

ТЕРАПІЯ ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНОГО ДЕЛІРІЮ

Резюме. За сучасною класифікацією, післяопераційний делірій визначається як гостре порушення свідомості зі зниженою здатністю зосереджуватися, підтримувати або переключати увагу та супроводжується змінами перцепції. Перебіг післяопераційного періоду знаходиться під багатофакторним впливом різних чинників. Зниження активності гамма-аміномасляної кислоти, аномальні порушення метаболізму мелатоніну та серотоніну поряд із гіперпродукцією норадреналіну призводять до підвищення вивільнення інтерлейкінів-1 (IL-1) та IL-6, внаслідок чого уражаються нейрони, виникає церебральна гіперперфузія, що є можливим патогенетичним механізмом. В післяопераційному періоді у хворих, які перенесли хірургічні процедури й анестезію, як правило, виникає через 1–3 доби. Частота розвитку делірію у госпіталізованих пацієнтів становить 10–24 % серед усіх госпіталізованих пацієнтів і 37–46 % в хірургічних клініках. У відділенні інтенсивної терапії повідомляється про частоту післяопераційного делірію у 87 % хворих. Загалом частота розвитку делірію в післяопераційному періоді варіює в широких межах — від 9 до 87 % і залежить від віку пацієнта і типу операції. Значною мірою на розвиток делірію впливає ступінь операційного стресу. Крім того, зниження інтелектуальних здібностей у передопераційному періоді та наявність хронічних захворювань є незалежними предикторами розвитку делірію у літніх людей. На сьогодні серед медикаментозних методів лікування та профілактики розвитку делірію в післяопераційному періоді доведеним є застосування галоперидолу й аміназину. Існує достатня кількість як окремих, так і багатоцентричних досліджень, що підтверджують ефективність застосування антипсихотичних препаратів першого покоління. Достатня доказова база дозволяє використовувати ці препарати при дослідженні нових лікарських засобів як еталон і з огляду на їхній відомий та передбачений клінічний ефект. Незважаючи на патогномонічну роль ацетилхолінестерази у генерації умов післяопераційного періоду, спірним залишається клінічна ефективність застосування інгібіторів ацетилхолінестерази. На сьогодні не доведено позитивного впливу ривастигміну, донепезилу та галантаміну на частоту розвитку делірію при їхньому використанні як у доопераційному, так і в післяопераційному періоді. Тобто пошук нових препаратів і схем профілактики залишається актуальним питанням анестезіології.

Ключові слова: післяопераційний делірій; терапія; профілактика

Згідно з сучасною класифікацією, післяопераційний делірій (ПОД) визначається як гостре порушення свідомості зі зниженою здатністю зосереджуватися, підтримувати або переключати увагу та супроводжується змінами перцепції. Визначення ПОД було уточнено в Міжнародній класифікації хвороб 10-го видання із включенням психомоторних порушень, порушення роботи циклу «сон/бадьорість» і емоційних розладів. ПОД має перехідний і граничний термін: у більшості випадків пацієнти одужують протягом 4 тижнів, але до 50 % випадків клінічні ознаки ПОД можуть зберігатися до моменту закінчення лікування головного захворювання [3, 8].

Етіологія ПОД до кінця не вивчена і, ймовірно, багатофакторна. Гострий центральний холінергічний дефіцит є одним із найбільш імовірних теоретичних пояснень. Зниження активності гамма-аміномасляної кислоти, аномальні порушення метаболізму мелатоніну і серотоніну поряд із гіперпродукцією норадреналіну призводять до підвищення вивільнення інтерлейкіну-1 (IL-1) та IL-6, що в результаті уражає нейрони і викликає церебральну гіперперфузію, яка є можливим патогенетичним механізмом [4]. ПОД проявляється у хворих, які перенесли хірургічні процедури й анестезію, зазвичай через 1–3 доби. ПОД необхідно диференціювати від

галюцинацій по закінченні загальної анестезії, що зустрічається в 8–20 % пацієнтів, особливо в молодих людей. Причини та можливість взаємозв'язку між виникненням ПОД і зниженням когнітивних функцій та деменцією не повністю з'ясовані [12].

ПОД є поширеним явищем у госпіталізованих пацієнтів, його частота становить 10–24 % серед усіх госпіталізованих пацієнтів і 37–46 % у хірургічних клініках. У відділенні інтенсивної терапії повідомляється про частоту ПОД у 87 % хворих. Загалом частота ПОД варіює в широких межах — від 9 до 87 % залежно від віку пацієнта і типу операції. Ступінь операційного стресу певною мірою пов'язаний із розвитком ПОД. Крім того, зниження інтелектуальних здібностей у передопераційному періоді та наявність хронічних захворювань є незалежними предикторами розвитку ПОД у літніх людей [1, 10].

Розвиток ПОД пов'язаний із тривалістю механічної вентиляції і подовженням терміну застосування інтенсивної терапії, що призводить до зростання періоду перебування в лікарні та зниження функціональної активності пацієнтів. Крім того, смертність зростає на 10–20 % за кожні 48 годин активного ПОД. Недавно проведений метааналіз показав, що розвиток ПОД під час госпіталізації в два рази підвищує смертність і в 10 разів збільшує ризик розвитку деменції. Ці дані були отримані незалежно від характеристики операції, статі пацієнтів і стану супутньої патології. До факторів, що посилюють імовірність летального кінця, зараховують поєднання ПОД із низьким артеріальним тиском, наявність виразки шлунково-кишкового тракту, інфекції сечовивідних шляхів, труднощі з диханням, інфаркт міокарда і фібриляцію передсердь [5, 13].

Очевидним є процедура вчасного діагностування делірію, що відіграє вирішальну роль у запобіганні розвитку тяжких ускладнень. Лише невелика частина пацієнтів із ПОД вчасно проходять оцінку медичним персоналом. Зазвичай до цієї групи належать пацієнти з гіперактивною формою ПОД, який характеризується занепокоєнням, збудженням, галюцинаціями та маренням. На противагу цьому гіпоактивність, марення, що характеризуються зниженням рухової активності та вербальності, можуть бути діагностовані як депресія або навіть як спокій і комфортність пацієнта. За даними літератури, вважається, що гіперактивна форма зустрічається в 25 %, гіпоактивна — в 50 %, змішана — в 25 % випадків [12]. Клінічно перебіг захворювання на гіпоактивну форму ПОД пов'язаний із більшою смертністю, ніж при гіперактивній формі ПОД. У цьому зв'язку скринінг пацієнтів груп ризику має проводитись у рутинному порядку. Діагноз ПОД встановлюється на підставі клінічних ознак втрати свідомості, а підтверджується, як правило, із застосуванням опитувальної шкали Confusion Assessment Method (CAM) [9]. Варто зауважити, що за допомогою шкали САМ можна визначити ознаки ПОД навіть у пацієнтів, які були інтубовані при штучній вентиляції легень. Простота використання дозволяє проводити диференціальну діагностику між різни-

ми граничними станами психічного стану пацієнтів навіть нефактивцям, наприклад визначити різницю між ПОД і суїцидальним станом [10].

Хоча специфічних лабораторних тестів щодо діагностики ПОД не існує, доцільним є моніторинг аналізу крові, електролітів плазми, вимірювання рівня глюкози, газів артеріальної крові, аналіз сечі й електрокардіографія для уникнення гіпоксії, гіпоглікемії і електролітного дисбалансу. В окремих випадках доцільним є візуалізаційні дослідження, в тому числі рентгенографія грудної клітки і комп'ютерна томографія або магнітно-резонансна томографія голови, наприклад, при підозрі на інсульт [1, 13].

Запобігти розвитку ПОД у всіх оперованих пацієнтів практично не вдається, але вчасно визначити його ймовірність цілком можливо. Для здійснення цього доцільним є визначення груп ризику і фактора, що впливає на розвиток ПОД. До таких факторів зараховують застосування бензодіазепінів і ацетилхолінергічних препаратів у післяопераційному періоді. До групи ризику, ймовірно, будуть включені пацієнти зі зростанням віку, деменцією, системним атеросклерозом та алкоголізмом [12].

На сьогодні однозначної думки про вплив анестезії на частоту розвитку ПОД не існує. З одного боку, є дані про частоту виникнення ПОД після анестезії та операції, з іншого — не існує інформації про зв'язок між застосуванням окремих препаратів для анестезії і частотою ПОД. Доведеним є факт прямої кореляційної залежності тривалості операції та об'єму інтраопераційної крововтрати від частоти ПОД. Також існує пряма залежність між кількістю лікарських препаратів і частотою ПОД [10]. До препаратів, які потенційно підвищують ризик розвитку ПОД, включають антигістамінні препарати, бензодіазепіни, міорелаксанти. Ці препарати слід застосовувати з обережністю у пацієнтів групи ризику. Сьогодні існує консолідована думка про те, що застосування бензодіазепіну без чітких показань не є обґрунтованим. Крім того, доцільним є запобігання виникненню провокуючих факторів — болі, руйнування циклу сну, використання сечового катетера. До факторів, що скоріше за все призводять до розвитку ПОД, належать ургентність оперативного лікування та генералізовані форми атеросклерозу [2, 16].

Стратегія вибору регіонарної анестезії замість загальної при ортопедичних процедурах сприяла успішному результату щодо зниження частоти розвитку ПОД у літніх пацієнтів. Широке застосування оперованими пацієнтами у післяопераційному періоді окулярів і слухових апаратів також сприяє зниженню частоти ПОД [5, 10].

Виникнення ПОД одразу після пробудження від наркозу зустрічається, за даними різних авторів, із частотою від 5 до 20 %. Швидкому розвитку делірію сприяє факт застосування статинів у періопераційному періоді: $R = 0,54-0,51$ (95% ДІ 0,35–0,84). В іншому дослідженні було показано протективну дію кетаміну — одноразове внутрішньовенне введення болюсно 0,5 мг/кг під час індукції анестезії було пов'язано зі зниженням частоти ПОД [6, 13]. Моду-

ляція дофамінергічної передачі посідає певне місце в профілактиці й лікуванні делірію. Профілактичні низькі дози галоперидолу або рисперидону ефективно знижують як тяжкість, так і тривалість епізодів ПОД, хоча на частоту розвитку не впливають. У декількох дослідженнях визначався позитивний вплив у вигляді зниження частоти розвитку ПОД при застосуванні дексмедетомідину в премедикації при загальній анестезії 0,85 (95% ДІ 0,64–1,13). Цікавим фактом є дослідження, в якому визначався вплив клофеліну при екстубації на частоту виникнення ПОД. Однак унаслідок певної недосконалості дизайну досліджень отримані результати як мінімум потребують перевірки й аналізу [10, 15].

На сьогодні серед медикаментозних методів лікування й профілактики ПОД доведеним є застосування галоперидолу й аміназину. Існує певна кількість як окремих, так і багаточислових досліджень, що підтверджують ефективність застосування антипсихотичних препаратів першого покоління. Достатня доказова база дозволяє використовувати ці препарати при дослідженні нових лікарських засобів як еталон з огляду на їхній відомий і передбачений клінічний ефект [8]. Незважаючи на патогномічну роль ацетилхолінестерази у генерації умов ПОД, спірним залишається клінічна ефективність застосування інгібіторів ацетилхолінестерази. На сьогодні не доведено позитивного впливу ривастигміну, донепезилу та галантаміну на частоту розвитку делірію при їх використанні як у доопераційному, так і в післяопераційному періоді [9, 14]. Тобто пошук нових препаратів та схем профілактики залишається актуальним питанням анестезіології.

Підбиваючи підсумки аналізу літератури, відзначимо, що ПОД є частим явищем у хірургічній клініці, яке з високим рівнем імовірності може призвести до погіршення результатів лікування й подовжує термін перебування в стаціонарі, а в окремих випадках призводить до смерті пацієнта. Встановлено, що деменція в доопераційному періоді асоціюється з розвитком ПОД. Доведена ефективність галоперидолу й аміназину в лікуванні ПОД, однак медикаментозних способів профілактики сьогодні не існує. Важливими заходами, спрямованими на профілактику ПОД, є використання в першу чергу немедикаментозних засобів і пошук медикаментозних схем, що і становить на сьогодні перспективний напрямок анестезіології.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів при підготовці даної статті.

Список літератури

1. Morandi A. *Understanding international differences in terminology for delirium and other types of acute brain dysfunction in critically ill patients* / Morandi A, Pandharipande P, Trabcuchi M // *Intensive Care Medicine*. — 2016. — V. 34. — P. 1907-15.
2. Inouye S.K. *Risk factors for delirium at discharge: development and validation of a predictive model* / Inouye SK, Zhang Y, Jones RN // *Archives Internum Medicine*. — 2014. — V. 167. — P. 1406-13.

3. Hshieh T.T. *Cholinergic deficiency hypothesis in delirium: a synthesis of current evidence* / Hshieh TT, Fong TG, Marcantonio ER, Inouye SK // *Journal Gerontology A Biology Science Medicine*. — 2014. — V. 63. — P. 764-72.

4. Maldonado JR. *Pathoetiological model of delirium: a comprehensive understanding of the neurobiology of delirium and an evidence-based approach to prevention and treatment* / Maldonado JR // *Critical Care Clinical*. — 2014. — V. 24. — P. 789-856.

5. Radtke FM. *Risk factors for inadequate emergence after anesthesia: emergence delirium and hypoactive emergence* / Radtke FM, Franck M, Hagemann L, Seeling M // *Minerva Anesthesiology*. — 2013. — V. 76. — P. 394-403.

6. Yu D. *Emergence agitation in adults: risk factors in 2,000 patients* / Yu D, Chai W, Sun X, Yao L // *Canadian Journal Anaesthesiology*. — 2010. — V. 57. — P. 843-848.

7. Bryson GL. *Methods and madness: agitation, delirium, and postoperative cognitive dysfunction* / Bryson GL // *Canadian Journal Anaesthesiology*. — 2010. — V. 57. — P. 799-803.

8. Maldonado JR. *Delirium in the acute care setting: characteristics, diagnosis and treatment* / Maldonado JR // *Critical Care Clinical*. — 2013. — V. 24. — P. 657-722.

9. Greene NH. *Measures of executive function and depression identify patients at risk for postoperative delirium* / Greene NH, Attix DK, Weldon BC // *Anesthesiology*. — 2009. — V. 110. — P. 788-795.

10. Lat I. *The impact of delirium on clinical outcomes in mechanically ventilated surgical and trauma patients* / Lat I, McMillian W, Taylor S, Janzen JM // *Critical Care Medicine*. — 2012. — V. 37. — P. 1898-1905.

11. Gonzalez M. *Impact of delirium on short-term mortality in elderly inpatients: a prospective cohort study* / Gonzalez M, Martinez G, Calderon J, Villarroel L // *Psychosomatics*. — 2009. — V. 50. — P. 234-238.

12. Rudolph JL. *Delirium: an independent predictor of functional decline after cardiac surgery* / Rudolph JL, Inouye SK, Jones RN // *Journal American Geriatric*. — 2013. — V. 58. — P. 643-649.

13. Pisani MA. *Days of delirium are associated with 1-year mortality in an older intensive care unit population* / Pisani MA, Kong SY, Kasl SV, Murphy TE // *American Journal Respirator Critical Care Medicine*. — 2014. — V. 180. — P. 1092-1097.

14. Shehabi Y. *Delirium duration and mortality in lightly sedated, mechanically ventilated intensive care unit patients* / Shehabi Y, Riker RR, Bokesch PM // *Critical Care Medicine*. — 2014. — V. 38. — P. 2311-2318.

15. Witlox J. *Delirium in elderly patients and the risk of post-discharge mortality, institutionalization, and dementia* / Witlox J, Eurelings LS, de Jonghe JF // *Journal American Medicine*. — 2014. — V. 304. — P. 443-451.

16. Leslie DL. *One-year health care costs associated with delirium in the elderly population* / Leslie DL, Marcantonio ER, Zhang Y, Leo-Summers L // *Archives Internum Medicine*. — 2013. — V. 168. — P. 27-32.

17. Bagri AS. *Evaluation and management of the elderly patient at risk for postoperative delirium* / Bagri AS, Rico A, Ruiz JG // *Clinical Geriatric Medicine*. — 2012. — V. 24. — P. 667-686.

18. Yang FM. *Phenomenological subtypes of delirium in older persons: patterns, prevalence, and prognosis* / Yang FM, Marcantonio ER, Inouye SK // *Psychosomatics*. — 2012. — V. 50. — P. 248-254.

Отримано 12.10.2016 ■

Павлов А.А., Луцик С.А.

Харьковская медицинская академия последипломного образования, г. Харьков, Украина

ТЕРАПИЯ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ДЕЛИРИЯ

Резюме. По современной классификации, послеоперационный делирий определяется как острое нарушение сознания с пониженной способностью сосредотачиваться, поддерживать или переключать внимание и сопровождается изменениями перцепции. Этиология послеоперационного периода до конца не изучена и, вероятно, многофакторна. Снижение активности гамма-аминомасляной кислоты, аномальные нарушения метаболизма мелатонина и серотонина вместе с гиперпродукцией норадреналина приводят к повышению высвобождения интерлейкина-1 (IL-1) и IL-6, в результате чего повреждаются нейроны, возникает церебральная гипоперфузия как патогенетический механизм. Послеоперационный делирий проявляется у больных, перенесших хирургические процедуры и анестезию, как правило, через 1–3 суток. Послеоперационный делирий — распространенное явление у госпитализированных пациентов, его частота составляет 10–24 % среди всех госпитализированных пациентов и 37–46 % в хирургических клиниках. В отделении интенсивной терапии сообщается о частоте послеоперационного делирия у 87 % больных. Вообще частота послеоперационного делирия варьирует в широких пределах — от 9 до 87 % в зависимости от возраста пациента и типа операции. Степень операционного стресса в значительной мере связана с развитием послеоперационного периода. Кроме того, снижение интеллектуаль-

ных способностей в предоперационном периоде и наличие хронических заболеваний считаются независимыми предикторами развития послеоперационного периода у пожилых людей. На сегодня среди медикаментозных методов лечения и профилактики послеоперационного делирия доказанным является применение галоперидола и аминазина. Существует значительное количество как отдельных, так и многоцентровых исследований, подтверждающих эффективность применения антипсихотических препаратов первого поколения. Достаточная доказательная база позволяет использовать эти препараты при исследовании новых лекарственных средств в качестве эталона, учитывая их известный и предусмотренный клинический эффект. Несмотря на определенную патогномоничную роль ацетилхолинэстеразы в генерации условий послеоперационного периода, спорным остается клиническая эффективность применения ингибиторов ацетилхолинэстеразы. На сегодняшний день не доказано положительное влияние ривастигмина, донепезила и галантамина на частоту развития делирия при их использовании как в дооперационном, так и в послеоперационном периоде. Иначе говоря, поиск новых препаратов и схем профилактики остается актуальным вопросом анестезиологии.

Ключевые слова: послеоперационный делирий; терапия; профилактика

O.O. Pavlov, S.A. Lutsyk

Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Kharkiv, Ukraine

TREATMENT OF POSTOPERATIVE DELIRIUM

Abstract. Modern classification defines postoperative delirium as an acute disturbance of consciousness with reduced ability to focus, sustain or shift attention, which is accompanied by changes in perception. The etiology of postoperative delirium is not fully understood and is likely multifactorial. Reduced activity of gamma-aminobutyric acid, abnormal metabolism of melatonin and serotonin along with noradrenaline hyperproduction leads to increased release of interleukin-1 (IL-1) and IL-6, which results in damage to neurons and cerebral hypoperfusion that is a possible pathogenetic mechanism. Postoperative delirium occurs in patients undergoing surgical procedures and anesthesia, usually within 1–3 days. The incidence of postoperative delirium is 10–24 % in all hospitalized patients, and 37–46 % in surgical patients. In the intensive care units, the incidence of postoperative delirium is reported to be 87 %. In general, the incidence of delirium in the postoperative period varies widely: from 9 to 87 %, depending on the patient's age and type of operation. The degree of operational stress to some extent affects the development of

delirium. In addition, reduced intellectual ability in the preoperative period and chronic illnesses are independent predictors of postoperative delirium in elderly people. Today, among the methods of medical treatment and prevention of postoperative delirium, the use of haloperidol and chlorpromazine is proved. There is a sufficient number of individual and multicenter studies confirming the efficacy of first-generation antipsychotics. Sufficient evidence base allows the use of these drugs, when studying new drugs, as a standard and in terms of their well-known and provided clinical effect. Despite the pathognomonic role of acetylcholinesterase in creating conditions for postoperative delirium, the clinical efficacy of acetylcholinesterase inhibitors remains controversial. Today, the positive impact of rivastigmine, donepezil and galantamine on the incidence of delirium is not proven during their use both in preoperative and postoperative period. That is, the search for new drugs and prevention schemes remains very topical issue of anesthesiology today.

Keywords: postoperative delirium; therapy, prevention