχαν σχεδόν τριπλάσιες πιθανότητες να αναπτύξουν παραλήρημα την επόμενη ημέρα. (13) Σε μια προοπτική μελέτη παρατήρησης που περιέλαβε 1547 παιδιά, οι ασθενείς που εκτέθηκαν σε βενζοδιαζεπίνες είχαν πενταπλάσιο κίνδυνο εμφάνισης παραληρήματος. Επειδή η σχέση μεταξύ της χρήσης οπιούχων, της χρήσης ηρεμιστικών όπως οι βενζοδιαζεπίνες, ο μηχανικός αερισμός και το παραλήρημα δημιουργεί ένα περίπλοκο σύμπλεγμα πιθανών αιτιολογικών παραγόντων, χρειάστηκε μια συστηματική, διαχρονική μελέτη για να αποδειχθεί η αιτιώδης επίδραση των βενζοδιαζεπινών στο παραλήρημα. (5) Αυτό επιτεύχθηκε σε μια μεταγενέστερη μελέτη, η οποία συναξιολόγησε τις υπόλοιπες μεταβλητές. Σε αυτή τη μελέτη, οι βενζοδιαζεπίνες συσχετίστηκαν ισχυρά με το

παραλήρημα, με μια σχέση δόσης-απόκρισης. (14) Τα ψυχοτρόπα φάρμακα ταυτοποιήθηκαν επίσης ως ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για παραλήρημα.(12)

Άλλα φάρμακα

Αρκετές άλλες κατηγορίες φαρμάκων συσχετίστηκαν με κίνδυνο παραληρήματος. Τα αντιχολινεργικά φάρμακα συνδέθηκαν ανεξάρτητα με το παραλήρημα. (5) Σε μια αναδρομική κοόρτη 88 παιδιατρικών ασθενών σε ΜΕΘ με παρατεταμένη διάρκεια νοσηλείας (δηλαδή, νοσηλεία άνω των 15 ημερών), η Madden και οι συνεργάτες της βρήκαν υψηλό βαθμό έκθεσης των ασθενών σε αντιχολινεργικά φάρμακα. Χρησιμοποιώντας μια κλίμακα προσδιορισμού της έκθεσης σε φάρμακα με χολινεργική δράση, φάνηκε ότι τα φάρμακα που συσχετίστηκαν συχνότερα με υψηλή βαθμολογία στην κλίμακα αντιχολινεργικών φαρμάκων ήταν τα χαμηλής ισχύος αντιχολινεργικά φάρμακα όπως η μορφίνη, η μιδαζολάμη, η βανκομυκίνη, τα στεροειδή και η φουροσεμίδη. Αν και αυτά τα φάρμακα έχουν χαμηλή πιθανότητα ανεπιθύμητων ενεργειών σε σύγκριση με άλλα αντιχολινεργικά, λόγω της χαμηλής ισχύς τους ως αντιχολινεργικά, η παρατεταμένη έκθεση σε αυτά ενέχει κίνδυνο για τα βαρέως άρρωστα παιδιά.(15)

Όσον αφορά τα οποιοειδή οι διάφορες μελέτες καταλήγουν σε αντικρουόμενα ευρήματα σχετικά με τη σχέση μεταξύ αυτών και του παιδιατρικού παραληρήματος. Σε ένα μεγάλο δείγμα βαρέως πασχόντων παιδιών (n=994), η έκθεση των ασθενών σε οποιοειδή συσχετίστηκε ανεξάρτητα με αυξημένο κίνδυνο. (5) Ωστόσο, σε μια άλλη αναδρομική μελέτη 580 εισαγωγών σε παιδιατρική μονάδα εντατικής νοσηλείας, ο Mody και οι συνεργάτες του, διαπίστωσαν ότι η εικόνα του ασθενούς την προηγούμενη ημέρα της έκθεσης σε οποιοειδή δε διέφερε στατιστικά σημαντικά από την επόμενη ημέρα της έκθεσης, όσον αφορά την εκδήλωση παραληρήματος.(14) Τέλος, οι Traube, Silver, Reeder και οι συνεργάτες τους, στην μεγάλη πολυκεντρική μελέτη που διεξήγαγαν προσθέτουν τα αντιεπιληπτικά και τα αγγειοσυσπαστικά φάρμακα ως πρόσθετες κατηγορίες σκευασμάτων που σχετίζονται σημαντικά με το παραλήρημα. (5)

Ακινητοποίηση

Η ακινητοποίηση και η χρήση φυσικών περιορισμών αντιπροσωπεύουν έναν άλλο δυνητικά τροποποιήσιμο παράγοντα κινδύνου για εκδήλωση παιδιατρικού ντελίριου. Μια διεθνής μελέτη σημειακού επιπολασμού έδειξε ότι η πιθανότητα εμφάνισης παραληρήματος ήταν έως και τέσσερις φορές υψηλότερη σε ακινητοποιημένους ασθενείς. Εύρημα που συμφωνεί με τα δεδομένα σε ενήλικες. Ο περιορισμός της φυσικής δραστηριότητας έχει αναγνωριστεί ως ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για την εκδήλωση παιδιατρικού παραληρήματος. (5) Σε ένα δείγμα 994 βαρέως πασχόντων παιδιών, εκείνα που ήταν σωματικά περιορισμένα είχαν

έως και 4 φορές περισσότερες πιθανότητες εκδήλωσης παραληρήματος, σε σύγκριση με εκείνα που δεν ήταν καθηλωμένα. (5)

Μεταγγίσεις

Ένα άλλο ενδιαφέρον, πρόσφατο εύρημα ήταν η συσχέτιση μεταξύ μεταγγίσεων ερυθρών αιμοσφαιρίων (RBC) και ανάπτυξης παραληρήματος. Σε μια μεγάλη μελέτη κοόρτης βαρέως πασχόντων παιδιών (n=1.547), τα παιδιά στα οποία μεταγγίστηκαν ερυθρά αιμοσφαίρια είχαν περισσότερες από διπλάσιες πιθανότητες να εμφανίσουν παραλήρημα κατά την εισαγωγή τους σε σύγκριση με παιδιά που δεν είχαν λάβει ποτέ μετάγγιση, μετά τον έλεγχο και τη συναξιολόγηση άλλων γνωστών προγνωστικών παραγόντων ανάπτυξης παραληρήματος. Προσδιορίστηκε μια σχέση δόσης-απόκρισης, έτσι ώστε για κάθε επιπλέον μετάγγιση 10 mL/kg συμπυκνωμένων ερυθρών αιμοσφαιρίων, φάνηκε να αυξάνονται οι πιθανότητες για εκδήλωση παραληρήματος του παιδιού κατά 90%. Αξίζει να αναφερθεί ότι δεν παρατηρήθηκε συσχέτιση μεταξύ του επιπέδου αιμοσφαιρίνης πριν από τη μετάγγιση και του παραληρήματος, υποδηλώνοντας ότι η αναιμία δεν ήταν ο μηχανισμός που αύξανε τον κίνδυνο παραληρήματος. (16)

Μηχανικός αερισμός.

Πολλοί ερευνητές διαπιστώνουν πως ο μηχανικός αερισμός αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για εκδήλωση παραληρήματος. Ο Alvarez και οι συνεργάτες του διαπίστωσαν ότι ο μηχανικός αερισμός αύξησε τις πιθανότητες για παραλήρημα κατά 400% σε ένα δείγμα παιδιών που ανάρρωναν μετά από καρδιοχειρουργική επέμβαση (n=99). (17)

Θρέψη.

Σε μια ομάδα 194 παιδιών που ανάρρωναν μετά από καρδιοχειρουργική επέμβαση στη μονάδα εντατικής νοσηλείας παιδιών, τα χαμηλά επίπεδα λευκοματίνης συσχετίστηκαν σημαντικά με το παραλήρημα. Παιδιά με αρχικά επίπεδα λευκοματίνης μεγαλύτερα από 3,00 mg/dl είχαν χαμηλότερες πιθανότητες να εμφανίσουν παραλήρημα σε σύγκριση με παιδιά με επίπεδα κάτω των 3,00 mg/dl. (11) Ο μηχανισμός πίσω από αυτή την συσχέτιση δεν είναι πλήρως κατανοητός.

Στο σύνολό τους όλοι οι προαναφερθέντες παράγοντες φαίνεται να οδηγούν σε διαταραχή της εγκεφαλικής λειτουργίας. Η ανάλογη διαταραχή στα επίπεδα των νευροδιαβιβαστών (ντοπαμίνη, ακετυλοχολίνη, γ-αμινοβουτυρικό οξύ) οδηγεί στην εκδήλωση διαφορετικής κλινικής εικόνας παραληρήματος. Πιο συγκεκριμένα, η ντοπαμίνη έχει διεγερτικά

αποτελέσματα, ενώ η ακετυλοχολίνη και το GABA δρουν ανασταλτικά. Επομένως στο υπερενεργητικό παραλήρημα θεωρείται ότι υπάρχει μειωμένη δραστηριότητα ακετυλοχολίνης/GABA ή υπερβολική ντοπαμινεργική δραστηριότητα. Ως εκ τούτου οι ασθενείς παρουσιάζουν διέγερση και έντονη ανησυχία. Αντίθετα, στο υποενεργητικό παραλήρημα περιγράφεται βραδυκίνησια, απόσυρση, πιθανώς λόγω ανεπαρκούς δραστηριότητας ντοπαμίνης ή υπερβολικής δραστηριότητας ακετυλοχολίνης ή GABA. (9,18)

Τρεις υποθέσεις έχουν αναφερθεί σε μια προσπάθεια περιγραφής του μηχανισμού που ενεργοποιείται για την εκδήλωση παραληρήματος στην παιδιατρική μονάδα εντατικής νοσηλείας.

A. Η νευροφλεγμονώδης υπόθεση: Αποτελεί την πρώτη θεωρία που προτάθηκε για την ερμηνεία του ντελίριου. Σύμφωνα με αυτή, η οξεία συστηματική φλεγμονή (από τραύμα, χειρουργική επέμβαση ή λοίμωξη) προκαλεί ενεργοποίηση προφλεγμονωδών ουσιών στον εγκέφαλο, με αποτέλεσμα μεταβολή της διαπερατότητας του αιματοεγκεφαλικού φραγμού. Η ενεργοποίηση των κυτοκινών και η δημιουργία δραστικών μορφών οξυγόνου (ROS), μονοξειδίου του αζώτου (NO) και άλλων φλεγμονωδών μεσολαβητών, προκαλούν νευροτοξικές επιδράσεις στη μικρογλοία, τα αστροκύτταρα και τους νευρώνες του εγκεφάλου.

B. Η υπόθεση του οξειδωτικού στρες: Σύμφωνα με αυτή, το παραλήρημα είναι αποτέλεσμα διαταραχής του μεταβολισμού του εγκεφαλικού ιστού, λόγω ιστικής υποξίας ή υποοξυγονίας. Έτσι, δημιουργούνται ελεύθερες ρίζες οξυγόνου, που προκαλούν εγκεφαλική βλάβη. Πολλαπλές μελέτες έχουν δείξει ισχυρή συσχέτιση μεταξύ υποξίας και παραληρήματος τόσο σε ενήλικες όσο και σε παιδιά.

Γ. Η υπόθεση της νευροδιαβίβασης: Η υπόθεση των νευροδιαβιβαστών τέθηκε, αφού παρατηρήθηκε παραλήρημα με τη χρήση φαρμάκων που μεταβάλλουν τη λειτουργικότητα και την παραγωγή των νευροδιαβιβαστών. Ειδικότερα, η χρήση αντιχολινεργικών φαρμάκων έχει συνδεθεί στενά με το παραλήρημα, ιδιαιτέρως στο γηριατρικό πληθυσμό, λόγω της σχετιζόμενης με την ηλικία μειωμένης παραγωγής ακετυλοχολίνης. Πολλαπλές μελέτες καταδεικνύουν υπερβολική ντοπαμινεργική δραστηριότητα σε διάφορα μοντέλα εγκεφαλοπάθειας, αλλά και παραληρήματος. Εκτός από την ακετυλοχολίνη και τη ντοπαμίνη, άλλες μεταβολές νευροδιαβιβαστών που έχουν εμπλακεί στην ανάπτυξη παραληρήματος περιλαμβάνουν τη μειωμένη μελατονίνη, την περίσσεια νορεπινεφρίνης και γλουταμικού και μεταβολές στα επίπεδα της σεροτονίνης, της ισταμίνης και του GABA, όπως προαναφέρθηκε.(9,18)

Αναλγησία στην ΜΕΘ

Τα αίτια του πόνου σε βαρέως πάσχοντα παιδιά είναι τόσο ποικίλα όσο και οι διαγνώσεις εισαγωγής τους. Ο πόνος που σχετίζεται με τη νόσο μπορεί να προέρχεται από τραυματισμούς, χειρουργικό πόνο και επιπλοκές/συνέπειες πολλών ιατρικών ασθενειών. Επιπλέον πηγές πόνου αφορούν σε διάφορες διαδικασίες που εκτελούνται συνήθως με διαγνωστικές και θεραπευτικές ενδείξεις, σε πόνο ή ενόχληση που σχετίζεται με τη τοποθέτηση κάποιας συσκευής ή στο πλαίσιο χορήγησης της αγωγής (κεντρικές και περιφερικές γραμμές, παροχετεύσεις, ενδοτραχειακός σωλήνας και άλλα), καθώς και στον πόνο που σχετίζεται με τη φροντίδα του ασθενούς, συμπεριλαμβανομένης της αλλαγής θέσεων του ασθενούς, της δημιουργίας, περιποίησης ελκών κατάκλισης, αλλά και της απλής αναρρόφησης από τον ενδοτραχειακό σωλήνα. Κατά συνέπεια, η ανάγκη για αναλγησία είναι σχεδόν πανταχού παρούσα και καθιστά αναγκαία την ανάπτυξη ενός αναλγητικού σχήματος, με βάση κάποιο πρωτόκολλο, για κάθε ασθενή που εισάγεται στην παιδιατρική μονάδα εντατικής θεραπείας. Η ετερογένεια και ο μεγάλος αριθμός αιτιολογιών για τον οξύ και το χρόνια πόνο μπορεί να αποκλείει τους ολοκληρωμένους αλγόριθμους για τη φροντίδα, θέτοντας μοναδικές προκλήσεις διαχείρισης σε βαρέως πάσχοντα παιδιά. Ο πόνος που βιώνουν αυτά τα παιδιά μπορεί επίσης, να είναι τόσο μη αναγνωρίσιμος όσο και σε άλλα τμήματα νοσηλείας του νοσοκομείου.

Η ένταση και η αντίληψη του πόνου δεν είναι σταθερές μεταβλητές. Επομένως, η χορήγηση οπιοειδών σε συνεχή έγχυση, μπορεί να οδηγήσει σε περιόδους υπερβολικής καταστολής, καθώς και σε περιόδους ανεπαρκούς αναλγησίας. Η συνδυαστική αναλγησία που συμπεριλαμβάνει μη οπιοειδή αναλγητικά είναι μια σημαντική στρατηγική που έχει θέση στην αναλγησία των βαρέως πασχόντων παιδιών. Ομοίως, η ετερογένεια και η οντογένεση που σχετίζονται με τη φαρμακοδυναμική στα παιδιά απαιτούν ειδική για την ηλικία εξέταση σχετικά με την επιλογή και τη δοσολογία του φαρμάκου. Η βελτιστοποίηση της αναλγησίας για τα παιδιά που εισάγονται στη ΜΕΘ Παίδων απαιτεί καλή γνώση της φαρμακολογίας, ενσωματωμένη στους κατάλληλους αλγόριθμους φροντίδας ασθενών. Εκτός από το ότι θεωρείται παρηγορητική και βοηθά στη διευκόλυνση των παρεμβάσεων κατά τη φροντίδα των ασθενών, η ανάγκη για παροχή κατάλληλης και επαρκούς αναλγησίας υπογραμμίζεται από την ύπαρξη ποικίλων ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με την ανεπαρκή θεραπεία του πόνου, η οποία μπορεί να περιλαμβάνει αυξημένη κατανάλωση οξυγόνου από το μυοκάρδιο, αναποτελεσματική κινητοποίηση του ασθενούς με σχετικά αλλοιωμένη κάθαρση των πνευμόνων που οδηγεί σε ατελεκτασία ή/και δευτερογενείς πνευμονίες.

Υπάρχουν ασθενείς σε μηχανικό αερισμό που δε χρειάζονται καταστολή ως θεραπεία πρώτης γραμμής και οφελούνται από μεμονωμένη χορήγηση αναλγησίας. Επιπλέον οι ασθενείς σε εγρήγορση μπορούν να περιγράψουν καλύτερα τον πόνο τους, κάτι που οδηγεί σε

καλύτερο έλεγχό του. Το να είναι λιγότερο ναρκωμένος διευκολύνει επίσης τη συμμετοχή στην πρώιμη κινητοποίηση. Γίνεται όλο και περισσότερο κατανοητό ότι πρέπει να επιτυγχάνεται επαρκής αναλγησία πριν από την προσπάθεια τιτλοποίησης της καταστολής σε ένα βαρέως πάσχον παιδί. Κατά συνέπεια, η αυξανόμενη καταστολή στο πλαίσιο του συνεχιζόμενου πόνου αντιπροσωπεύει την αποτυχία αναγνώρισης μιας βασικής πηγής διέγερσης του ασθενούς και συμβάλλει σε προφανείς «αποτυχίες» καταστολής. Οι επώδυνες διαδικασίες είναι συχνές στην παιδιατρική μονάδα εντατικής νοσηλείας, με μια πρόσφατη μελέτη να βρίσκει κατά μέσο όρο 11 επώδυνες και αγχωτικές διαδικασίες ανά ασθενή την ημέρα. Επιπλέον, υπάρχει μια συνεχής και όλο αυξανόμενη αναγνώριση ότι οι συνήθεις πρακτικές φροντίδας σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς, όπως η αναρρόφηση του ενδοτραχειακού σωλήνα, η επανατοποθέτηση και η κινητοποίηση, είναι σημαντικές πηγές πόνου, παρά απλής διέγερσης.(9,14,19)

Η έκφραση του πόνου αλλάζει σε όλα τα ηλικιακά και αναπτυξιακά φάσματα. Ως εκ τούτου, έχουν αναπτυχθεί και επικυρωθεί διαφορετικά εργαλεία για χρήση σε συγκεκριμένες ηλικιακές ομάδες και για συγκεκριμένους τύπους πόνου σε βαρέως πάσχοντα βρέφη και παιδιά. Οι φροντιστές πρέπει να χρησιμοποιήσουν την κλινική τους οξυδέρκεια για να επιλέξουν το κατάλληλο εργαλείο αξιολόγησης για κάθε ασθενή, με βάση τις λεκτικές και γνωστικές ικανότητες του παιδιού, την κλινική κατάσταση και την εξέταση του ισχύοντος πληθυσμού και του σκοπού των διαθέσιμων εργαλείων. Η αυτοαναφορά του πόνου, αν και συνιστάται ευρέως, είναι δύσκολο να επιτευχθεί στην παιδιατρική μονάδα εντατικής θεραπείας. Εκτός από το αναπτυξιακό στάδιο των ασθενών, ο αντίκτυπος της υποκείμενης νόσου, η χρήση θεραπειών καταστολής, η ενδοτραχειακή διασωλήνωση και ο μηχανικός αερισμός μπορεί να επηρεάσουν αρνητικά την ικανότητα του παιδιού να επικοινωνεί και να προσδιορίζει τον πόνο, λεκτικά ή με άλλο τρόπο. Παρά αυτούς τους περιορισμούς, η έρευνα δείχνει ότι τα παιδιά ηλικίας 8 ετών και άνω μπορούν να παρέχουν έγκυρες αυτοαναφορές του πόνου τους, χρησιμοποιώντας μια αριθμητική κλίμακα αξιολόγησης 0–10 ή την κλίμακα πόνου προσώπων, όπως η ευρέως γνωστή κλίμακα πόνου προσώπων Wong–Baker (FACES). Αυτές οι κλίμακες έχει αποδειχθεί ότι ισχύουν σε πληθυσμούς παιδιών ηλικίας από 3 ετών και άνω που είναι σε θέση να προσδιορίσουν το επίπεδο πόνου τους. Δυστυχώς, η ανάπτυξη και η επικύρωση κλιμάκων πόνου προσώπων ειδικά για χρήση σε διασωληνωμένους ασθενείς και σε μηχανικό αερισμό δεν έχουν μελετηθεί αρκετά. Ως εκ τούτου, επί του παρόντος συνιστάται η αξιολόγηση του πόνου μέσω της αυτοαναφοράς να περιορίζεται σε παιδιά με λεκτική ικανότητα, που μπορούν να χρησιμοποιήσουν είτε μια κλίμακα πόνου προσώπου (ηλικίας 3 και άνω) είτε μια αριθμητική κλίμακα αξιολόγησης (ηλικίας 8 και άνω).(9,20)

Wong-Baker FACES™ Pain Rating Scale



Εικόνα 1 Κλίμακα πόνου Wong- Baker (εικόνα από διαδίκτυο)

Η αναφορά του πόνου από έναν γονέα ή άλλο φροντιστή που είναι εξοικειωμένος με τις τυπικές συμπεριφορές πόνου του παιδιού μπορεί να παρέχει πολύτιμες πληροφορίες, ιδιαίτερα σε μη λεκτικά παιδιά ή σε ασθενείς που μπορεί να εμφανίζουν πιο λεπτές συμπεριφορικές ενδείξεις. Ωστόσο, έχουν αναφερθεί σημαντικές αποκλίσεις μεταξύ των αξιολογήσεων του πόνου από το γονέα σε σχέση με το νοσηλευτή και τον ασθενή (όταν μπορούν να αναφέρουν μόνοι τους). Σε μια μετά-ανάλυση που συγκρίνει αυτές τις πηγές αξιολόγησης, βρέθηκαν μόνο μέτριες συσχετίσεις μεταξύ των αξιολογήσεων του πόνου είτε του νοσηλευτή, είτε του γονέα και της αυτοαναφοράς του παιδιού. Μια άλλη πρόσφατη μελέτη εντόπισε ότι μόνο σε 50-68% των περιπτώσεων, βρέθηκε να συμφωνούν οι αξιολογήσεις πόνου μεταξύ των γονέων και των παιδιών. Μια άλλη ανέφερε ότι οι γονείς παιδιών με εγκεφαλική παράλυση έτειναν να αναφέρουν σημαντικά χαμηλότερα σκορ πόνου σε σύγκριση με τα παιδιά τους και με άλλους φροντιστές. Έτσι, για την όσο το δυνατόν καλύτερη και ακριβέστερη αξιολόγηση πόνου, συνιστάται σε παιδιά που δεν μπορούν να αναφέρουν μόνοι τους τον πόνο, η χρήση μιας πολύπλευρης προσέγγισης, στην οποία η αναφορά θα συνδυάζεται με άλλες μεθόδους παρατήρησης και αξιολόγησης του πόνου.(9,20)

Μεταξύ των νεογνών και των βρεφών, η κλίμακα CRIES (Crying, Requires increased oxygen, Increased vital signs, Expression, Sleeplessness) και η N-PASS (Neonatal Pain, Agitation and Sedation Scale) έχουν αναπτυχθεί για την αξιολόγηση του οξέως διαδικαστικού και μετεγχειρητικού πόνου. Το N-PASS έχει επιπρόσθετα βρεθεί ότι έχει καλή αξιοπιστία και εγκυρότητα για την αξιολόγηση εμμένοντα πόνου, όπως αυτός που σχετίζεται με μια βαριά νόσο. Το εργαλείο CRIES έχει πέντε τομείς, καθένας από τους οποίους βαθμολογείται μεταξύ 0 και 2, με αποτέλεσμα μια συνολική βαθμολογία που κυμαίνεται από 0 (χωρίς πόνο) έως 10 (η πιο έντονη βαρύτητα πόνου). (21) Δεδομένου ότι το N-PASS μετρά τόσο τον πόνο όσο και την καταστολή, η βαθμολόγησή του είναι ελαφρώς πιο περίπλοκη. Έχει επίσης πέντε τομείς (κλάμα/ευερεθιστότητα, συμπεριφορά, έκφραση προσώπου, τόνος άκρων και ζωτικά σημεία), οι οποίοι βαθμολογούνται 0–2 για πόνο/διέγερση και 0, –1 ή –2 για καταστολή, με αποτέλεσμα οι βαθμολογίες να κυμαίνονται από –10 (βαθιά ναρκωμένο)

έως 10 (έντονος πόνος/διέγερση). Οι βαθμολογίες διορθώνονται για την ηλικία κύησης. (22) Η Αμερικανική Ακαδημία Παιδιατρικής από το 2016 συνιστά τη συνήθη αξιολόγηση του πόνου σε βαρέως πάσχοντα νεογνά και βρέφη, χωρίς να προτείνει τη χρήση ενός συγκεκριμένου εργαλείου. (23) Μια πρόσφατη μελέτη που συνέκρινε πέντε διαθέσιμα εργαλεία αξιολόγησης για τον πόνο σε νεογνά, κατέληξε ομοίως στο συμπέρασμα ότι τα διαθέσιμα εργαλεία έχουν συγκρίσιμες και αποδεκτές ψυχομετρικές επιδόσεις και με τους συγγραφείς να συνιστούν την εφαρμογή ενός εργαλείου εκτίμησης πόνου χωρίς όμως να δείχνουν προτίμηση σε κάποιο.

Η κλίμακα FLACC (Face, Legs, Activity, Cry and Consolability) σχεδιάστηκε για την αξιολόγηση του οξέος πόνου που προκαλείται κατά την διάρκεια παρεμβάσεων σε παιδιά ηλικίας 2 μηνών έως 7 ετών μετά τη διεγχειρητική αναισθησία. Η χρήση του επεκτάθηκε στη συνέχεια στην αξιολόγηση των προληκτικών ασθενών στη μονάδα εντατικής νοσηλείας και για τον διαδικαστικό πόνο σε παιδιά ηλικίας 5-16 ετών. Μια τροποποιημένη FLACC έχει βρεθεί ότι ισχύει για τη μέτρηση του οξέος πόνου σε βαρέως πάσχοντα βρέφη και παιδιά που βρίσκονται σε μηχανικό αερισμό ηλικίας έως 13 ετών. Το εργαλείο FLACC έχει πέντε τομείς που βαθμολογούνται μεταξύ 0 και 2, με αποτέλεσμα μια συνοπτική βαθμολογία που κυμαίνεται από 0 έως 10 με τις υψηλότερες βαθμολογίες να αντικατοπτρίζουν την αυξανόμενη βαρύτητα του πόνου. Βασίζεται αποκλειστικά σε δείκτες συμπεριφοράς του πόνου, ένα σημαντικό χαρακτηριστικό, καθώς οι φυσιολογικές παράμετροι, όπως η αρτηριακή πίεση, ο αναπνευστικός ρυθμός και ο καρδιακός ρυθμός, έχουν βρεθεί ότι είναι αναξιόπιστοι δείκτες πόνου και ανεπαρκείς διαγνωστικοί παράγοντες για την εκτίμηση της ανάγκης για αναλγησία. Οι πρόσφατες συστάσεις για την αξιολόγηση του πόνου σε μη λεκτικά βρέφη και παιδιά ενθαρρύνουν τη χρήση του FLACC και ως εκ τούτου εφαρμόζεται σε ποικίλα κλινικά περιβάλλοντα. (24)

Category	Scoring		
	0	1	2
Face	No expression or smile.	Occasional grimace/frown, withdrawn or disinterested.	Frequent/constant quivering chin, clenched jaw.
Leg	Normal position or relaxed	Uneasy, restless, tense	Kicking or legs drawn up
Activity	Lying quietly, normal position, moves easily	Squirming, shifting back and forth, tense	Arched, rigid or jerking
Cry	No cry	Moans or whimpers, occasional complaint	Crying steadily, screams or sobs, frequent complaints
Consolability	Content and relaxed	Reassured by occasional touching, hugging or being talked to, distractible	Difficult to console or comfort

Εικόνα 2. Κλίμακα FLACC για εκτίμηση αναλγησίας. (εικόνα από διαδίκτυο)

Καταστολή στην ΜΕΘ

Μόλις εξασφαλιστεί επαρκής αναλγησία, μπορεί να εκτιμηθεί το επίπεδο καταστολής του παιδιού, το οποίο συνήθως απαιτεί από τους φροντιστές να κάνουν υποκειμενική εκτίμηση της καταστολής, ανάλογα με την ανταπόκριση του ασθενούς στα ερεθίσματα. Η βέλτιστη καταστολή έχει οριστεί στις κλινικές κατευθυντήριες οδηγίες ως μια κατάσταση κατά την οποία το παιδί είναι νυσταγμένο, αλλά ανταποκρίνεται στο περιβάλλον, ενώ ανέχεται θεραπευτικές διαδικασίες χωρίς υπερβολικές κινήσεις. Δύο εργαλεία έχουν αναπτυχθεί και χρησιμοποιούνται σε πολλές μονάδες εντατικής σε μια προσπάθεια τυποποίησης της αξιολόγησης και βελτίωσης της τιτλοδότησης των ηρεμιστικών φαρμάκων: η βαθμολογία State Behavioral Scale (SBS) και η βαθμολογία COMFORT-B.

Παρόμοια με την κλίμακα διέγερσης-καταστολής Richmond Agitation Sedation Scale (RASS), που χρησιμοποιείται στην εντατική φροντίδα ενηλίκων, η βαθμολογία SBS περιγράφει το επίπεδο καταστολής ενός ασθενούς σε μια σειρά συμπεριφορικών αποκρίσεων, από -3 (δεν ανταποκρίνεται/κόμα) έως +2 (σοβαρή διέγερση). Εάν ένα παιδί δεν ανταποκρίνεται κατά τη διάρκεια της αρχικής περιόδου παρατήρησης πριν από το ερέθισμα, χρησιμοποιείται ένα προοδευτικό ερέθισμα για την αξιολόγηση του επιπέδου καταστολής του ασθενούς. Το SBS έχει επιδείξει καλή αξιοπιστία και εγκυρότητα στην αξιολόγηση της

καταστολής και της διέγερσης μεταξύ βαρέως πασχόντων παιδιών σε όλο το ηλικιακό φάσμα, αν και αρχικά επικυρώθηκε σε παιδιά ηλικίας 0-6 ετών. Έχει ενσωματωθεί σε αρκετές δημοσιευμένες μελέτες και τυποποιημένα πρωτόκολλα καταστολής. (25)

Η βαθμολογία COMFORT αναπτύχθηκε αρχικά ως εργαλείο με έξι παραμέτρους, που εκτιμούν την συμπεριφορά και δύο παραμέτρους φυσιολογίας. Ωστόσο, οι επακόλουθες ψυχομετρικές εξετάσεις και η αναγνώριση ότι οι φυσιολογικές μεταβλητές μπορεί να επηρεαστούν τόσο από τα κοινά φάρμακα που χρησιμοποιούνται στην μονάδα εντατικής όσο και από την ίδια την κρίσιμη νόσο, οδήγησαν στον αποκλεισμό των φυσιολογικών παραμέτρων και στην ανάπτυξη της κλίμακας COMFORT- Behavioral (COMFORT-B) η οποία εκτιμά την συμπεριφορά. Η κλίμακα COMFORT-B, είναι αξιόπιστη και έγκυρη για την αξιολόγηση παιδιών ηλικίας 0-17 ετών και βοηθά στη διάκριση μεταξύ παιδιών με υπολειπόμενη και υπερβολική νάρκωση στη παιδιατρική μονάδα εντατικής θεραπείας, με καλή ευαισθησία στην αλλαγή του επιπέδου ηρεμίας μετά από χορήγηση αναλγητικών και ηρεμιστικών. Έχει έξι τομείς που βαθμολογούνται μεταξύ 1 και 5, με συνολικές βαθμολογίες που κυμαίνονται από 7–30 και τις υψηλότερες βαθμολογίες να αντικατοπτρίζουν την αυξανόμενη διέγερση. Ωστόσο, ο χρόνος εφαρμογής του εργαλείου και η ταυτόχρονη αξιολόγηση του πόνου και της καταστολής/διέγερσης αποτελεί σχετικό εμπόδιο στην καθημερινή χρήση του και η ποιότητα των αποτελεσμάτων σχετικά με τη χρήση του είναι υπό μελέτη. Μια πρόσφατη έρευνα έδειξε ότι η βαθμολογία SBS χρησιμοποιείται πιο συχνά για την αξιολόγηση της καταστολής στις ΗΠΑ, ενώ οι κλίμακες COMFORT και COMFORT-B εφαρμόζονται ευρέως διεθνώς. (26)

Βενζοδιαζεπίνες στην Εντατική Νοσηλεία

Δεδομένου του βασικού τους ρόλου στην παθοφυσιολογία και στην εκδήλωση παραληρήματος στους παιδιατρικούς βαρέως πάσχοντες ασθενείς, αξίζει να αναφέρουμε κάποια παραπάνω στοιχεία σχετικά με την δομή και τη δράση των βενζοδιαζεπινών. Οι βενζοδιαζεπίνες είναι τα πιο συχνά χρησιμοποιούμενα κατασταλτικά στις μονάδες εντατικής θεραπείας παιδιών. Έχουν ποικίλες ενδείξεις όπως αγχόλυση, καταστολή, αντιεπιληπτική δράση, καθώς και για τη θεραπεία του συνδρόμου στέρησης αλκοόλ.

Δρουν ειδικά στους υποδοχείς γάμμα-αμινοβουτυρικού οξέος (GABA), βελτιώνοντας τη δράση του. Το GABA είναι ο πιο διαδομένος ανασταλτικός νευροδιαβιβαστής στο κεντρικό νευρικό σύστημα και δρα περιορίζοντας τη διεγερσιμότητα της νευρωνικής δραστηριότητας σε όλες τις περιοχές του εγκεφάλου. Η αύξηση της GABAενεργικής δραστηριότητας οδηγεί σε καταστολή, αμνησία και αταξία, ενώ η ελάττωση της δράσης του

έχει ως αποτέλεσμα διέγερση, άγχος, ανησυχία και αϋπνία. Οι υποδοχείς GABA όπως προαναφέρθηκε χρησιμοποιούνται σε όλο το κεντρικό νευρικό σύστημα και έχουν δύο υποτύπους, GABA-A και GABA-B. Ο υποδοχέας GABA-A είναι ο κύριος μοριακός στόχος για τη δράση πολλών φαρμάκων στον εγκέφαλο, συμπεριλαμβανομένων των βενζοδιαζεπινών. Η δέσμευση του υποδοχέα προάγει μια αυξημένη εισροή ιόντων χλωρίου που υπερπολώνουν την κυτταρική μεμβράνη και αναστέλλουν τη νευροδιαβίβαση. Αυτή η επίδραση οδηγεί σε περιορισμένη επικοινωνία μεταξύ των νευρώνων και, ως εκ τούτου, έχει μια ηρεμιστική επίδραση σε πολλές από τις λειτουργίες του εγκεφάλου. (9)(14)

Οι βενζοδιαζεπίνες είναι αλλοστερικοί ρυθμιστές, που απαιτούν τη δέσμευση του GABA στον υποδοχέα του. Όταν οι βενζοδιαζεπίνες συνδέονται με τον υποδοχέα βενζοδιαζεπίνης σε έναν υποδοχέα GABA, δεν τον διεγείρουν άμεσα. Αντίθετα, αυξάνουν τη συχνότητα με την οποία ανοίγει το κανάλι χλωρίου όταν το GABA δεσμεύει τον υποδοχέα του, με αποτέλεσμα να διέρχεται μια αυξημένη ποσότητα ιόντων χλωρίου στο μετασυναπτικό νευρώνα, που αμέσως υπερπολώνει αυτόν το νευρώνα και μειώνει τη διεγερσιμότητα. Το πλεονέκτημα της βενζοδιαζεπίνης σε σύγκριση με άλλα φάρμακα, δηλαδή τα βαρβιτουρικά, είναι ότι δρα στον ίδιο υποδοχέα και μειώνει τη δραστηριότητα των νευρώνων. Οι βενζοδιαζεπίνες είναι τα μόνα φάρμακα που δρουν ως αλλοστερικός ρυθμιστής. Δεν παρέχουν υψηλότερη ενεργοποίηση του ίδιου του GABA. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα λιγότερη τοξικότητα. Η καταστολή και η αντεπιληπτική τους δράση προωθούνται μέσω των υποδοχέων $\alpha 1$, ενώ η αγχολυτική δράση και η μυϊκή χαλάρωση προάγονται από τον υποδοχέα $\alpha 2$ του GABA-A. Εκτός από τη δράση τους στο κεντρικό νευρικό σύστημα, οι βενζοδιαζεπίνες έχουν δόσοεξαρτώμενη αναπνευστική κατασταλτική δράση και προκαλούν επίσης μέτρια μείωση της αρτηριακής πίεσης και αύξηση των παλμών, ως αποτέλεσμα της μείωσης των συστηματικών περιφερικών αντιστάσεων. Μέσω αυτού του μηχανισμού εμφανίζονται η καταστολή, η ύπνωση, η χαλάρωση των μυών, η αγχόλυση και τα αντεπιληπτικά αποτελέσματα.(9,13,14)

Οι πιο συχνά χρησιμοποιούμενες βενζοδιαζεπίνες για καταστολή στην παιδιατρική εντατική θεραπεία είναι η μιδαζολάμη, η λοραζεπάμη και η διαζεπάμη. Όλες οι βενζοδιαζεπίνες ενισχύουν τη δέσμευση του γάμμα-αμινοβουτυρικού οξέος (GABA), του κύριου ανασταλτικού νευροδιαβιβαστή, στον υποτύπο GABA-A των υποδοχέων GABA, με αποτέλεσμα την GABAενεργική νευροδιαβίβαση. Όλοι οι παράγοντες της κατηγορίας των βενζοδιαζεπινών έχουν παρόμοια κλινικά αποτελέσματα. Ωστόσο, διαφέρουν ως προς το φαρμακοκινητικό τους προφίλ, όπως ο ρυθμός απορρόφησης, ο χρόνος ημιζωής και η έναρξη και η διάρκεια δράσης. Η μιδαζολάμη είναι η πιο συχνά χρησιμοποιούμενη βενζοδιαζεπίνη στην παιδιατρική αναισθησία. Χορηγείται από το στόμα, ρινικά και ορθικά, καθώς και

ενδοφλέβια και ενδομυϊκά. Όταν χορηγείται προκαλεί προοδευτική καταστολή και αγγόλυση. Είναι μια υδατοδιαλυτή βενζοδιαζεπίνη που έχει διάφορα κλινικά πλεονεκτήματα έναντι της διαζεπάμης. Δεν είναι επώδυνη, όταν χορηγείται ενδοφλέβια ή ενδομυϊκά. Είναι εγκεκριμένη από τον FDA (Food and Drug Administration) ως φαρμακευτική αγωγή σε παιδιά και είναι η μόνη βενζοδιαζεπίνη που έχει εγκριθεί από τον FDA για χρήση και σε νεογνά. Η κάθαρσή της στα παιδιά γίνεται σε 1.4–4 ώρες. Ενώ στα νεογνά και τα πρόωρα βρέφη σε σύγκριση με τα νήπια και τα μεγαλύτερα παιδιά είναι μεγαλύτερη (6–12 ώρες). Οποιοσδήποτε παράγοντας επηρεάζει την ηπατική ροή του αίματος (π.χ. καρδιοχειρουργική επέμβαση με παράκαμψη σε σύγκριση με καρδιοχειρουργική επέμβαση χωρίς παράκαμψη) μπορεί να μειώσει το χρόνο κάθαρσής της, συμπεριλαμβανομένων των υποογκαιμικών καταστάσεων, καθώς και των ασθενών που λαμβάνουν αγγειοσυσπαστικά. Η μιδαζολάμη έχει το καλύτερο φαρμακοκινητικό προφίλ για τα νεογνά σε σύγκριση με άλλες βενζοδιαζεπίνες, επειδή ο ενεργός μεταβολίτης της παρουσιάζει ελάχιστη κλινική δραστηριότητα και έχει χρόνο ημιζωής παρόμοιο με τη μητρική ένωση. Οπότε χορηγείται σε συνεχή έγχυση τόσο στο χειρουργείο όσο και στη μονάδα εντατικής θεραπείας. (9,13,14)

Το βάθος της καταστολής συσχετίζεται με τις συγκεντρώσεις της μιδαζολάμης στο πλάσμα. Η παρατεταμένη χρήση οδηγεί σε ανοχή, εξάρτηση και σύνδρομο στέρησης από τις βενζοδιαζεπίνες κατά την διακοπή. Οι μακροχρόνιες εγχύσεις (δηλαδή, ≥ 5 ημέρες) θα πρέπει να μειώνονται σταδιακά κατά τη διάρκεια των ημερών, βάσει πρωτοκόλλου, ενώ οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά για σημεία συνδρόμου στέρησης. Η τοξικότητα της βενζυλικής αλκοόλης είναι μια θεωρητική ανησυχία που σχετίζεται με τη μιδαζολάμη, η οποία μπορεί να προκαλέσει μεταβολική οξέωση και δε θα πρέπει να εμφανίζεται, όταν η μιδαζολάμη χορηγείται σύμφωνα με τις συνιστώμενες οδηγίες δοσολογίας. (9,13,14)

Το κυτόχρωμα P450-3A4 μεταβολίζει τη μιδαζολάμη σε ενεργό μεταβολίτη. Επομένως, η μιδαζολάμη θα αλληλεπιδράσει με εκείνα τα φάρμακα/τροφές που είναι αναστολείς του CYP 3A4 όπως ο χυμός γκρέιπφρουτ, η ερυθρομυκίνη, οι αναστολείς διαύλων ασβεστίου και οι αναστολείς πρωτεάσης. Η αλληλεπίδραση προκαλεί παρατεταμένη διάρκεια δράσης της μιδαζολάμης. (9,13,14)

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες των βενζοδιαζεπινών είναι συνήθως δόσοεξαρτώμενες με πιο σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες να εμφανίζονται όταν οι δόσεις πλησιάζουν την μέγιστη χορήγηση. Οι δόσοεξαρτώμενες ανεπιθύμητες ενέργειες στις βενζοδιαζεπίνες περιλαμβάνουν επιδράσεις στο ΚΝΣ και την αναπνευστική καταστολή. Η έκθεση σε βενζοδιαζεπίνες έχει επίσης συσχετιστεί με την ανάπτυξη και τη μεγαλύτερη διάρκεια παραληρήματος σε βαρέως πάσχοντα βρέφη και μικρά παιδιά. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν

κατά τη χρήση βενζοδιαζεπινών περιλαμβάνουν καταστολή, ζάλη, κόπωση, μυϊκή αδυναμία, αταξία και ιατρογενή συμπτώματα στέρησης κατά την απότομη διακοπή ή τον απογαλακτισμό.

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες των βενζοδιαζεπινών περιλαμβάνουν:

- Κεντρικό Νευρικό Σύστημα: σύγχυση, κατάθλιψη, δυσαρθρία, πονοκέφαλος, διαταραγμένη ομιλία, τρόμος, ίλιγγος
- Γαστρεντερικό σύστημα: δυσκοιλιότητα, ναυτία, γαστρεντερικές διαταραχές, αλλαγή της όρεξης, ίκτερος, αύξηση της χολερυθρίνης, αύξηση των τρανσαμινασών, αύξηση της αλκαλικής φωσφατάσης
- Καρδιαγγειακό σύστημα: υπόταση
- Νευρικό σύστημα: διέγερση, ανησυχία, άγχος, επιθετικότητα, οργή, ευερεθιστότητα, ψευδαισθήσεις, αυξημένη μυϊκή σπαστικότητα, διαταραχές ύπνου.
- Ουρογεννητικό σύστημα: ακράτεια, κατακράτηση ούρων, αλλαγές στη λίμπιντο.
- Δερματολογικά συμπτώματα: αλλεργικές δερματικές αντιδράσεις, αλωπεκία.
(9,13,14)

Κλινική εικόνα

Το παραλήρημα αφορά όπως αναφέρθηκε και παραπάνω τη διαταραχή του προσανατολισμού σε χρόνο, χώρο, τη διαταραχή της προσοχής και της μνήμης. Η διάγνωση του παραληρήματος σε παιδιατρικούς ασθενείς εστιάζει περισσότερο στις αλλαγές συμπεριφοράς παρά στη γνωστική έκπτωση όπως στους ενήλικες. Έχει ορισμένα διακριτά χαρακτηριστικά στα παιδιά σε σχέση με τους ενήλικες: οξεία έναρξη, μικρότερη διακύμανση συμπτωμάτων με βάση τον κερκάρδιο ρυθμό και λιγότερες διαταραχές στον κύκλο ύπνου-αφύπνισης. (27) Το παραλήρημα συχνά προβάλλει ως μειωμένη όρεξη, κόπωση, διαταραχή ύπνου, απώλεια ενδιαφέροντος, απομόνωση και υπερβολικές αντιδράσεις στον πόνο. Το άτομο εμφανίζει ασυνάρτητη σκέψη, καθώς και εναλλαγές διάθεσης και ενεργητικότητας.(9) Επίσης διαταραχές αισθητηριακής αντίληψης: οι ασθενείς αντιμετωπίζουν τη «λευκή όραση», δηλαδή συνεχή φωτισμό και οπτική μονοτονία και το «λευκό θόρυβο» από τους συνεχείς βόμβους των μηχανημάτων, με αποτέλεσμα αισθητηριακή υπερφόρτωση. Η αφή επηρεάζεται από τα φάρμακα, τον πόνο και τις φλεβικές γραμμές και παροχετεύσεις και η όσφρηση και η γεύση από τη διασωλήνωση. Ακόμη μπορεί να παρουσιαστούν παραισθησίες και ψευδαισθήσεις, ιδίως οπτικές, αλλά και απτικές. Χαρακτηριστικά είναι τα φωτεινά διαλείμματα που εμφανίζουν οι ασθενείς, που είναι περίοδοι πλήρους διαύγειας, σύντομης διάρκειας (*lucidas intervalae*). Τα συμπτώματα συνήθως εκδηλώνονται ή επιδεινώνονται τη νύχτα. (28) Οι διαταραχές στον κύκλο ύπνου-εγρήγορσης είναι εξαιρετικά συχνές στο παραλήρημα. Εκδηλώνονται συνήθως ως διακοπτόμενος βραδινός ύπνος, έως αϋπνία κατά τη διάρκεια της νύχτας, η οποία συνήθως ακολουθείται από διέγερση και υπνηλία κατά τη διάρκεια της ημέρας. Σε αρκετές περιπτώσεις παρατηρείται αντιστροφή του κύκλου ύπνου-εγρήγορσης, όπου ο ασθενής κοιμάται κατά την διάρκεια της ημέρας, ενώ μένει ξύπνιος το βράδυ. Επιπλέον, η στέρηση ύπνου στον παιδιατρικό ασθενή μπορεί να προκαλέσει παραλήρημα, το οποίο στη συνέχεια διαταράσσει περαιτέρω τον ύπνο και επιδεινώνει την εικόνα του παραληρήματος, δημιουργώντας ένα φαύλο κύκλο. Η στέρηση ύπνου αποτελεί το σοβαρότερο στρεσογόνο παράγοντα ανάπτυξης ντελίριου στη ΜΕΘ. Η διαταραχή προσανατολισμού στο χρόνο αποτελεί συχνότερα το πρώτο προειδοποιητικό «σημάδι» του παραληρήματος. Το παραλήρημα έχει συνήθως οξεία εμφάνιση και σύντομη διάρκεια, από ώρες έως μέρες. Ωστόσο, έχει επίσης περιγραφεί σπάνια εμμένον παραλήρημα, το οποίο μπορεί να διαρκέσει από εβδομάδες έως και μήνες, το οποίο σχετίζεται όπως είναι αναμενόμενο, με χειρότερη έκβαση. (29) Τόσο στους παιδιατρικούς ασθενείς, όσο και στους ενήλικες το παραλήρημα διακρίνεται σε τρεις τύπους νόσου:

- τον υπερενεργητικό τύπο,
- τον υποενεργητικό τύπο
- και το μεικτό τύπο.

Πιο συγκεκριμένα το **υπερενεργητικό** παραλήρημα χαρακτηρίζεται από διέγερση, έντονες εναλλαγές συναισθήματος/διάθεσης, συναισθηματική αστάθεια, διέγερση και δυσκολία στη συνεργασία με τον ασθενή. Οι ασθενείς που εμφανίζουν τον υπερενεργητικό τύπο παραληρήματος μπορεί να εμφανίσουν οπτικές ψευδαισθήσεις, ενώ η συμπεριφορά τους μπορεί να διαταραχθεί, να γίνει παράξενη και εντελώς διαφορετική από τον πρότερο χαρακτήρα τους. Συχνά αυτοί οι ασθενείς φέρουν το χαρακτηρισμό των «δύσκολων» στην καταστολή παιδιών. Είναι πολύ πιθανό να προσπαθήσουν να απομακρύνουν τον ενδοτραχειακό σωλήνα, φλεβικές και αρτηριακές γραμμές και άλλες συσκευές που μπορεί να χρησιμοποιούνται στη ΜΕΘ για την παρακολούθηση και διατήρησή τους στη ζωή. Ωστόσο, το υπερκινητικό παραλήρημα αντιπροσωπεύει ένα μικρό ποσοστό (5–20%) των ασθενών του παιδιατρικού παραληρήματος. (9,30)

Από την άλλη πλευρά, το **υποενεργητικό** παραλήρημα χαρακτηρίζεται από απάθεια, μειωμένη απόκριση, απόσυρση και νωθρότητα, που μπορεί να είναι τόσο έντονη και να προβάλλει ως λήθαργος, που εύκολα μπορεί να διαγνωστεί λανθασμένα ως υπερβολική καταστολή ή κατάθλιψη. Αυτοί οι ασθενείς συνήθως περνούν απαρατήρητοι, γιατί δε δυσκολεύουν με κάποιο τρόπο το κλινικό έργο. Επιπλέον είναι πιο επιρρεπείς σε κατακλίσεις και εκδήλωση ενδονοσοκομειακής πνευμονίας, ενώ το γεγονός ότι ως κατάσταση, αυτού του τύπου το παραλήρημα είναι πιο δύσκολο να διαγνωστεί έγκαιρα, έχει ως αποτέλεσμα να έχει χειρότερη πρόγνωση. Το υποενεργητικό παραλήρημα, που χαρακτηρίζεται από απόσυρση και λήθαργο, είναι το πιο συχνό στις παιδιατρικές ΜΕΘ (46–55%). (9,30)

Στο **μεικτό** παραλήρημα, το επίπεδο δραστηριότητας του ασθενούς εναλλάσσεται μεταξύ υπερκινητικού και υποκινητικού παραληρήματος κατά την πορεία του εικοσιτετραώρου. Ένα αρκετά σημαντικό ποσοστό (19–45%) παιδιών βιώνει τον μεικτό υποτύπο. Ο πρώτος τύπος παραληρήματος, το υπερενεργητικό, αποτελεί τον πιο εύκολα αναγνωρίσιμο και ως εκ τούτου τον πιο συχνά αντιμετωπίσιμο τύπο ντελίριου. Παρόλα αυτά σύμφωνα με την βιβλιογραφία, ο μικτός και ο υποδραστήριο τύπος εμφανίζονται συχνότερα στις ΜΕΘ και συσχετίζονται πιο ισχυρά με κακή πρόγνωση. (9,30)

Τέλος, δυο ακραίες παραλλαγές του παραληρήματος έχουν επίσης περιγραφεί: η «κατατονική παραλλαγή», που αντιπροσωπεύει μια ακραία μορφή υποενεργητικού παραληρήματος και η «συγχυτική» παραλλαγή παραληρήματος, που αντιπροσωπεύει μια ακραία μορφή υπερενεργητικού παραληρήματος. (9,30)

Άλλα διακριτά μοτίβα έχουν περιγραφεί όπως το μετεγχειρητικό παραλήρημα. Όπως προαναφέρθηκε το χειρουργείο αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα εκδήλωσης παραληρήματος, οπότε οι μετεγχειρητικοί παιδιατρικοί ασθενείς έχουν ιδιαίτερες αυξημένες πιθανότητες να εκδηλώσουν παραλήρημα. Σε διάφορες μελέτες αναφέρεται ότι, περίπου τα μισά από τα παιδιά (46–49%) παρουσιάζουν ήπιο παραλήρημα που υποχωρεί μέσα σε 24 ώρες από την επέμβαση. Ενώ σε άλλες μελέτες αναφέρεται ότι ποσοστό 31–50% των ασθενών, παρουσίασε πιο σοβαρό παραλήρημα που διήρκεσε για πάνω από 24 ώρες. Η πλειοψηφία των παιδιών με μετεγχειρητικό παραλήρημα φαίνεται να εκδηλώνουν τον υποενεργητικό (52, %) ή το μεικτό (43,00%) τύπο παραληρήματος. (17)

Στο κλινικό φάσμα του παραληρήματος ανήκει και μια άλλη οντότητα που έχει περιγραφεί ως «υποσυνδρομικό» παραλήρημα (Subsyndromal delirium, SSD). Πρόκειται για μια υποκλινική μορφή παραληρήματος, κατά την οποία, οι ασθενείς παρουσιάζουν ένα ή περισσότερα στοιχεία παραληρήματος, χωρίς όμως να πληρούν τα κριτήρια που απαιτούνται για τη διάγνωση. Από ένα μικρό δείγμα ασθενών (n=77), το 19% (n=15) των παιδιών διαγνώστηκαν με παραλήρημα κατά την νοσηλεία τους, ενώ ένα επιπλέον 14% (n=11) εμφάνισε την μορφή του υποσυνδρομικού παραληρήματος. Οι δύο προς σύγκριση ομάδες ήταν κλινικά και δημογραφικά όμοιες. Τα παιδιά με υποσυνδρομικό παραλήρημα παρουσίασαν επηρεασμένο επίπεδο συνείδησης με οξεία έναρξη και κυμαινόμενη πορεία. Τα παιδιά με τυπικό παραλήρημα παρουσίασαν σημαντικά πιο έντονη διαταραχή στην επικοινωνία και αποδιοργανωμένη σκέψη από τα παιδιά με υποσυνδρομικό παραλήρημα. Οι διαφορές αφορούσαν στην επικοινωνία και την συμπεριφορά ενώ, δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές στις κινητικές διαταραχές μεταξύ των παιδιών. (31) Σε ένα μεγάλο δείγμα βαρέως πασχόντων παιδιών (n=1.875), ο Simone και οι συνεργάτες του μελέτησαν το υποσυνδρομικό παραλήρημα, ορίζοντάς το ως μια μοναδική θετική βαθμολογία στην κλίμακα Cornell (CAPD). Το ποσοστό που βρέθηκε θετικό ήταν 2,6% (n=48) των παιδιών. Συγκρίνοντάς τα με τα παιδιά που εκδήλωσαν τυπικό παραλήρημα, και βρίσκονταν σε μηχανικό αερισμό, φάνηκε ότι τα παιδιά με παραλήρημα ήταν πιο πιθανό να είναι κορίτσια, να έχουν νευροαναπτυξιακό υπόβαθρο και να παρουσιάσουν παρατεταμένη διάρκεια νοσηλείας στην παιδιατρική μονάδα εντατικής (LOS - Length Of Stay).(32)

Η διάρκεια ενός επεισοδίου παραληρήματος ορίζεται ως ο αριθμός των ημερών στις οποίες ο ασθενής εμφανίζει έστω και ένα στιγμιότυπο παραληρήματος. Σύμφωνα με τη διεθνή βιβλιογραφία η διάμεση διάρκεια του παραληρήματος στα βαρέως πάσχοντα παιδιά εκτιμάται από 1 έως 2 ημέρες, ενώ η μέση διάρκεια 2 ημέρες. (11) Περίπου το ένα τέταρτο των παιδιών (22– 26%) που ανέπτυξαν παραλήρημα παρουσίασαν πολλαπλά διακριτά επεισόδια κατά τη διάρκεια της παραμονής τους στη μονάδα εντατικής νοσηλείας. (5,17)

Οι Τύποι Παραλήρηματος	
Το παιδιατρικό παραλήρημα μπορεί να περιγραφεί ως υπερκινητικό, υποενεργητικό ή μεικτό.	
Τύπος	Στοιχεία Συμπεριφοράς
Υπερενεργητικός	<p>Η συμπεριφορά του ασθενούς μιμείται διέγερση ή μανία και μπορεί να περιλαμβάνει:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ευερεθιστότητα • ανησυχία • τραμπουκισμό ή μετακίνηση στο κρεβάτι • συναισθηματική αστάθεια
Υποενεργητικός	<p>Ο ασθενής φαίνεται απαθής και αδιάφορος, εμφανίζει:</p> <ul style="list-style-type: none"> • απόσυρση από το περιβάλλον • ξαπλώνει ήσυχος στο κρεβάτι, χωρίς να έρχεται σε οπτική επαφή ή να δείχνει ενδιαφέρον για παιχνίδι
Μεικτός	<p>Η συμπεριφορά του ασθενούς μεταβάλλεται ανάμεσα στους δύο τύπους, και εναλλάσσεται από απαθή σε διεγερτική</p>

Παραλήρημα μετά την νοσηλεία

Στο σημείο αυτό αξίζει να γίνει μια σύντομη αναφορά στο παραλήρημα που εμφανίζεται μετά τη νοσηλεία στην παιδιατρική μονάδα εντατικής νοσηλείας. Ευτυχώς η συντριπτική πλειοψηφία των παιδιών που νοσηλεύονται σε μονάδες εντατικής επιβιώνουν. Παρόλα αυτά, μετά την έξοδό τους έχουν να αντιμετωπίσουν μακροχρόνια νοσηρότητα, απόρροια της νοσηλείας τους. Σύμφωνα με μια πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας από τους Ong et al., διαπιστώνεται ότι ένα σημαντικό ποσοστό, της τάξεως του 10% έως 36% των παιδιών που νοσηλεύονται στις παιδιατρικές μονάδες εντατικής νοσηλείας, εξέρχονται με λειτουργικά ελλείμματα, τα οποία δεν προϋπήρχαν. Το ποσοστό αυτό περιγράφεται σε

10% έως 13% 2 χρόνια μετά από την νοσηλεία.(33) Οι άμεσοι παράγοντες που φαίνεται να δρουν επιβαρυντικά είναι η βαρύτητα της νόσου, η παρουσία οργανικής δυσλειτουργίας, η διάρκεια νοσηλείας και η μικρή ηλικία. Μια άλλη μελέτη αναφέρει ανάπτυξη λειτουργικής νοσηρότητας που εμφανίστηκε ακόμη και 3 χρόνια μετά την έξοδο. Η βαρύτερη νόσος φαίνεται να επηρεάζει την δυναμική της ανάπτυξής τους, αλλά και της ωρίμανσής τους. Επιπλέον, επηρεάζεται σοβαρά η κοινωνικοποίηση τόσο των παιδιών όσο και των οικογενειών τους, οδηγώντας σε επιπλέον επιβάρυνση του αναπτυξιακού ελλείμματος που εμφανίζουν.(34)

Διάγνωση

Τις τελευταίες δεκαετίες έχει αυξηθεί η επαγρύπνηση σχετικά με το παραλήρημα, καθώς είναι πλέον αντιληπτό, ότι το παραλήρημα αποτελεί ένα σημαντικό πρόβλημα στις παιδιατρικές μονάδες εντατικής νοσηλείας, το οποίο επηρεάζει τόσο τη νοσηρότητα όσο και τη θνητότητα των ασθενών. Ως εκ τούτου δημιουργείται η ανάγκη για εργαλεία προσυμπτωματικής ανίχνευσης, τα οποία αφορούν στον πληθυσμό αυτό και μπορούν να είναι εύχρηστα, καθολικά και όσο το δυνατόν πιο ακριβή.

Τρία επικυρωμένα εργαλεία προσυμπτωματικού ελέγχου έχουν αναπτυχθεί για χρήση στις παιδιατρικές ΜΕΘ: η Pediatric Confusion Assessment Method για την ICU (pCAM-ICU), η Preschool Confusion Assessment Method για την ICU (psCAM-ICU), και η Cornell Assessment of Pediatric Delirium (CAPD). Το pCAM-ICU είναι ένα διαδραστικό, γνωστικά προσανατολισμένο εργαλείο, σχεδιασμένο για παιδιά ηλικίας άνω των 5 ετών, ενώ το psCAM-ICU είναι ένα διαδραστικό εργαλείο, που χρησιμοποιείται σε παιδιά ηλικίας μεταξύ 6 μηνών και 5 ετών. Κανένα από τα δύο ωστόσο δεν είναι επικυρωμένο για χρήση σε παιδιά με αναπτυξιακή καθυστέρηση. Το CAPD είναι ένα φιλικό προς το χρήστη, επικυρωμένο εργαλείο παρατήρησης, με εξαιρετική ευαισθησία(94,1%) και ειδικότητα(79,2%) για την ανίχνευση των διαταραχών επιπέδου επικοινωνίας μέσω μιας συνεχούς αξιολόγησης 8-12 ωρών. Μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε παιδιά όλων των ηλικιών, αναπτυξιακών σταδίων και γνωστικών ικανοτήτων. Η CAPD πρέπει να γίνεται τουλάχιστον 3-4 φορές την ημέρα (μία φορά ανά βάρδια) και βαθμολογία ≥ 9 είναι σύμφωνη με τη διάγνωση παραληρήματος. Ανάλογα με τα αποτελέσματα μπορεί να αξιολογηθεί η ανταπόκριση του ασθενούς στις παρεμβάσεις. Η Ευρωπαϊκή Εταιρεία Παιδιατρικής και Εντατικής Θεραπείας Νεογνών έχει εκδώσει κατευθυντήριες γραμμές κλινικής πρακτικής που ζητούν τη χρήση της CAPD ως πρότυπο φροντίδας για τον έλεγχο όλων των βαρέως πασχόντων παιδιών για παραλήρημα (σύσταση επιπέδου Α). Και τα δύο εργαλεία, ωστόσο, έχει αποδειχθεί ότι έχουν υψηλή ευαισθησία και ειδικότητα από την αναγνώριση παραληρήματος σε βαρέως πάσχοντα παιδιά. (2,9)

Πίνακας 1. Τα τρία επικυρωμένα εργαλεία διάγνωσης παραληρήματος σε παιδιατρικούς ασθενείς.

Εργαλείο	Ηλικία	Χρήση
Cornell Assessment of Pediatric Delirium	Όλες οι ηλικίες	<ul style="list-style-type: none"> • Ο νοσηλευτής συμπληρώνει οκτώ ερωτήσεις προσυμπτωματικού ελέγχου και βαθμολογεί κάθε στοιχείο. • Οι βαθμολογίες κυμαίνονται από 0 (καθόλου) έως 4 (πάντα). <p>Μια τελική βαθμολογία ≥ 9 υποδηλώνει παραλήρημα.</p>
Preschool and Pediatric Confusion Assessment Method-Intensive Care Unit (psCAM-ICU, pCAM-ICU)	psCAM-ICU: 6 μηνών έως 5 χρονών pCAM-ICU: >5 χρονών	<ul style="list-style-type: none"> • Ο νοσηλευτής παρατηρεί τον ασθενή για βασικά χαρακτηριστικά παραληρήματος (αλλαγή/διακύμανση στην ψυχική κατάσταση και απροσεξία). • Εάν υπάρχουν βασικά χαρακτηριστικά, ο νοσηλευτής ελέγχει τον ασθενή για αλλοιωμένο επίπεδο συνείδησης και αποδιοργανωμένη σκέψη. <p>Η εξέταση είναι θετική για παραλήρημα εάν υπάρχουν τα βασικά χαρακτηριστικά και υπάρχει αλλοιωμένο επίπεδο συνείδησης ή παρατηρείται αποδιοργανωμένη σκέψη.</p>

Υπάρχουν κάποια προβλήματα που αναφέρονται κατά την προσπάθεια καθολικού ελέγχου των νοσηλευόμενων ασθενών για παραλήρημα. Τα πιο συχνά από αυτά είναι η έλλειψη χρόνου από τους νοσηλευτές, ιδίως σε ασθενείς με βαριά κλινική εικόνα και περίπλοκη νοσηλεία, ή την ακαταλληλότητα των ασθενών (ασθενείς διασωληνωμένοι, σε βαθιά καταστολή). Επιπλέον ένα πρόβλημα που προκύπτει είναι η έλλειψη εκπαίδευσης του προσωπικού που διενεργεί τον έλεγχο. Ως εκ τούτου τα εργαλεία διάγνωσης πρέπει να είναι εύκολα στην χρήση, απλά σε κατανόηση, καθολικά και να μη χρειάζονται πολύ χρόνο για να εφαρμοστούν. Είναι λοιπόν απαραίτητο να γίνει κατάλληλη εκπαίδευση του υγειονομικού προσωπικού στη χρήση τους, έτσι ώστε να εξασφαλιστεί η ορθή χρήση από όλους.

Πίνακας 2.Κλίμακα Cornell μεταφρασμένη στα ελληνικά, βαθμολογία πάνω από 9 δηλώνει διάγνωση παραληρήματος.

Απαντήστε στις ακόλουθες ερωτήσεις με βάση τις αλληλεπιδράσεις σας με τον ασθενή κατά τη διάρκεια της βάρδιας σας:						
	Ποτέ 4	Σπάνια 3	Μερικές φορές 2	Συχνά 1	Πάντα 0	ΣΥΝΟΛΟ
1. Έχει το παιδί βλεμματική επαφή με την φροντιστή;						
2. Έχει το παιδί σκόπιμες κινήσεις;						
3. Έχει επίγνωση του περιβάλλοντος του;						
4. Το παιδί επικοινωνεί τις ανάγκες και τις επιθυμίες του;						
5. Είναι το παιδί ανήσυχος;						
	Ποτέ 4	Σπάνια 3	Μερικές φορές 2	Συχνά 1	Πάντα 0	ΣΥΝΟΛΟ
1. Είναι απαρηγόρητο το παιδί;						
2. Είναι το παιδί υποδραστήριο-πολύ μικρή κίνηση, ενώ είναι ξύπνιο;						
3. Χρειάζεται πολύς χρόνος για να ανταποκριθεί το παιδί στις αλληλεπιδράσεις;						
ΣΥΝΟΛΟ						

Επιπτώσεις του παραληρήματος

Στην πορεία και έκβαση των ασθενών

Πολλές μελέτες που κατά καιρούς αναλύουν τον αντίκτυπο που έχει το παραλήρημα στη νοσηλεία των παιδιών στις μονάδες εντατικής θεραπείας, διαπιστώνουν ότι τα βαρέως πάσχοντα παιδιά με παραλήρημα παρουσιάζουν σημαντικά αυξημένη διάρκεια μηχανικού αερισμού. Ορισμένες μελέτες αναφέρουν ότι τα παιδιά με παραλήρημα υπολογίζεται να περνούν, κατά μέσο όρο, 20 έως 72 ώρες παραπάνω σε μηχανικό αερισμό από τα παιδιά χωρίς παραλήρημα. Στη συγκεκριμένη συσχέτιση δεν έχουν συνυπολογιστεί η βαρύτητα της νόσου και οι άλλες παρεμβάσεις που έγιναν στα παιδιά.(1,5) Επιπλέον, το παιδιατρικό παραλήρημα έχει συσχετιστεί με αυξημένη διάρκεια παραμονής στην μονάδα εντατικής νοσηλείας και στο νοσοκομείο. (10,17) Σε ένα δείγμα παιδιών που νοσηλεύτηκαν σε καρδιοχειρουργική μονάδα εντατικής νοσηλείας (n=194), ο Patel και οι συνεργάτες του διαπίστωσαν ότι το παραλήρημα συσχετίστηκε με σχεδόν 60% αύξηση της νοσηλείας στη μονάδα, ενώ ως παράγοντας βαρύτητας βρέθηκε να είναι ανάλογος της ανάγκης για μηχανικό αερισμό. (11)

Λίγοι ερευνητές διερεύνησαν τη σχέση μεταξύ παιδιατρικού παραληρήματος και θνησιμότητας. Σε μια ομάδα βαρέως πασχόντων παιδιών (n=1.547), τα ποσοστά θνησιμότητας ήταν σημαντικά υψηλότερα ανάμεσα στα παιδιά που εκδήλωσαν παραλήρημα κατά τη διάρκεια της νοσηλείας τους στην παιδιατρική μονάδα εντατικής νοσηλείας. Αυτή η σχέση παρέμεινε στατιστικά σημαντική ακόμη και μετά το συνυπολογισμό του δείκτη βαρύτητας νόσου κατά την εισαγωγή του ασθενούς στην μονάδα εντατικής θεραπείας. (5) Ακόμη πιο ειδικά ως προγνωστικός δείκτης φαίνεται να σχετίζεται πιο ισχυρά με την πορεία και την έκβαση των ασθενών από ότι ο δείκτης βαρύτητας νόσου (Pediatric Risk of Mortality, PRISM-III) που χρησιμοποιείται ευρέως στην παιδιατρική μονάδα εντατικής νοσηλείας.

Τα μακροπρόθεσμα αποτελέσματα που σχετίζονται με το παιδιατρικό παραλήρημα παραμένουν σε μεγάλο βαθμό άγνωστα. Σε μια μικρή πιλοτική μελέτη (n=47), ο Meyburg και συνεργάτες πραγματοποίησαν συναντήσεις παρακολούθησης με συμμετέχοντες από μια προηγούμενη μελέτη για μετεγχειρητικό παραλήρημα στην παιδιατρική μονάδα εντατικής νοσηλείας. Κατά μέσο όρο 17 μήνες μετά το εξιτήριο, τα παιδιά που παρουσίασαν παραλήρημα δεν είχαν σημαντικά διαφορετική γνωστική ή συμπεριφορική λειτουργικότητα, σε σύγκριση με τα παιδιά που δεν παρουσίασαν παραλήρημα. Ενώ αυτά τα αρχικά αποτελέσματα υποδηλώνουν έλλειψη συσχέτισης μεταξύ παραληρήματος και μακροπρόθεσμων αποτελεσμάτων, το μικρό μέγεθος δείγματος και ο παρατεταμένος χρόνος

παρακολούθησης μπορεί να εμπόδισαν την ανίχνευση λεπτών διαφορών στη λειτουργικότητα που θα ήταν πιο εμφανείς σε μεγαλύτερα δείγματα που ακολουθήθηκαν κατά τους πρώτους μήνες μετά την έξοδο.(35)

Στην οικονομία

Η διάγνωση του παραληρήματος σχετίζεται με αύξηση κατά 85% στο κόστος νοσηλείας στην παιδιατρική μονάδα εντατικής νοσηλείας. Η βαρύτητα της ασθένειας είναι γνωστό ότι είναι παράγοντας επιπλέον κόστους. Στο πλαίσιο αυτό, μια μελέτη στην Ολλανδία έδειξε ότι το παραλήρημα παρέτεινε την παραμονή στην παιδιατρική μονάδα εντατικής νοσηλείας κατά 2,4 ημέρες, ανεξάρτητα από τη βαρύτητα της νόσου, την ηλικία ή τη διάγνωση εισαγωγής. (35) Είναι λογικό ότι, ο αυξημένος χρόνος παραμονής στην παιδιατρική μονάδα εντατικής νοσηλείας θα αυξήσει σημαντικά το κόστος των νοσοκομειακών νοσηλείων. Τα παιδιά με παιδιατρικό παραλήρημα χρησιμοποιούν περισσότερους πόρους του νοσοκομείου και επιβαρύνουν τη μονάδα με υψηλότερα ιατρικά έξοδα. Όταν αξιολογήθηκε με βάση το κόστος ανά ημέρα νοσηλείας σε παιδιατρική μονάδα εντατικής, το ημερήσιο κόστος παρέμεινε σημαντικά υψηλότερο στα άτομα με παραλήρημα. Όταν αναλύονται, όχι ανά ασθενή, αλλά ανά πραγματικές ημέρες, οι ημέρες ασθενών με παραλήρημα φαίνεται να είναι πιο δαπανηρές από τις ημέρες που είναι χωρίς παραλήρημα και κώμα. Η ανάγκη για μηχανικό αερισμό σχετίζεται με υψηλότερο κόστος νοσηλείας στην παιδιατρική μονάδα εντατικής θεραπείας και το παραλήρημα πιθανότατα να συμβάλλει σε αυτήν την ανάγκη. Μια μελέτη που περιελάμβανε μόνο τις ημέρες που οι ασθενείς βρίσκονται σε μηχανικό αερισμό, έδειξε αύξηση κατά 12% στο κόστος νοσηλείας τις ημέρες που οι ασθενείς επιπλέον του μηχανικού αερισμού εκδήλωναν και παραλήρημα. Αυτό υποδηλώνει ότι η φροντίδα των παιδιών με παραλήρημα απαιτεί επιπλέον πόρους. Τα δεδομένα υποδεικνύουν επίσης μια σχέση-απόκρισης μεταξύ παραληρήματος και κόστους. Επί του παρόντος δεν έχουμε τρόπο να αποδώσουμε τη βαρύτητα του παραληρήματος ενός παιδιού. Αντί αυτού χρησιμοποιείται από τους μελετητές η διάρκειά του ως δείκτης βαρύτητας. Με βάση την αυξημένη διάρκεια ντελίριου, υπάρχει και ανάλογη αύξηση στο κόστος των νοσοκομειακών εξόδων. (4) Σε μια ανάλυση κόστους 464 εισαγωγών στην μονάδα εντατικής νοσηλείας, το παιδιατρικό παραλήρημα συσχετίστηκε με αύξηση κατά 85% στο κόστος νοσηλείας, συνυπολογίζοντας τις ημέρες νοσηλείας, την ηλικία, το φύλο και τη βαρύτητα της νόσου. (3) Ομοίως, σε μια ομάδα βαρέως πασχόντων παιδιών που αναρρώνουν από χειρουργική επέμβαση (n=93), οι ερευνητές βρήκαν σημαντικές συσχετίσεις μεταξύ αυξημένου επιπέδου φροντίδας, αυξημένου φόρτου εργασίας και κόστους νοσηλείας. (1)

Αντιμετώπιση

Το παραλήρημα όπως έχει ήδη οριστεί είναι αποτέλεσμα οξείας διαταραχής του εγκεφάλου, και θεωρείται ότι προκύπτει από την επίδραση συνδυασμού παραγόντων, κυρίως της υποκείμενης νόσου, της ίδιας της θεραπείας, αλλά και του περιβάλλοντος της ΜΕΘ. Η αντιμετώπιση του παραληρήματος βασίζεται στη ρύθμιση αυτών των παραγόντων, οπότε η θεραπεία του είναι ουσιαστικά η θεραπεία της υποκείμενης αιτίας του. Η διαχείριση του παραληρήματος βασίζεται στον αποτελεσματικό έλεγχο των δυνητικά επώδυνων και επικίνδυνων συμπτωμάτων του και ενδεχομένως να χρειαστεί η συνεργασία διαφορετικών ιατρικών ειδικοτήτων, συμπεριλαμβανομένων των εντατικολόγων, των παιδιάτρων, των νευρολόγων και των παιδοψυχιάτρων για την αντιμετώπιση του.

Μη φαρμακευτική παρέμβαση

Βασική αρχή στη διαχείριση του ασθενούς είναι ότι, η οποιαδήποτε αλλαγή της νοητικής κατάστασης δε θα πρέπει να αποδίδεται αυτόματα στο παραλήρημα. Ο ασθενής πρέπει να εξετάζεται κλινικά, συμπεριλαμβάνοντας μια προσεκτική νευρολογική εξέταση και να πραγματοποιούνται οι ανάλογες εργαστηριακές και απεικονιστικές εξετάσεις. Απαραίτητα βήματα είναι να αποκλειστούν η υποξία, η ηπατική ή νεφρική ανεπάρκεια, που μπορεί να επηρεάσουν το επίπεδο συνείδησης, καθώς και μια πιθανή νέα λοίμωξη, εφόσον το παραλήρημα μπορεί να προηγείται του πυρετού.

Στη συνέχεια, και εφόσον αξιολογηθούν οι παράγοντες που αφορούν τον ασθενή, θα πρέπει να αναθεωρηθεί ο βαθμός καταστολής και αναλγησίας του ασθενούς. Η αναλγησία θα πρέπει να είναι επαρκής, ιδίως στις μικρότερες ηλικίες, που δεν μπορούν να μιλήσουν και να εκφράσουν το επίπεδο πόνου. Η καταστολή πρέπει να ελαχιστοποιείται, όσο αυτό είναι κλινικά δυνατόν, και ιδίως η έκθεση του παιδιού σε βενζοδιαζεπίνες (αντικατάσταση με δεξμεντετομιδίνη). Όπου είναι εφικτό, άλλα φάρμακα που προκαλούν παραλήρημα όπως λόγω χάρη τα αντιχολινεργικά και τα στεροειδή θα πρέπει να διακόπτονται. Από την άλλη, η ίδια η αποκλιμάκωση της χορήγησης οπιοειδών και βενζοδιαζεπινών μπορεί επίσης να προκαλέσει παραλήρημα στο πλαίσιο του συνδρόμου στέρησης. Για την αποφυγή του συνδρόμου στέρησης υπάρχουν κανόνες σταδιακής αποκλιμάκωσης της καταστολής, καθώς και χορήγηση υποκατάστατων φαρμάκων. (7,36)

Επιπλέον το περιβάλλον θα πρέπει να είναι φιλικό, ελαχιστοποιώντας τα αρνητικά ερεθίσματα που δίνονται στον ασθενή και οδηγούν σε επιδείνωση του παραληρήματος. Σε γενικό πλαίσιο η βελτιστοποίηση του περιβάλλοντος των ασθενών στη ΜΕΘ είναι αναπόσπαστο μέρος τόσο στη θεραπεία όσο και στην πρόληψη του παραληρήματος. Απλές παρεμβάσεις όπως η χρήση γυαλιών ή ακουστικών βαρηκοΐας του ασθενούς, η συνεχής προσπάθεια επαναπροσανατολισμού του ασθενούς στο περιβάλλον, περιορισμός των αλλαγών του προσωπικού, η μείωση του θορύβου, η μεταφορά αγαπημένων αντικειμένων από το σπίτι και η τήρηση ημερήσιου προγράμματος, είναι παρεμβάσεις που μπορούν να γίνουν εύκολα και θα πρέπει να ενθαρρύνονται. Ρολόγια, ημερολόγια, εικόνες και οικεία αντικείμενα από το σπίτι βοηθούν στη μείωση του άγχους. Ιδιαίτερη βαρύτητα έχει η τήρηση των φυσιολογικών κιρκάδιων ρυθμών και η αποφυγή διατάραξης του ύπνου (κλειστά φώτα το βράδυ, ελάχιστες παρεμβάσεις κατά την διάρκεια της νύχτας). Ο καλός φωτισμός την ημέρα και ο χαμηλός φωτισμός τη νύχτα βοηθούν στη διάκριση ημέρας-νύχτας και στη διατήρηση ενός ημερήσιου κύκλου ύπνου-εγρήγορσης. (7,9)

Τα ερεθίσματα κατά τη διάρκεια της ημέρας, ιδανικά θα πρέπει να ακολουθούν όσο το δυνατόν μια φυσιολογική ρουτίνα, συμπεριλαμβανομένης της γνωστικής και της σωματικής δραστηριότητας των ασθενών. Η πρόωμη κινητοποίηση στην παιδιατρική ΜΕΘ όχι μόνο φαίνεται να είναι εφικτή, αλλά επιπλέον συμβάλλει θετικά στην μείωση των ποσοστών παραληρήματος. Η διαχείριση σε συνδυασμό με την προσαρμογή του περιβάλλοντος είναι συχνά επαρκείς για τη διαχείριση των συμπτωμάτων του παραληρήματος στους νεαρούς ασθενείς και μπορεί να μην απαιτείται φαρμακευτική αγωγή.(9)

Φαρμακευτική παρέμβαση

Στις περιπτώσεις όπου οι παραπάνω παρεμβάσεις δεν είναι αρκετές, έχει θέση η χορήγηση φαρμάκων, τα οποία μέχρι σήμερα λόγω έλλειψης εγκεκριμένων οδηγιών είναι «off-label» στα παιδιά. Οι περισσότερες μελέτες που έχουν γίνει αφορούν στην χρήση άτυπων αντιψυχωσικών και ιδίως της κουετιαπίνης. Τα δεδομένα που υπάρχουν σε παιδιά είναι σχετικά λίγα και η χορήγηση βασίζεται σε μελέτες σε πληθυσμούς ενήλικων ασθενών. Παρόλα αυτά, έχει βρεθεί ότι η βραχυπρόθεσμη χρήση της κουετιαπίνης για τη θεραπεία του παραληρήματος σε παιδιά είναι ασφαλής, χωρίς να αναφέρονται σοβαρές ανεπιθύμητες παρενέργειες. (37). Ο Joyce και οι συνεργάτες του (2015) αξιολόγησαν την ασφάλεια της κουετιαπίνης, για τη διαχείριση του παραληρήματος σε 50 ασθενείς, που νοσηλεύτηκαν σε παιδιατρική μονάδα εντατικής νοσηλείας. Από τα 16 παιδιά που υποβλήθηκαν σε ηλεκτροκαρδιογράφημα κατά την περίοδο της μελέτης, το 18,75% (n=3) είχε παρατεταμένο διορθωμένο διάστημα QT (QTc). Για ένα παιδί, το παρατεταμένο QTc υποχώρησε χωρίς

παρέμβαση, ενώ η δόση κουετιαπίνης μειώθηκε σε ένα άλλο. Το τρίτο παιδί κατέληξε, αλλά από αιτία ανεξάρτητη με την παράταση του QTc. Δεδομένου ότι μόνο το 32% του προς μελέτη πληθυσμού υποβλήθηκε σε έλεγχο με ηλεκτροκαρδιογράφημα, είναι δύσκολο να προσδιοριστεί η πραγματική έκταση των αλλαγών στο ηλεκτροκαρδιογράφημα που προκλήθηκαν στους μη συμμετέχοντες. (37) Η κουετιαπίνη φαίνεται να σχετίζεται λιγότερο με ηπατικές επιπλοκές και επομένως μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία, σε ηπατική ανεπάρκεια, πριν ή μετά τη μεταμόσχευση ήπατος. Αυτό που θα πρέπει να έχει στο νου του ο θεράπων ιατρός που τη χορηγεί, είναι να παρακολουθεί κατά την πρώτη χορήγηση για εξωπυραμидικά σημεία, παράταση του QT και διαταραχή του καρδιακού ρυθμού. Βασικό μειονέκτημά της είναι ότι το σκεύασμα βρίσκεται μόνο σε μορφή δισκίου και λαμβάνεται από την πεπτική οδό. Έτσι, αν και η κουετιαπίνη είναι το άτυπο αντιψυχωσικό που περιγράφεται ευρύτερα στη θεραπεία του παιδιατρικού παραληρήματος, η μοναδική μέθοδος χορήγησης της ως δισκίο άμεσης αποδέσμευσης καθιστά δύσκολο και τον προσδιορισμό της δόσης χορήγησης με ακρίβεια, αλλά και δεν είναι κατάλληλη για χορήγηση σε ασθενείς με διαταραχές από το γαστρεντερικό. (38)

Περιορισμένα δεδομένα υπάρχουν και από τη χρήση είτε της αλοπεριδόλης είτε άλλων άτυπων αντιψυχωσικών, συμπεριλαμβανομένης της ρισπεριδόνης και της φλουφαιναζίνης σε βαρέως πάσχοντα παιδιά. Η αλοπεριδόλη χρησιμοποιείται στην κλινική πράξη εδώ και πολλά χρόνια και είναι η ουσία που έχει περιγραφεί περισσότερο από τις υπόλοιπες στη βιβλιογραφία. Είναι ένα αντιψυχωσικό πρώτης γενιάς, που διατίθεται για ενδοφλέβια θεραπεία και έχει ταχεία έναρξη δράσης. Η ενδομυϊκή χορήγησή της γενικά αποφεύγεται σε παιδιατρικούς ασθενείς. Ωστόσο, υπάρχει σημαντικός κίνδυνος για αρρυθμίες και υπερπυρεξία, επομένως η χρήση θα πρέπει να περιορίζεται σε οξεία ψύχωση ή σοβαρό παραλήρημα, που απαιτεί επείγουσα θεραπεία. Επιπλέον, εμφανίζει μικρότερο, αλλά υπαρκτό κίνδυνο για εμφάνιση δυστονικών αντιδράσεων. (9,38) Σε μια πειραματική μελέτη 13 ασθενών παιδιατρικής ΜΕΘ, ο Slooff και οι συνεργάτες του (2018) αξιολόγησαν την ασφάλεια της διαχείρισης των ασθενών με αλοπεριδόλη, βάσει πρωτοκόλλου. Ανεπιθύμητες ενέργειες σημειώθηκαν στο 38% (n=5) των ασθενών, οι οποίες αφορούσαν σε τέσσερις περιπτώσεις εμφάνισης εξωπυραμидικών συμπτωμάτων και δύο βαριάς καταστολής. Στις μισές από αυτές τις περιπτώσεις, η ανεπιθύμητη ενέργεια υποχώρησε μετά τη μείωση της δόσης της αλοπεριδόλης. Στις υπόλοιπες, η αλοπεριδόλη χρειάστηκε να διακοπεί και σε δύο περιπτώσεις κρίθηκε αναγκαία η χορήγηση βιπεριδένης, ενός αντιχολινεργικού σκευάσματος, που χορηγείται στις περιπτώσεις εμφάνισης όψιμης δυσκινησίας. Σύμφωνα με τους ερευνητές παρατηρήθηκε μια μέση κλινική βελτίωση δύο έως τριών ημερών στα συμπτώματα του παραληρήματος, αλλά η έλλειψη ομάδας ελέγχου καθιστά αδύνατη την διεξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων.(6)

Ομοίως, η ολανζαπίνη είναι επίσης τυπικά διαθέσιμη ως δισκίο, αν και υπάρχει ενδομυϊκή ένεση. Σε μια αναδρομική ανάλυση, ο Sassano-Higgins και οι συνεργάτες του (2013) συνέκριναν τα συμπτώματα παραληρήματος μεταξύ παιδιών που έλαβαν ολανζαπίνη (n=31), ένα άτυπο αντιψυχωσικό, και παιδιών που δεν έλαβαν αντιψυχωσικά (n=28). Και οι δύο ομάδες είχαν σημαντική βελτίωση στη βαρύτητα του παραληρήματος. Ωστόσο, ελέγχοντας την αρχική βαρύτητα, τα παιδιά που έλαβαν ολανζαπίνη εμφάνισαν μεγαλύτερη βελτίωση στα συμπτώματα παραληρήματος από εκείνα που δεν έλαβαν. Βασικό μειονέκτημα αυτής της μελέτης, που μειώνει και την αξιοπιστία των αποτελεσμάτων είναι ότι δεν έγινε εξ αρχής χρήση μιας επικυρωμένης μεθόδου για την αξιολόγηση της βαρύτητας του παιδιατρικού παραληρήματος, αλλά μόνο αναδρομικά με την εφαρμογή του DRS.(39) Η ρισπεριδόνη είναι ένας άλλος άτυπος αντιψυχωσικός παράγοντας που έχει χρησιμοποιηθεί επιτυχώς για τη θεραπεία του παραληρήματος σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς στη ΜΕΘ, αν και το προφίλ των παρενεργειών της την καθιστά λιγότερο κατάλληλη, καθώς υπάρχει αυξημένος κίνδυνος για εξωπυραμιδικά συμπτώματα, όψιμη δυσκινησία και δευτερογενή προλακτιναιμία. (9)

Πίνακας 3. Δόσεις και σκευάσματα αντιψυχωσικών φαρμάκων (37)

	Χρόνος ημίσειας ζωής (h)	Δόση έναρξης	Μορφή
<i>Haloperidol</i>	8.5–36	0.1 mg	Tablet, IV
<i>Risperidone</i>	3–21	0.05–0.5 mg	Liquid, IM Tablet, liquid, ODT
<i>Olanzapine</i>	20–40	1–2.5 mg	Tablet, ODT, IM
<i>Quetiapine</i>	6	6.25–12.5 mg	Tablet
<i>Zispradone</i>	3–10	No data	Tablet, IM
<i>Aripiprazole</i>	75	No data	Tablet, liquid, ODT, IM

Όλα τα αντιψυχωσικά φάρμακα μπορεί να προκαλέσουν αρρυθμίες, συνήθως με παράταση του διαστήματος QT, αυξάνοντας τον πιθανό κίνδυνο για κοιλιακή αρρυθμία, torsades de pointes και αιφνίδιο καρδιακό θάνατο. Οι ανεπιθύμητες επιδράσεις στο καρδιαγγειακό εμφανίζονται λιγότερο συχνά σε παιδιά και εφήβους από ότι στους ενήλικες. Σημαντική σύσταση πριν την έναρξη αντιψυχωσικής αγωγής είναι ο προσδιορισμός του διαστήματος QT και παρακολούθησή του, καθώς και η στενή παρακολούθηση και ρύθμιση των επιπέδων μαγνησίου και καλίου. (38,40) Από τα άλλα συστήματα, μπορεί να εμφανιστεί κλινικά μη

σημαντική ηπατική δυσλειτουργία με χολόσταση, αύξηση της αλκαλικής φωσφατάσης και υπερτρανσαμινασαιμία. Τα ευρήματα αυτά φαίνεται να υποχωρούν με την διακοπή της αγωγής. (41) Επιπλέον, τροποποίηση δόσης για νεφρική ανεπάρκεια συνήθως δεν απαιτείται, εκτός από ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση ή συνεχή φλεβο-φλεβική αιμοδιήθηση. Τέλος, τα αντιψυχωσικά μπορεί να προκαλέσουν ήπια, κλινικά ασήμαντη λευκοπενία.(40)

Η προσέγγιση ABCDEFGH

Η προσέγγιση ABCDEFGH είναι ευρέως γνωστή ως η πιο αποτελεσματική όσον αφορά τους κινδύνους της καταστολής, του παραληρήματος και της ακινησίας.

Το **ABCDEFGH** αποτελείται από:

- A.** Διαχείριση αεραγωγού, αξιολόγηση, πρόληψη και διαχείριση του πόνου.
- B.** Δοκιμασία αναπνοής, συμπεριλαμβανομένων καθημερινών διακοπών μηχανικού αερισμού, δοκιμών αυτόματης αφύπνισης και δοκιμών αυθόρμητης αναπνοής.
- C.** Επιλογή αναλγησίας και καταστολής, συντονισμός φροντίδας και επικοινωνία.
- D.** Αξιολόγηση παραληρήματος, πρόληψη και διαχείριση.
- E.** Πρώιμη κινητοποίηση και άσκηση.
- F.** Οικογενειακή συμμετοχή, παραπομπές παρακολούθησης και λειτουργική συμφιλίωση.
- G.** Καλή επικοινωνία μεταβίβασης.
- H.** Ενημέρωση περιβάλλοντος για PICS(Post Intensive Care Syndrome) και PICS-F.

Πρόληψη

Μέχρι πρόσφατα, η εισαγωγή στη μονάδα εντατικής θεραπείας, συνοδευόταν από καταστολή, ακινησία και ένα περιβάλλον γεμάτο από τα θορυβώδη ηχητικά σήματα μηχανημάτων και έντονα φώτα κατά τη διάρκεια της ημέρας και της νύχτας. Για τα παιδιά, ο χρόνος με τους γονείς περιοριζόταν σε συγκεκριμένες ώρες την ημέρα. Ευτυχώς, είναι πλέον επαρκώς κατανοητό ότι αυτή η προσέγγιση στη φροντίδα των ασθενών όχι μόνο δεν είναι η βέλτιστη, αλλά στην πραγματικότητα είναι επιβλαβής για τον ασθενή. Κατά συνέπεια, γίνεται μεγάλη προσπάθεια να δημιουργηθούν φιλικά προς τον ασθενή περιβάλλοντα. Μια ουσιώδης αλλαγή είναι η συνειδητοποίηση ότι η πρόληψη του παραληρήματος είναι μια διεπιστημονική προσπάθεια, που απαιτεί εκπαίδευση νοσηλευτών, γιατρών, φυσικοθεραπευτών και άλλων ειδικοτήτων που εμπλέκονται στην νοσηλεία στην εντατική. (9)

Δημιουργώντας ένα φιλικό περιβάλλον (38)

Γνωστοί φροντιστές και προσωπικό

Διάκριση ημέρας-νύχτας: διατήρηση του ημερήσιου κύκλου

Ρολόγια και ημερολόγια

Γνωστά αντικείμενα και φωτογραφίες της οικογένειας

Ελαχιστοποίηση του θορύβου

Συχνός επαναπροσανατολισμός και επιβεβαίωση, ειδικά κατά την αφύπνιση

Σε αρκετές μελέτες που πραγματεύονται την πρόληψη του παραληρήματος στη μονάδα εντατικής θεραπείας, τονίζεται η μεγάλη σημασία που έχει η δημιουργία ενός φιλικού προς τους νοσηλευόμενους ασθενείς περιβάλλοντος. Αρχικά, η Υπηρεσία Προστασίας του Περιβάλλοντος (ΥΠΑ) συνιστά να τηρείται το όριο των 45 dB σε νοσοκομειακά περιβάλλοντα. Τα επίπεδα θορύβου που υπάρχουν στην μονάδα δε θα πρέπει να ξεπερνούν κατά πολύ τα επιτρεπτά αυτά επίπεδα. Η χρήση ακουστικών για περιορισμό του θορύβου ή η εφαρμογή χαλαρωτικής μουσικής μπορούν να βοηθήσουν στην ένταση που δημιουργείται από τα μηχανήματα κατά τη νοσηλεία στην μονάδα. (42)

Επιπλέον, τόσο η θερμοκρασία όσο και το επίπεδο υγρασίας θα πρέπει να ρυθμίζονται, ώστε να δημιουργείται ένα άνετο για τον ασθενή περιβάλλον. Τα επίπεδα υγρασίας, συστήνεται από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας, να είναι 30-60%. Περιβάλλοντα με χαμηλά επίπεδα υγρασίας προκαλούν ορισμένα προβλήματα στο δέρμα, τα μάτια και τον αεραγωγό, επιδεινώνουν το αίσθημα κόπωσης, και μπορούν να προδιαθέσουν σε λοιμώξεις, διαταραχή του ύπνου και δυσκολία στην ομιλία. (43)

Ο συνεχής φωτισμός στις ΜΕΘ κάνει τους ασθενείς να χάσουν τον κύκλο ύπνου-εγρήγορησης. Το φυσικό φως στο περιβάλλον φροντίδας, στο οποίο αποδίδεται επίσης μεγάλη σημασία από τους διάφορους ερευνητές, μπορεί να βοηθήσει τους ασθενείς να επανέλθουν στον κερκάρδιο ρυθμό τους και να συμβάλλει στην ανάρρωσή τους. Ωστόσο, η μονάδα εντατικής νοσηλείας είναι χώρος όπου το φως της ημέρας είναι ανεπαρκές και η χρήση τεχνητού φωτισμού είναι απαραίτητη. Παρόλα αυτά υπάρχει η δυνατότητα χρήσης φωτισμού που προσομοιάζει στο φυσικό και θεωρείται πιο φιλικός για τους ασθενείς, βελτιώνοντας έτσι την ποιότητα ζωής του ασθενούς, χωρίς να επηρεάζεται η ιατρική φροντίδα. Επιπλέον, παρεμβάσεις που μπορούν εύκολα και χωρίς κόστος να βελτιώσουν τις συνθήκες νοσηλείας, είναι η χρήση γυαλιών ηλίου από τους ασθενείς όπως και μάσκες για τα μάτια κατά την διάρκεια του ύπνου. (42,43)

Δεδομένης της ζωτικής σημασίας του ύπνου για τη λειτουργία ενός υγιούς οργανισμού, είναι λογικό ότι η εξασφάλισή του θα διαδραματίζει ιδιαίτερα σημαντικό ρόλο σε περιόδους ακραίας σωματικής και ψυχολογικής ευπάθειας, όπως όταν τα παιδιά και οι έφηβοι νοσηλεύονται για βαριά νόσο, ιδίως σε μονάδες εντατικής θεραπείας. Είναι ευρέως αποδεκτό ότι η επαρκής ποσότητα υψηλής ποιότητας ύπνου είναι αναπόσπαστο κομμάτι της συνολικής υγείας των παιδιών και των εφήβων. Σε ένα κατά τα άλλα υγιές αναπτυσσόμενο παιδί, οι διαταραχές ύπνου μπορεί να έχουν σοβαρό αντίκτυπο και να οδηγήσουν σε μεταβολή της καθημερινότητάς του, σε τόσο σοβαρό βαθμό, που να επηρεάσουν αρνητικά την νευροαναπτυξιακή του εξέλιξη, την κατάκτηση των νευρογνωστικών ορόσημων, τον τρόπο με τον οποίο συμπεριφέρεται και την ακαδημαϊκή του απόδοση. Η κακή ποιότητα ύπνου έχει συσχετισθεί με την ανάπτυξη μεταβολικής διαταραχής - όπως η αντίσταση στην ινσουλίνη - σε παιδιά και εφήβους, ενώ σε χρόνιες νόσους όπου υπάρχει συνεχόμενος πόνος, όπως είναι λογικό οδηγεί σε κακής ποιότητας ύπνο, που με την σειρά του επιδεινώνει τον πόνο, δημιουργώντας ένα φαύλο κύκλο. (44)

Οι διαταραχές ύπνου μπορούν να κατηγοριοποιηθούν σε στέρηση ύπνου, σε ελαττωμένο συνολικό ημερήσιο χρόνο ύπνου και σε κατακερματισμό ύπνου, όπου συμβαίνουν συχνές αφυπνίσεις ή διακοπές, με τον ασθενή να μην έχει ικανοποιητικό συνολικό χρόνο ύπνου. Και τα δύο φαίνεται να επηρεάζουν και να οδηγούν εξίσου στις φυσιολογικές και μεταβολικές διαταραχές που περιγράφονται παρακάτω. Ο ύπνος είναι ένας βασικός παράγοντας, που συμβάλλει στην ανάρρωση από κρίσιμη νόσο και οι διαταραχές του μπορούν να επηρεάσουν σοβαρά το καρδιαγγειακό, το ενδοκρινικό και το ανοσοποιητικό σύστημα. (9,44)

Η ανεπαρκής ποσότητα ή/και ποιότητα ύπνου συμβάλλει στην αύξηση των κατεχολαμινών και στα αυξημένα επίπεδα κορτιζόλης, στην αύξηση της γλυκόζης στο αίμα και στην αυξημένη αντίσταση στην ινσουλίνη. Ορισμένα στοιχεία δείχνουν ότι ο μεταβολικός ρυθμός αυξάνεται όταν ο ύπνος είναι φτωχός, κάτι που επιδεινώνεται από το γεγονός ότι το σώμα δεν

είναι σε θέση να εκτελέσει επαρκώς λειτουργίες αποκατάστασης του οξειδωτικού στρες και της φλεγμονής που υπάρχει, λόγω απουσίας κανονικής λειτουργικής δραστηριότητας ύπνου. (42) Συγκεκριμένα, τα παιδιά στην παιδιατρική μονάδα εντατικής νοσηλείας έχει αποδειχθεί ότι στερούνται της αρχιτεκτονικής του ύπνου, που αφορά στη δραστηριότητα των αργών κυμάτων, με ουλτράδιο ρυθμό εμφάνισης, που παρατηρείται σε υγιή παιδιά και η οποία πιστεύεται ότι προάγει την επούλωση, τη νευρωνική ανάπτυξη και την ωρίμανση της συναπτικότητας των νευρωνικών κυττάρων. Επιπλέον, όταν ο ασθενής στερείται τον ύπνο, του δημιουργείται ένα προφλεγμονώδες περιβάλλον, με την αύξηση της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης ορού και των ιντερλευκινών 1, 2 και 6, μια σχετική κατάσταση ανοσοκαταστολής, που οδηγεί σε κακή επούλωση του τραύματος σε μετεγχειρητικούς ασθενείς. (43)

Η προώθηση του ύπνου υψηλής ποιότητας κατά τη διάρκεια της παραμονής του ασθενούς στην παιδιατρική μονάδα εντατικής νοσηλείας είναι εξαιρετικά σημαντική πέρα από την αρχική φάση της ανάρρωσης. Πολλοί ασθενείς που αναρρώνουν από την οξεία φάση της νόσου, υπόκεινται σε επίμονες διαταραχές ύπνου μήνες μετά τη νοσηλεία. Σε μια συστηματική ανασκόπηση ενηλίκων ασθενών από τους Altman et al. εντόπισαν 22 μελέτες για την ποιότητα ύπνου μετά τη μονάδα εντατικής νοσηλείας. Οι μελέτες αυτές χρησιμοποίησαν ένα συνδυασμό υποκειμενικών και αντικειμενικών μετρήσεων, για να περιγράψουν τα συνολικά ποσοστά διαταραχών ύπνου. Σύμφωνα με αυτές 50-66% των ασθενών εμφάνιζαν διαταραχές ύπνου τον πρώτο μήνα μετά την έξοδο και 22-57% μεταξύ 3 και 6 μηνών μετά το εξιτήριο. (44) Αυτά τα ευρήματα έχουν επίσης αναφερθεί σε παιδιατρικούς ασθενείς, που εξήλθαν από μονάδες εντατικής θεραπείας. Σε σύγκριση με υγιείς μάρτυρες, ένα δείγμα 88 παιδιών που νοσηλεύονταν σε παιδιατρική μονάδα εντατικής του Ηνωμένου Βασιλείου είχε στατιστικά σημαντικά υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης διαταραχής ύπνου μετά το εξιτήριο, 72% έναντι 49%, με πιο συχνές διαταραχές τη δυσκολία στην επέλευση του ύπνου και τις επαναλαμβανόμενες νυχτερινές αφυπνίσεις. Η κρίσιμη νόσος και η νοσηλεία στην μονάδα, φάνηκε ότι ήταν από μόνοι τους, αρκετά ισχυροί παράγοντες για να επηρεάσουν τον ύπνο. (45) Όλο και περισσότερα στοιχεία δείχνουν ότι η παραμονή στην παιδιατρική μονάδα εντατικής νοσηλείας αποτελεί αρνητικό προγνωστικό παράγοντα για την ποιότητα του ύπνου μετά τη νοσηλεία. Η σημασία της πρόληψης των διαταραχών ύπνου και της προώθησης του υγιούς μοντέλου ύπνου στην παιδιατρική μονάδα εντατικής θεραπείας αναγνωρίζεται πλέον σε διεθνές οργανωτικό επίπεδο, με τη συμπερίληψη του ύπνου ως πυλώνα υψηλής ποιότητας παροχής φροντίδας στην εντατική. Το 2018, η βελτίωση της ποιότητας και ποσότητας του ύπνου και η μείωση του περιορισμού της κίνησης στις μονάδες προστέθηκαν στις κατευθυντήριες οδηγίες του 2013 Pain, Agitation, and Delirium (PAD) της Εταιρείας Εντατικής Ιατρικής Φροντίδας για να δημιουργήσουν τις

νέες κατευθυντήριες πρακτικές οδηγίες κλινικής φροντίδας, Pain, Agitation, Delirium, Immobility, and Sleep (PADIS).(19)

Η διασφάλιση της ασφαλούς φροντίδας για τα βαρέως άρρωστα παιδιά απαιτεί αποτελεσματική αναλγησία και καταστολή. Ωστόσο, η χρήση αναλγητικών και ηρεμιστικών φαρμάκων εγκυμονεί κινδύνους. Τα οπιοειδή και οι βενζοδιαζεπίνες σχετίζονται με καταστολή του αναπνευστικού κέντρου, την ανάπτυξη ανοχής και εθισμού, την εμφάνιση ιατρογενούς στερητικού συνδρόμου, αλλά και την εμφάνιση παραληρήματος. Η κεταμίνη από την άλλη, μπορεί να οδηγήσει σε υπέρταση, αυξημένη σιελόρροια, εμφάνιση παραληρήματος, διέγερση του ασθενούς και σοβαρές παραισθήσεις. Η δεξμεντομιδίνη επιδρά στο καρδιαγγειακό, με την εμφάνιση βραδυκαρδίας, υπότασης ή και υπέρτασης, παρενέργειες που οδηγούν σε περιορισμό της χρήσης σε επιλεγμένους υποπληθυσμούς ασθενών. Έχει επίσης συσχετιστεί με σύνδρομο στέρησης μετά από παρατεταμένη χορήγηση. Αρκετές μελέτες έχουν αναφέρει ότι η έκθεση σε αναλγητικά και ηρεμιστικά φάρμακα νωρίς στη ζωή, έχει συνδεθεί με δυσμενή νευροαναπτυξιακά αποτελέσματα. Αν και αυτά τα αποτελέσματα δεν αναφέρονται με συνέπεια στις διάφορες μελέτες, αποτελούν μια λογική αιτία ανησυχίας στην μακροπρόθεσμη παρακολούθηση των ασθενών μετά την έξοδο από τη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας Παιδών (9,14,19)

Η υπερβολική καταστολή μπορεί να επιμηκύνει τη διάρκεια του μηχανικού αερισμού, να αυξήσει τον κίνδυνο αποτυχίας της αποσωλήνωσης και να αυξήσει το κόστος υγειονομικής περίθαλψης. Τα παραπάνω, σε συνδυασμό με την αυξημένη έκθεση σε αναλγητικά και ηρεμιστικά φάρμακα, συμβάλλουν περαιτέρω στην ανάπτυξη ανοχής, στην εκδήλωση ιατρογενούς στερητικού συνδρόμου και παραληρήματος. Από την άλλη, η μη επαρκής καταστολή του ασθενούς δεν είναι θεμιτή, καθώς με τη σειρά της σχετίζεται με διέγερση, αυξημένο κίνδυνο για ανεπιθύμητες ενέργειες του ασθενούς, όπως ατυχηματική αποσωλήνωση ή ατυχηματική αφαίρεση άλλων επικουρικών συσκευών, και κυρίως ψυχολογική δυσφορία τόσο για τους ασθενείς όσο και για τους συνοδούς τους. (9)

Η επίτευξη επαρκούς αναλγησίας και καταστολής στη παιδιατρική μονάδα εντατικής θεραπείας είναι μια διαρκής πρόκληση. Οι κατευθυντήριες οδηγίες υποστηρίζουν όλο και περισσότερο την αξιολόγηση της αναλγησίας και της καταστολής, χρησιμοποιώντας τυποποιημένα εργαλεία αξιολόγησης παρατήρησης και τιτλοδότησης του βάθους της καταστολής σε έναν προκαθορισμένο στόχο. Ωστόσο, έρευνες και μελέτες παρατήρησης της κλινικής πράξης δείχνουν ότι η εφαρμογή τέτοιων πρακτικών απέχει πολύ από το να είναι καθολική. Σε μια έρευνα, μόνο το 36% των ερωτηθέντων ανέφερε τη χρήση πρωτοκόλλων καταστολής και σε μια άλλη, μόνο το 42% των μονάδων έθεσαν τακτικά στόχους καταστολής για συγκεκριμένους ασθενείς. Υπάρχουν αυξανόμενα στοιχεία για την ασφάλεια και το ρόλο της καθημερινής διακοπής της καταστολής και της τυποποιημένης, στοχευμένης

καταστολής στη μείωση της αθροιστικής έκθεσης σε αναλγητικά και ηρεμιστικούς παράγοντες, μειώνοντας έτσι τη συχνότητα επιπλοκών, όπως το σύνδρομο απόσυρσης και το παραλήρημα. Ωστόσο, η δοσολογία και ο ρυθμός χορήγησης αναλγητικών και ηρεμιστικών φαρμάκων μεταξύ των διαφόρων μονάδων ποικίλει, εν μέρει λόγω των προκαταλήψεων των κλινικών ιατρών και της έως τώρα συνήθους πρακτικής τους. (9,46)

Η μειωμένη έκθεση σε ηρεμιστικά, ιδιαίτερα στις βενζοδιαζεπίνες, μειώνει τον κίνδυνο ιατρογενούς παραληρήματος. Όταν απαιτείται καταστολή, θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η χρήση εναλλακτικών ουσιών έναντι των βενζοδιαζεπινών, όπως για παράδειγμα της δεξμεντετομιδίνης, καθώς φαίνεται να σχετίζεται λιγότερο με την εμφάνιση διαταραγμένου επιπέδου επικοινωνίας (ντελίριο ή κόμα), αλλά και με λιγότερες μέρες νοσηλείας των ασθενών υπό καταστολή. Αυτό εξηγείται εύκολα με βάση τη βιολογία, καθώς οι βενζοδιαζεπίνες έχουν υψηλή συγγένεια με τους υποδοχείς GABA και η ενεργοποίηση αυτών των υποδοχέων μπορεί να αλλάξει τα επίπεδα πολυάριθμων νευροδιαβιβαστών, οδηγώντας σε παραλήρημα. Οι βενζοδιαζεπίνες καταστέλλουν επίσης τον ύπνο των βραδέων κυμάτων, επηρεάζοντας έτσι την ποιότητα του ύπνου.

Η πρόληψη του παραληρήματος σε παιδιά σε κίνδυνο είναι εφικτή εάν ακολουθήσουμε μια συστηματική προσέγγιση που έχει ως στόχους:

- (1) την ενισχυμένη ευαισθητοποίηση και τον καθολικό έλεγχο για εμφάνιση παραληρήματος.
- (2) την εφαρμογή πρωτοκόλλου χορήγησης αναλγησίας και καταστολής.
- (3) την ενσωμάτωση στην νοσηλευτική τακτική της πρώιμης κινητοποίησης.
- (4) τη διατήρηση ενός υγιούς μοτίβου ύπνου.
- (5) την ενεργό συμμετοχή των μελών της οικογένειας στην καθημερινή φροντίδα.

Πίνακας 4. Το πρωτόκολλο διακοπής καταστολής και αναλγησίας στην παιδιατρική ΜΕΘ του Children's Hospital in Philadelphia

<i>Πρωτόκολλο αποκλιμάκωσης και διακοπής</i>	
<i>Ασθενής υπό χορήγηση για <5 ημέρες:</i>	Η καταστολή θα πρέπει να διακόπτεται πριν την αποσωλήνωση και ο ασθενής να παρακολουθείται στενά για σημεία συνδρόμου στέρησης για τις επόμενες 48 ώρες
<i>Ασθενής υπό χορήγηση για 5-9 ημέρες:</i>	Ελάττωση της έγχυσης κατά 50% της δόσης το 1ο 24ωρο. Επιπλέον ελάττωση κατά περαιτέρω 50% τις επόμενες 24 ώρες και μετά διακοπή. Για ασθενείς σε πολύ υψηλή καταστολή ή χορήγηση φεντανύλης, σκεφτείτε την ελάττωση κατά 10% της αρχικής δόσης κάθε 12 ώρες.
<i>Ασθενής υπό χορήγηση για 10-14 ημέρες:</i>	Ελάττωση της έγχυσης κατά 10% της αρχικής δόσης κάθε 12 ώρες. Εάν χορηγούνται και οπιοειδή και βενζοδιαζεπίνες, ελάττωση κάθε 6 ώρες με εναλλασσόμενο τρόπο.
<i>Ασθενής υπό χορήγηση για >15 ημέρες:</i>	Για ασθενείς που λαμβάνουν πολύ υψηλή καταστολή ή έγχυση φεντανύλης, ελάττωση κατά 10% της αρχικής δόσης κάθε 24 ώρες. Ελάττωση της έγχυσης κατά 10% της αρχικής δόσης κάθε 24 ώρες Εάν χορηγούνται και οπιοειδή και βενζοδιαζεπίνες, ελάττωση κάθε 12 ώρες με εναλλασσόμενο τρόπο.

Συμπεράσματα

Το παραλήρημα είναι μια αρκετά συχνή επιπλοκή της παιδιατρικής εντατικής νοσηλείας. Ως οντότητα αποτελεί οξεία εκδήλωση οργανικού ψυχοσυνδρόμου, που χαρακτηρίζεται από νευροψυχιατρική σημειολογία και οφείλεται σε κάποια νόσο, σε επίδραση ουσιών, στο περιβάλλον νοσηλείας ή συνηθέστερα σε συνδυασμό των παραπάνω παραγόντων. Λόγω της συμβολής του στη νοσηρότητα και τη θνητότητα των νοσηλευόμενων παιδιατρικών ασθενών, υποστηρίζεται ισχυρά η θέσπιση συγκεκριμένων κατευθυντήριων οδηγιών για την έγκαιρη διάγνωση και αντιμετώπισή του, αλλά κυρίως την πρόληψή του στις παιδιατρικές μονάδες εντατικής θεραπείας. Ο συστηματικός έλεγχος για εκδήλωση παραληρήματος έχει αποδειχθεί ότι είναι εφικτός και απαραίτητος, καθώς η έγκαιρη αναγνώριση οδηγεί στον εντοπισμό πιθανών τροποποιήσιμων παραγόντων και σε έγκαιρες παρεμβάσεις που μπορεί να μειώσουν την επίπτωση του. Οι νεότερες τάσεις στην εντατική νοσηλεία των παιδιών απαιτούν την υιοθέτηση μιας διαφορετικής προσέγγισης σχετικά με την αναλγησία και την καταστολή, η οποία μπορεί να βοηθήσει στη μείωση της έκθεσης σε ηρεμιστικά και κατά συνέπεια στη μείωση του κινδύνου εκδήλωσης παραληρήματος. Επιπλέον, μεγάλη βαρύτητα δίνεται και στα μη παρεμβατικά μέσα πρόληψης του ντελίριου, που είναι η δημιουργία ενός ήρεμου, χωρίς πολλά ερεθίσματα περιβάλλοντος, στην προσπάθεια τήρησης μιας καθημερινής ρουτίνας στα παιδιά, με συνέπεια τόσο από το προσωπικό που τα φροντίζει όσο και στις καθημερινές πράξεις και τις ώρες που γίνονται. Η τήρηση του ωραρίου ύπνου εγρήγορσης είναι εξίσου σημαντική. Τέλος, η ενεργός συμμετοχή της οικογένειας φαίνεται να κερδίζει όλο και περισσότερο μέρος στη νοσηλεία του παιδιού στην εντατική. Απαιτούνται περαιτέρω μελέτες για την αξιολόγηση των μακροπρόθεσμων επιπτώσεων του παιδιατρικού παραληρήματος και την καθιέρωση βέλτιστων πρακτικών για τη θεραπεία και την πρόληψη του παραληρήματος σε βαρέως πάσχοντα παιδιά.

Βιβλιογραφία

1. Meyburg J, Dill ML, von Haken R, Picardi S, Westhoff JH, Silver G, et al. Risk Factors for the Development of Postoperative Delirium in Pediatric Intensive Care Patients. *Pediatr Crit Care Med*. 2018 Oct;19(10):e514–21.
2. Traube C, Silver G, Kearney J, Patel A, Atkinson TM, Yoon MJ, et al. Cornell Assessment of Pediatric Delirium: a valid, rapid, observational tool for screening delirium in the PICU*. *Crit Care Med*. 2014 Mar;42(3):656–63.
3. Traube C, Silver G, Gerber LM, Kaur S, Mauer EA, Kerson A, et al. Delirium and Mortality in Critically Ill Children: Epidemiology and Outcomes of Pediatric Delirium. *Crit Care Med*. 2017 Dec;45(5):891–8.
4. Traube C, Mauer EA, Gerber LM, Kaur S, Joyce C, Kerson A, et al. Cost Associated With Pediatric Delirium in the ICU. *Crit Care Med*. 2016 Dec;44(12):e1175–9.
5. Traube C, Silver G, Reeder RW, Doyle H, Hegel E, Wolfe HA, et al. Delirium in Critically Ill Children: An International Point Prevalence Study*. *Critical Care Medicine*. 2017 Apr;45(4):584–90.
6. Slooff VD, van den Dungen DK, van Beusekom BS, Jessurun N, Ista E, Tibboel D, et al. Monitoring Haloperidol Plasma Concentration and Associated Adverse Events in Critically Ill Children With Delirium: First Results of a Clinical Protocol Aimed to Monitor Efficacy and Safety. *Pediatr Crit Care Med*. 2018 Feb;19(2):e112–9.
7. Dhingra S. Delirium in Pediatric Intensive Care Unit: Frequency, Causes, and Interventions. *Indian J Crit Care Med*. 2021 Jun;25(6):620–1.
8. Bryant KJ. Pediatric Delirium in the Cardiac Intensive Care Unit: Identification and Intervention. *Critical Care Nurse*. 2018 Aug 1;38(4):e1–7.
9. Kamat PP, Berkenbosch JW, editors. *Sedation and Analgesia for the Pediatric Intensivist: A Clinical Guide* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2021 [cited 2023 Apr 26]. Available from: <https://link.springer.com/10.1007/978-3-030-52555-2>
10. Silver G, Traube C, Gerber LM, Sun X, Kearney J, Patel A, et al. Pediatric Delirium and Associated Risk Factors: A Single-Center Prospective Observational Study*. *Pediatric Critical Care Medicine*. 2015 May;16(4):303–9.
11. Patel AK, Bell MJ, Traube C. Delirium in Pediatric Critical Care. *Pediatr Clin North Am*. 2017 Oct;64(5):1117–32.
12. Ricardo Ramirez C, Álvarez Gómez ML, Agudelo Vélez CA, Zuluaga Penagos S, Consuegra Peña RA, Uribe Hernández K, et al. Clinical characteristics,

- prevalence, and factors related to delirium in children of 5 to 14 years of age admitted to intensive care. *Med Intensiva (Engl Ed)*. 2019 Apr;43(3):147–55.
13. Smith HAB, Gangopadhyay M, Goben CM, Jacobowski NL, Chestnut MH, Thompson JL, et al. Delirium and Benzodiazepines Associated With Prolonged ICU Stay in Critically Ill Infants and Young Children. *Crit Care Med*. 2017 Sep;45(9):1427–35.
 14. Mody K, Kaur S, Mauer EA, Gerber LM, Greenwald BM, Silver G, et al. Benzodiazepines and Development of Delirium in Critically Ill Children: Estimating the Causal Effect. *Crit Care Med*. 2018 Sep;46(9):1486–91.
 15. Madden K, Hussain K, Tasker RC. Anticholinergic Medication Burden in Pediatric Prolonged Critical Illness: A Potentially Modifiable Risk Factor for Delirium. *Pediatr Crit Care Med*. 2018 Oct;19(10):917–24.
 16. Nellis ME, Goel R, Feinstein S, Shahbaz S, Kaur S, Traube C. Association Between Transfusion of RBCs and Subsequent Development of Delirium in Critically Ill Children. *Pediatr Crit Care Med*. 2018 Oct;19(10):925–9.
 17. Alvarez EA, Rojas VA, Caipo LI, Galaz MM, Ponce DP, Gutierrez RG, et al. Non-pharmacological prevention of postoperative delirium by occupational therapy teams: A randomized clinical trial. *Front Med*. 2023 Feb 2;10:1099594.
 18. Michel J, Schepan E, Hofbeck M, Engel J, Simma A, Neunhoeffler F. Implementation of a Delirium Bundle for Pediatric Intensive Care Patients. *Front Pediatr*. 2022 Feb 7;10:826259.
 19. Devlin JW, Skrobik Y, Gélinas C, Needham DM, Slooter AJC, Pandharipande PP, 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 Sep;46(9):e825–73.
 20. Granata C, Guasconi M, Ambrosi F, Anderle L, Marone B, Dimonte D, et al. Evaluation of pain in the paediatric patient admitted to sub-intensive care: a scoping review protocol. *Acta Biomedica Atenei Parmensis*. 2023 Oct 13;94(1):e2023039.
 21. Krechel SW, Bildner J. CRIES: a new neonatal postoperative pain measurement score. Initial testing of validity and reliability. *Paediatr Anaesth*. 1995;5(1):53–61.
 22. Hummel P, Puchalski M, Creech SD, Weiss MG. Clinical reliability and validity of the N-PASS: neonatal pain, agitation and sedation scale with prolonged pain. *J Perinatol*. 2008 Jan;28(1):55–60.
 23. COMMITTEE ON FETUS AND NEWBORN and SECTION ON ANESTHESIOLOGY AND PAIN MEDICINE. Prevention and Management of Procedural Pain in the Neonate: An Update. *Pediatrics*. 2016 Feb;137(2):e20154271.

24. Malviya S, Voepel-Lewis T, Burke C, Merkel S, Tait AR. The revised FLACC observational pain tool: improved reliability and validity for pain assessment in children with cognitive impairment. *Paediatr Anaesth*. 2006 Mar;16(3):258–65.
25. Curley MAQ, Harris SK, Fraser KA, Johnson RA, Arnold JH. State Behavioral Scale: A sedation assessment instrument for infants and young children supported on mechanical ventilation*: *Pediatric Critical Care Medicine*. 2006 Mar;7(2):107–14.
26. Boerlage AA, Ista E, Duivenvoorden HJ, de Wildt SN, Tibboel D, van Dijk M. The COMFORT behaviour scale detects clinically meaningful effects of analgesic and sedative treatment. *Eur J Pain*. 2015 Apr;19(4):473–9.
27. Creten C, Van Der Zwaan S, Blankespoor RJ, Leroy PLJM, Schieveld JNM. Pediatric delirium in the pediatric intensive care unit: a systematic review and an update on key issues and research questions. *Minerva Anesthesiol*. 2011 Nov;77(11):1099–107.
28. Turkel S, Hanft A, Epstein D, Jacobson J. Review of delirium in the pediatric intensive care unit. *J Pediatr Intensive Care*. 2013 Dec;2(4):169–76.
29. Zhu X, Feng X, Lin J, Ding Y. Risk factors of delirium in paediatric intensive care units: A meta-analysis. Silva MT, editor. *PLoS ONE*. 2022 Jul 8;17(7):e0270639.
30. Turkel SB. Pediatric Delirium: Recognition, Management, and Outcome. *Curr Psychiatry Rep*. 2017 Nov 7;19(12):101.
31. Cano Londoño EM, Mejía Gil IC, Uribe Hernández K, Alexandra Ricardo Ramírez C, Álvarez Gómez ML, Consuegra Peña RA, et al. Delirium during the first evaluation of children aged five to 14 years admitted to a paediatric critical care unit. *Intensive and Critical Care Nursing*. 2018 Apr;45:37–43.
32. Simone S, Edwards S, Lardieri A, Walker LK, Graciano AL, Kishk OA, et al. Implementation of an ICU Bundle: An Interprofessional Quality Improvement Project to Enhance Delirium Management and Monitor Delirium Prevalence in a Single PICU. *Pediatr Crit Care Med*. 2017 Jun;18(6):531–40.
33. Ong C, Lee JH, Leow MKS, Puthuchery ZA. Functional Outcomes and Physical Impairments in Pediatric Critical Care Survivors: A Scoping Review. *Pediatr Crit Care Med*. 2016 Dec;17(5):e247-259.
34. Pinto L, Bianchini S, Barbieri MA, Cherchi G, Miceli A, Mirauda MP, et al. The use of pediatric short-stay observation in Italy. *Ital J Pediatr*. 2023 Mar 21;49(1):34.
35. Meyburg J, Ries M, Zielonka M, Koch K, Sander A, Von Haken R, et al. Cognitive and Behavioral Consequences of Pediatric Delirium: A Pilot Study*. *Pediatric Critical Care Medicine*. 2018 Oct;19(10):e531–7.

36. Jesus AO, Jones L, Linares R, Buck ML, Frank DU. Management of Hyperactive Delirium in the Pediatric Intensive Care Unit: Case Series of Three Young Children. *J Pediatr Intensive Care*. 2020 Jun;9(2):119–23.
37. Joyce C, Witcher R, Herrup E, Kaur S, Mendez-Rico E, Silver G, et al. Evaluation of the Safety of Quetiapine in Treating Delirium in Critically Ill Children: A Retrospective Review. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*. 2015 Nov;25(9):666–70.
38. Turkel SB, Hanft A. The Pharmacologic Management of Delirium in Children and Adolescents. *Pediatr Drugs*. 2014 Aug;16(4):267–74.
39. Sassano-Higgins S, Freudenberg N, Jacobson J, Turkel S. Olanzapine reduces delirium symptoms in the critically ill pediatric patient. *J Pediatr Intensive Care*. 2013 Jun;2(2):49–54.
40. Ben Amor L. Antipsychotics in pediatric and adolescent patients: a review of comparative safety data. *J Affect Disord*. 2012;138 Suppl:S22-30.
41. Atasoy N, Erdogan A, Yalug I, Ozturk U, Konuk N, Atik L, et al. A review of liver function tests during treatment with atypical antipsychotic drugs: a chart review study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2007 Aug 15;31(6):1255–60.
42. Stenkjaer RL, Herling SF, Egerod I, Weis J, Van Dijk M, Kudchadkar SR, et al. Development of a non-pharmacologic delirium management bundle in paediatric intensive care units. *Nursing in Critical Care*. 2022 Nov;27(6):867–76.
43. Kawai Y, Weatherhead JR, Traube C, Owens TA, Shaw BE, Fraser EJ, et al. Quality Improvement Initiative to Reduce Pediatric Intensive Care Unit Noise Pollution With the Use of a Pediatric Delirium Bundle. *J Intensive Care Med*. 2019 Dec;34(5):383–90.
44. Valrie CR, Bromberg MH, Palermo T, Schanberg LE. A Systematic Review of Sleep in Pediatric Pain Populations. *Journal of Developmental & Behavioral Pediatrics*. 2013 Feb;34(2):120–8.
45. Kudchadkar SR, Aljohani OA, Punjabi NM. Sleep of critically ill children in the pediatric intensive care unit: A systematic review. *Sleep Medicine Reviews*. 2014 Apr;18(2):103–10.
46. Altman MT, Knauert MP, Pisani MA. Sleep Disturbance after Hospitalization and Critical Illness: A Systematic Review. *Ann Am Thorac Soc*. 2017 Sep;14(9):1457–68.
47. Als LC, Picouto MD, Hau SM, Nadel S, Cooper M, Pierce CM, et al. Mental and physical well-being following admission to pediatric intensive care. *Pediatr Crit Care Med*. 2015 Jun;16(5):e141-149.