

### Obsah

Pooperační delirium: prevence a terapie ..... 1

## POOPERAČNÍ DELIRIUM: PREVENCE A TERAPIE

### Úvod

Pooperační delirium jako manifestace mozkové dysfunkce je akutní život ohrožující komplikací pooperačního stavu zvláště u starších nemocných. Ve věkové skupině nad 65 let patří k nejčastějším pooperačním komplikacím. Jeho incidence se pohybuje mezi 5 % až 50 % v závislosti na rizikovosti nemocného a stupni operačního stresu<sup>1/</sup>.

Dle posledních diagnostických kritérií DSM-5 (The Diagnostic and Statistical Manual) je delirium definováno jako syndrom s náhlým nástupem a kolísavým průběhem symptomů kognitivní dysfunkce projevující se poruchou vědomí, sníženou schopností soustředění, udržení a přenesení pozornosti, dezorientací, percepčními poruchami, neschopností se vyjadřovat<sup>2/</sup>.

Delirium výrazně zhoršuje léčebné výsledky pacientů včetně zhoršení funkčního stavu, dlouhodobé kognitivní dysfunkce, prodlužuje a prodražuje hospitalizaci. Je nezávislým prediktorem vyšší mortality i morbidity nemocných. Přitom jde o stav, jemuž lze až u 40 % pacientů vhodnou prevencí předejít<sup>1,3/</sup>.

Rozeznáváme tři typy deliria: hyperaktivní, hypoaktivní a smíšené. Pacient s hypoaktivní formou deliria označovanou jako „tiché delirium“ naši pozornost nepřitahuje. Je apatický, zpomaleně reaguje, omezeně spolupracuje. Na druhé straně stojí hyperaktivní delirium, které se projevuje agitovaností, emoční labilitou, slovní i celkovou agresivitou. Tento pacient ohrožuje ošetřující personál i sebe snahou si odstranit vstupy, katetry, nechtěnou extubaci, vyčerpáním svých rezerv. Smíšené delirium mění v průběhu doby oba obrazy<sup>1/</sup>.

Delirium právě pro častý výskyt hypoaktivní formy zůstává mnohdy nerozpoznáno, a tím se oddaluje možná prevence a terapie. Existuje několik jednoduchých bed-side metod **diagnostiky delirií**. Pro intenzivní péči jsou validovány dva testy: ICDSC (The Intensive Care Delirium Screening Checklist) a CAM-ICU (The Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit). Druhá z metod má validovanou českou verzi. Jednoznačně se doporučuje rutinní použití testů ke screeningu delirií<sup>5,6/</sup>.

**Patofyziologie deliria** je dána řadou neurochemických procesů. Dvě dominantní hypotézy vysvětlují rozvoj delirií snížením cholinergní aktivity a neuroinflamatorní hypotézou nerovnováhy prozánětlivě a protizánětlivě působících cytokinů. Jednou z nejčastějších příčin deliria je septický stav. Z dalších hypotéz je to porucha oxidativního metabolismu, mitochondriální dysfunkce, neurotransmitterová dysbalance a dysfunkce mediátorů

jiných než acetylcholin (dopaminu, noradrenalinu, serotoninu, glutamátu, kyseliny gamaaminomáselné - GABA), porucha permeability hematoencefalické bariéry<sup>3,7/</sup>.

Na rozvoji deliria se podílí řada **rizikových faktorů (RF)**, které můžeme rozdělit na faktory patientské a specifické perioperační faktory. Rizikové faktory pacienta, které jsou hůře ovlivnitelné prevencí, nazýváme predisponující RF: věk nad 65 let, hypertenze, preexistující kognitivní postižení, zvláště demence, funkční postižení - sluchové, zrakové, předchozí anamnéza deliria, abusus benzodiazepinů, alkoholu, nikotinu. Predisponující RF jsou ovlivnitelné prevencí: zavedený permanentní močový katetr, užití omezujících prostředků, elektrolytové abnormality, poměr urea/kreatinin nad 18, malnutrice, anemie, infekce (nejčastěji urosepsy, pneumonie, katetrové sepsy, či rané infekce). Rizikové pro rozvoj deliria jsou pacienti se závažnějším onemocněním (s vyšším APACHE skóre). Druhou velkou skupinou rizikových faktorů jsou specifické perioperační faktory vycházející z míry operačního stresu (např. cévní výkony, fraktury proximálního femuru), délka operačního výkonu, krvěná ztráta, množství podaných transfuzí, nedostatečná analgetizace<sup>1,8/</sup>.

Znalost těchto rizikových faktorů umožní při předoperačním vyšetření zhodnotit individuální riziko pacienta, sestavit jeho individuální rizikový profil pro rozvoj deliria a již předoperačně zahájit preventivní kroky.

### Prevence delirií

Základem prevence delirií jsou četné **nefarmakologické přístupy**, uvedené např. v **NICE guidelines** (National Institute for Health and Clinical Excellence)<sup>9/</sup>. Jsou zaměřeny především na reorientaci pacientů (opakovaný kontakt, sdělení data, hodiny), stimulaci kognitivních funkcí a zabránění jejich deteriorace (správně zvolené brýle, naslouchadla), snaha o nefarmakologickou podporu spánku (klidné prostředí, správné osvětlení), rehabilitace. Důležitá je edukace pacienta i rodiny. Multifaktoriální přístup k prevenci delirií snižuje celkové léčebné náklady<sup>1,10/</sup>.

Dále je nutné **vyločit prodelirantní léky**. Zásadní pro racionální užití léků je zhodnocení pacientovy medikace, a to ze dvou úhlů pohledu. Prvním je vhodnost medikace a dávkovacího schématu s přihlédnutím na změny farmakokinetiky a farmakodynamiky u pacientů, a za druhé interakce léků při zohlednění komorbidit pacienta. Silným rizikovým faktorem je nově nasazená kombinace léků 24-48 hodin před rozvojem deliria. Mezi nejrizikovější léky pro rozvoj pooperačního deliria patří benzodiazepiny, ostatní nebenzodiazepinová hypnotika, sedativa,

antihistaminika, anticholinergika. Nejvíce rizikovými pro rozvoj deliria jsou geriatřičtí pacienti. Podrobný seznam léků potenciálně nevhodných ve stáří uveřejňuje Americká geriatrická asociace (AGS) jako **Beersova kritéria** (podle Dr. Marka Beerse, který tento seznam publikoval již v roce 1991, poslední verzi uveřejnila AGS v roce 2015). Z verze Beersových kritérií 2012 vychází národní kritéria **Expertní konsenzus ČR 2012 v oblasti léčiv a lékových postupů potenciálně nevhodných ve stáří**<sup>11,12/</sup>. Tato kritéria se nevěnují jen lékům ovlivňujícím kognitivní funkce, řeší problém preskripce léků u seniorů komplexně. Polypragmázie (5 a více léků) zvyšuje riziko užití léků silně predisponujících k rozvoji delirantních stavů této populace. Obecně platí, že nevhodným lékovým postupům ve stáří (nad 65 let) bychom se měli zejména v dlouhodobé léčbě vyvarovat. Dle předchozích kritérií je doporučeno ve všech věkových kategoriích neužívat **benzodiazepiny** v dlouhodobé léčbě, v terapii insomnií, u delirií a agitací. Lze je užívat jako antiepileptika. Své místo mají v případech závislosti na alkoholu a u pacientů dlouhodobě užívajících benzodiazepiny nebo opioidy, kde je podávání benzodiazepinů indikováno v prevenci abstinenčních příznaků **syndromu z odnětí**. Klinické příznaky abstinenčního syndromu většinou nastupují do 12 hodin (sympatikotonie, pocení, bolesti hlavy, neklid, rozvoj hyperaktivního deliria až s možností křečí). Titrací podávání benzodiazepinů umožní poměrně rychle zvládnutí stavu<sup>18/</sup>.

V současné době nejsou k dispozici údaje, které by podporovaly **farmakologickou prevenci delirií**. Antipsychotika mají řadu nežádoucích účinků: centrálně-nervové (extrapyramidový efekt jako svalová ztuhlost, tremor, neuroleptický maligní syndrom), kardiovaskulární (prodloužení QTc, dysrytmie, hypotenze, tachykardie), metabolické (inzulinová rezistence, hypertriglyceridémie), retence moči a další<sup>11,13/</sup>. Přes několik slibných studií pro jejich užití v prevenci není dostatek podkladů. U skupiny pacientů s frakturou proximálního femuru byl popsán pozitivní efekt při preventivním podání haloperidolu nikoli v incidenci, ale ve snížení trvání a závažnosti deliria, v dalších studiích však nebyl potvrzen<sup>13/</sup>.

Inhibitory acetylcholinesterázy nesnižují incidenci delirií, jak se vzhledem k efektu na zvýšení hladiny acetylcholinu předpokládalo (nedostatek acetylcholinu je považován za jeden z nejdůležitějších neurotransmiterových změn vyvolávajících delirium). Rovněž mají řadu nežádoucích účinků jako anorexie, průjmky, bradykardie, nebezpečí exacerbace vředové choroby. Několik studií srovnávajících preventivní podání rivastigminu neprokázalo pozitivní efekt, naopak rivastigmin při terapii deliria zvyšoval mortalitu (22% vs. 8%) u kriticky nemocných<sup>14/</sup>. U jednorázového podání ketaminu před úvodem do celkové anestézie (0,5 mg/kg) byla popsána nižší hladina CRP a následně nižší incidenci deliria, což je přičítáno neuroprotektivnímu efektu, kdy se potlačením inflamatorní odpovědi v CNS snížila apoptóza<sup>15/</sup>. Další zvažovanou možností prevence delirií představuje melatonin. Pooperačně je vlivem faktorů jako operační stres, léky (opioidy, benzodiazepiny, anticholinergika atd.), infekce či umělá plicní ventilace porušena spánková struktura. Především je zkrácena REM fáze spánku s negativním dopadem spánkové deprivace na řadu fyziologických funkcí, včetně funkcí kognitivních. Je však nedostatek důkazů o pozitivním vlivu exogenně podávaného melatoninu k terapii spánkové deprivace a delirií<sup>16/</sup>.

### Terapie delirií

U delirantních pacientů je prvořadé pátrání po **příčině** a následně kauzální léčba (úprava vnitřního prostředí, léčba infekce, multiorganové dysfunkce - zvl. renální, hepatální, vyloučení prodelirantní terapie). I zde se uplatňují **multikomponentní strategie** s reorientací, rehydratací,

nutriční podporou a ovlivněním nepříznivých faktorů prostředí (minimalizace počtu invazivních vstupů, omezujících prostředků, vlivů narušujících spánkovou hygienu). Stěžejní místo má správný **management pooperační bolesti** a případná lehká sedace k toleranci orgánové podpory. Neadekvátně řešená pooperační bolest je spojená s nárůstem incidence delirií<sup>17/</sup>. Pro jistý prodelirantní efekt opioidů jsou preferovány neopioidní přípravky (NSAID), jsou-li v dané situaci dostatečně účinné. Nicméně výběr mezi opioidy a neopioidy je méně zásadní než kvalita pooperační analgezie. U fast track chirurgie byl popsán minimální výskyt delirií při užití gabapentinu, paracetamolu a celecoxibu. Nepochybně se v jednodenní chirurgii na nižším výskytu delirií podílí i typ výkonů s menším rozvojem systémové zánětlivé odpovědi.

Analgesedace je nedílnou součástí terapie u kriticky nemocných. Většina pacientů na JIP nevyžaduje hlubokou **sedaci**. Výjimkou jsou pacienti s nitrolební hypertenzí, těžkým respiračním selháním, refraktorním epileptickým statem. K toleranci orgánové podpory zvláště při umělé plicní ventilaci (UPV) se snažíme vytitrovat sedaci tak, aby byl pacient klidný, spolupracující, bez dyskomfortu. Dosažení tohoto cíle konceptu **3C** (Comfort, Cooperation, Calm) není snadný úkol. Pro titraci analgetizace a sedace je nezbytné používání škál bolesti a sedace (např. VAS - vizuální analogová škála bolesti, FLACC - The Face, Legs, Activity, Cry, Consolability scale, Ramsay score, RASS - Richmond agitation-sedation scale). Klinickým výsledkem protokolů snížení celkové dávky sedativ je umožnění **časné mobilizace** a rehabilitace. Časná mobilizace zlepšuje funkční výsledek, zkracuje trvání delirií, délku UPV i pobyt na JIP. Přitom je bezpečná a dobře tolerovaná, předchází rozvoji polyneuropatie kriticky nemocných a dlouhodobým kognitivním poruchám<sup>18,19/</sup>.

Příkladem takového komplexního přístupu je **ABCDE** balíček (Awakening and Breathing trial coordination, Choice of sedatives and analgesics, daily Delirium monitoring and Early mobilization and Exercise) nebo nově představený **eCASH** concept (early Comfort using Analgesia, minimal Sedatives and maximal Humane Care)<sup>20/</sup>.

Nejčastěji používanými sedativy jsou krátce účinkující anestetikum propofol, stále ještě benzodiazepiny (midazolam), většinou v kombinaci s opioidy (fentanyl, sufentanil, morfin). U benzodiazepinů existuje řada důvodů pro omezení jejich použití.

**Benzodiazepiny** působí anxiolýzu, amnézii, sedaci, mají antikonvulzivní efekt. V sedaci nejčastěji používaný midazolam je dobře rozpustný v tucích, což zaručuje rychlý nástup účinku, ale také větší distribuční prostor. U geriatrických pacientů to s sebou nese riziko větší citlivosti, může způsobovat respirační útlum, hypotenzi, paradoxní reakce s neklidem. Navíc byl prokázán **prodelirantní efekt benzodiazepinů**, které působí jako agonisté GABAA receptorů. Zesílení vlivu hlavního inhibičního neurotransmiteru kyseliny gamaaminomáselné a snížení acetylcholinové transmise je možnou příčinou delirií<sup>4,21/</sup>. Částečně jako agonista GABAA receptorů působí i **propofol**, současně s efektem na nikotinové a muskarinové M1 acetylcholinové receptory, glutamátové a kanabinoidní receptory. Propofol má sedativní, hypnotické, anxiolytické, antiemetické a antikonvulzivní účinky. Je liposolubilní, což zaručuje rychlý nástup sedace. Rychlá redistribuce do periferních tkání s vysokou hepatickou a extrahepatickou clearance umožňuje krátké trvání. Z nežádoucích účinků je nejčastější respirační deprese, hypotenze, hypertriglyceridémie, akutní pankreatitida. Nejzávažnějším nežádoucím účinkem s vystupňováním těchto symptomů a rozvojem těžké metabolické acidózy je tzv. propofol infusion syndrome (PRIS) většinou spojený s protražovaným podáváním vysokých dávek (> 70 µg/kg/min. po dobu kratší než 48 hodin). Incidence

PRIS je nízká (1 %), ale má vysokou mortalitu (nad 33 %). U propofolu nebyl prokázán prodelirantní efekt, ale zkracuje REM fázi a tím zhoršuje kvalitu spánku kriticky nemocných. Při srovnání benzodiazepinů s propofolem nebyla u propofolu prokázána redukce mortality, ale byla zkrácena celková délka pobytu pacientů na JIP.

Výhodným se pro sedaci jeví **dexmedetomidin**, centrálně působící  $\alpha_2$ -adrenergní agonista se sympatolytickými, sedativními, anestetickými, anxiolytickými a analgetickými vlastnostmi. Působí unikátní sedaci, při níž jsou pacienti více interaktivní, schopni vyjádřit své potíže, což je dáno vysokou selektivitou k  $\alpha_2$ -adrenergním receptorům (v periférii  $\alpha_2A$  a v mozku a míše  $\alpha_2B$  a  $\alpha_2C$  receptory). Díky vazbě na  $\alpha_2$  receptory locus coeruleus není analgetický efekt dexmedetomidinu spojen s respirační depresí. Aktivací presynaptických  $\alpha_2$  adrenoreceptorů sympatických nervových zakončení snižuje uvolňování noradrenalinu, působí sympatikolýzu, tlumí stresovou reakci a následně spotřebu kyslíku. Studie SEDCOM srovnávala výskyt nežádoucích účinků hypotenze a bradykardie při užití dexmedetomidinu ve srovnání s midazolamem. Prokázala bezpečnost dexmedetomidinu, jen v 4,9 % podání byl potřebný terapeutický zásah pro bradykardii ve spojení s úvodní sytící dávkou<sup>22</sup>. Další značnou výhodou dexmedetomidinu je jeho efekt na **snížení incidence deliria**, což prokazují studie (MENDS, Maldonado, metaanalýza z roku 2014 u 3 029 pacientů) srovnávající dexmedetomidin s benzodiazepiny<sup>23-25</sup>. V několika dalších studiích prokázala sedace u pooperačně uměle ventilovaných dospělých pacientů s dexmedetomidinem výhody jak ve srovnání s benzodiazepiny, tak i propofolem<sup>26</sup>. Dexmedetomidin je slibným lékem v sedaci kriticky nemocných pro umožnění lehké sedace, pro svůj vliv na snížení incidence delirií, umocněný nově zjištěnou neuroprotekcí. Jeho širšímu využití zatím brání vysoká cena. Doposud však není dexmedetomidin uváděn v doporučených postupech pro terapii delirií.

Pro použití antipsychotik k terapii delirií také nejsou dostatečné důkazy. Chybí placebem kontrolované randomizované klinické studie o efektivitě a jejich bezpečnosti vzhledem k četným nežádoucím účinkům. Jejich použití nepatří do první linie. Na druhé straně je nutné zvládnout **agitovanost** pacienta. U neklidného pacienta s hyperaktivním deliriem je přiměřená farmakologická terapie indikována. Používají se pokud možno nejnižší dávky antipsychotik, které vedou ke zklidnění pacienta. Cílem je zabránění poranění a vyčerpání, zmírnění sympatikotonie, nikoliv nadměrná sedace. Důležitá je včasná léčba. Uvádí se, že adekvátní léčba zahájená do 24 hodin od vzniku deliria až trojnásobně redukuje mortalitu oproti terapii opožděné<sup>27</sup>.

Nejčastěji používaným preparátem u neklidných pacientů je **haloperidol**. Řadí se mezi typická antipsychotika 1. generace. Jde o butyrofenon blokující postsynaptické mesolimbické dopaminergní D1 a D2 receptory. Díky vysoké afinitě k D2 receptorům již v nízkých dávkách blokuje účinek dopaminu (zvýšené synaptické hladiny dopaminu se řadí mezi další možnou příčinu deliria). Efektivní se jeví již malé dávky haloperidolu s minimem nežádoucích účinků, 5-10 mg/den k vyloučení agitovanosti. Má poměrně rychlý nástup účinku. Vedle perorální formy je k dispozici pro parenterální podání. K četným nežádoucím účinkům se řadí zvláště kardiální toxicita (prodlužování QTc intervalu s nutností monitorace EKG) a extrapyramidové účinky. Ty jsou více vyznačeny při podávání i. v. (proto SPC povoluje bez monitorace EKG pouze i. m. aplikaci). Při léčbě haloperidolem je třeba brát v úvahu řadu interakcí s další medikací prodlužující QTc interval (prokinetika - metoklopramid, antiarytmika - amiodaron, antibiotika, antimykotika - flukonazol, erythromycin a další)<sup>28</sup>. V pilotní studii srovnávající efekt dexmedetomidinu s haloperidolem vedlo užití

dexmedetomidinu ke zkrácení doby do extubace u pacientů s hyperaktivním deliriem<sup>29</sup>. Dalším butyrofenonovým neuroleptikem selektivně blokujícím D2 receptory je melperon. Českou geriatrickou společností je doporučen v léčbě delirií u geriatrických pacientů v dávce 25-50 mg 2-4krát denně, a to jak u delirií při akutním somatickém onemocnění, tak i při deliriu u demencí<sup>30,31</sup>.

Méně časté nežádoucí účinky při obdobné efektivitě jsou popisovány u 2. generace antipsychotik, známé jako **atypická antipsychotika (ziprasidon, kvetiapin, olanzapin, risperidon)**. Jsou však dostupná jen v perorální formě. Kromě inhibičního účinku na D2 receptory blokují i 5-HT<sub>2A</sub> (serotoninové) receptory. V menší míře se tak projevují extrapyramidové nežádoucí účinky. V Devlinově studii byl prokázán efekt kvetiapinu (50-200 mg à 12 hod.) oproti placebo na zkrácení délky trvání deliria<sup>32</sup>. Kvetiapin je dobře tolerován, má minimální nežádoucí účinky. První randomizovaná, placebem kontrolovaná studie MIND neprokázala efekt haloperidolu ani ziprasidonu<sup>33</sup>. Atypická antipsychotika u starších pacientů s demencí zvyšují mortalitu<sup>34</sup>. Obecně by antipsychotika neměla být podávána u pacientů s tichým deliriem a jejich použití by mělo být omezeno na co nejmenší dávku a trvání ke zvládnutí stavu agitovanosti hyperaktivního či smíšeného deliria.

V Evropě jsou dobré zkušenosti s dalším atypickým antipsychotikem tiapridem (ve formě perorální i parenterální). Má dobrou biologickou dostupnost. Díky selektivní vazbě na dopaminové receptory limbického systému nevyvolává významnější extrapyramidové ani jiné nežádoucí účinky. Stejně jako melperon se dá použít jak u delirií v rámci somatického onemocnění, tak i u demencí. Doporučená denní dávka je 300-400 mg denně. Nicméně při terapii hyperaktivních delirií je často nutno použít i dávky významně vyšší (600-1200 mg denně), které mají tlumivý účinek<sup>30,31</sup>.

**Benzodiazepiny** nejsou první volbou v řešení hyperaktivního deliria, pokud nejde o terapii **syndromu z odnětí** (alkoholu, benzodiazepinů, opioidů). V této indikaci lze použít i antipsychotika tiaprid a klomethiazol. U klomethiazolu je doporučená dávka 1 tobolka á 300 mg 3 krát denně, u hyperaktivního deliria u syndromu z odnětí se podávají dávky vyšší, maximální denní dávka je 16 tobolek (4,8 g).

### Závěr

Správný přístup k deliriu a sedaci výrazně ovlivňuje pooperační výsledky stonání. Prvořadá je monitorace, brzká a dostatečná terapie pooperační bolesti. Sedaci, pokud je třeba k toleranci orgánové podpory, udržovat lehkou s cílem klidného, komfortního, kooperujícího pacienta. Toto následně umožní brzkou mobilizaci a rehabilitaci. Výhodné je použití dexmedetomidinu ke kooperující sedaci v dávkách 0,8-1,4  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{hod}$ . Provádět screening delirií (CAM-ICU test). Agitovanost a delirantní stav ihned řešit antipsychotiky (haloperidol, tiaprid, kvetiapin) s titrovaným podáním dávky za monitorace EKG. Benzodiazepiny jsou limitovány k terapii syndromu z odnětí.

### Management delirií vychází ze čtyř základních principů prevence a terapie:

vyhnout se vyvolávajícím faktorům

diagnostikovat a léčit akutní onemocnění (organickou příčinu delirií)

podporovat a trénovat kognitivní funkce

léčit hyperaktivní delirium pro nebezpečí sebepoškození, vyčerpání.

**Literatura:**

1. J Am Geriatr Soc: American Geriatrics Society abstracted clinical practice guideline for postoperative delirium in Older Adults 2015 Jan;63(1):142-50. doi: 10.1111/jgs.13281. Epub 2014 Dec 12.
2. The Diagnostic and Statistical manual of Mental Disorders., (5th ed., DSM-5, American Psychiatric Association (APA), 2013.
3. Girard TD, Pandharipande P, Ely EW. Delirium in the intensive care unit, review. Crit Care 2008, 12 (Suppl 3): 1-9.
4. Meagher DJ, Trzepacz PT. Motoric subtypes of delirium. Semin Clin neuropsychiatry 2000;5: 75-85.
5. Mitášová A, Bednařík J, Košťálová M a kol. Standardizace české verze The Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU) - screeningového testu pro detekci deliria v intenzivní péči. Cesk Slov Neurol N 2010, 73/106(3): 258-266.
6. Confusion Assessment Method for the ICU (CAM-ICU): The complete training manual [online]. Revised Edition March 2014. Dostupné z: [http://www.icudelirium.org/docs/CAM\\_ICU\\_training.pdf](http://www.icudelirium.org/docs/CAM_ICU_training.pdf).
7. Pustavouita A, Stevens RD. Mechanisms of Neurologic failure in critical illness. Crit Care Clin 24, 2008: 1-24.
8. Robinson TN, Eiseman B. Postoperative delirium in the elderly: diagnosis and management. Clinical Interventions in Aging 2008, 3(2):351-355.
9. Young J, Murthy L, Westby M, et al. Diagnosis, prevention and management of delirium: summary of NICE guidance. BMJ 2010, 341: c3704.
10. Akunne A, Murthy, L, Young J. Costeffectiveness of multicomponent intervention to prevent delirium in older people admitted to medical wards. Age Ageing 2012, 41: 285-291.
11. The American Geriatrics Society 2015 Update Beers Criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. J Am Geriatr Soc 2015 Nov; 63(11):2227-46.
12. Fialová D, Topinková E, Ballóková A, Matějovská-Kubešová H a expertní panel. Expertní konsenzus ČR 2012 v oblasti léčiv a lékových postupů potenciálně nevhodných ve stáří. Klinická farmakologie a farmacie 2013, 27(1): 18-28.
13. Kalisvaart KJ, de Jonghe JF, Bogaards MJ, et al. Haloperidol prophylaxis for elderly hip surgery patients at risk for delirium: a randomized placebo-controlled study. J Am Geriatr Soc. 2005 Oct;53(10): 1658-1666.
14. Gamberini M, Bolliger D, Lurati Buse GA, et al. Rivastigmine for the prevention of postoperative delirium in elderly patients undergoing elective cardiac surgery--a randomized controlled trial. Crit Care Med. 2009 May;37(5): 1762-1768.
15. Hudetz J, Petterson KM, Iqbal Z, et al. Ketamine attenuates delirium after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. J Cardiothorac Vasc Anesth 2009, 23: 651-7.
16. Bourne RS, Mills GH, Minelli C. Melatonin therapy to improve nocturnal sleep in critically ill patients: encouraging results from a small randomised controlled trial. Critical Care 2008, 12:R52.
17. Lynch EP, Lazor MA, Gellis JE, et al. The impact of postoperative pain on the development of postoperative delirium. Anesthesia Analgesia. 1998 Apr;86(4): 781-785.
18. Shehabi Y, Bellomo R, Mehta S, Riker R, Takala J. Intensive care sedation: the past, present and the future. Critical Care 2013, 17: 322.
19. Schweickert WD, Pohlman MC, Pohlman AS, et al. Early physical and occupational therapy in mechanically ventilated, critically ill patients: randomised controlled trial. Lancet 2009, 373: 1874-82.
20. Vincent JL, Shehabi Y, Walsh TS, Pandharipande PP, Ball JA, Spronk P, Longrois D, Strřm T, Conti G, Funk GCh, Badenes R, Mantz J, Spies C and Takala J. Comfort and patient centred care without excessive sedation: the eCASH concept. Intensive Care Med (2016) 42:962-971
21. Pandharipande P, Shintani A, Peterson J, Pun BT, Wilkinson GR, Dittus RS, Bernard GR, Ely EW. Lora-zepam is an independent risk factor for transitioning to delirium in intensive care unit patients. Anesthesiology 2006 (104): 21-26.
22. Riker R, Shehabi Y, Bokesch P, et al. Dexmedetomidine vs midazolam for sedation of critically ill patients: a randomized trial. JAMA 2009, 301: 489-99.
23. Pandharipande PP, Pun BT, Herr DL, et al. Effect of sedation with dexmedetomidine vs lorazepam on acute brain dysfunction in mechanically ventilated patients: the MENDS randomized controlled trial. JAMA 2007, 298: 2644-53.
24. Pasin L, Landoni G, Nardelli P, Belletti A et al. Dexmedetomidine reduces the risk of delirium, agitation and confusion in critically ill patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia, Vol 28, No 6 (December) 2014: 1459-66.
25. Maldonado J, Wysing A, van der Starre P, et al. Dexmedetomidine and the reduction of postoperative delirium after cardiac surgery. Psychosomatics 2009, 50: 206-17.
26. Reade MC, Eastwood GM, Bellomo R, et al. Effect of dexmedetomidine added to standard care on ventilator-free time in patients with agitated delirium, A randomized critical trial, JAMA, Vol 315, No 14 (April) 2016: 1460-1468.
27. Heymann A, Radtke F, Schiemann A, Lütz A, MacGuill M, Wernecke KD, Spies C. Delayed treatment of delirium increases mortality rate in intensive care unit patients. J.Int. Med.Research 2010, 38: 1584-1595
28. Devlin JW, Skrobik Y. Antipsychotics for the prevention and treatment of delirium in intensive care unit? what is their role? Harv Rev Psychiatry 2011, 19: 59-67.
29. Reade MC, O'Sullivan K, Bates S, Goldsmith D, Ainslie WR, Bellomo R. Dexmedetomidine vs. haloperidol in delirious, agitated, intubated patients: a randomised open-label trial. Crit Care 2009;13: R75.
30. Topinková E. Delirium ve stáří, jeho rozpoznání, prognóza a léčebné možnosti. Čes Ger Rev 2003, 4: 32-39.
31. Konrád J. Deliria (stavu zmatenosti) u geriatrických pacientů. Čes Ger Rev 2006, 4(2): 65-71.
32. Devlin JW, Roberts RJ, Fong JJ, Skrobik Y, Riker RR, Hill NS, Robbins T, Garpestad E. Efficacy and safety of quetiapine in critically ill patients with delirium: a prospective, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. Crit Care Med 2010, 38: 419-27.
33. Girard TD, Pandharipande PP, Carson SS, Schmidt GA, et al. Feasibility, efficacy, and safety of antipsychotics for ICU delirium: the MIND randomized, placebo-controlled trial. Crit Care Med 2010, 38(2): 428-37.
34. Schneider D, Dagerman KS, Insel P. Risk of death with atypical antipsychotic drug treatment of dementia: meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. JAMA 2005, 294: 1934-43.

Postup, jakým jsou naše články připravovány: témata navržená redakční radou jsou zpracovávána vybranými odborníky z oboru a procházejí recenzí a event. dopracováním oponenty a redakční radou. Autor má možnost vlastního kritického pohledu, ale články reprezentují i názor redakční rady. Nadále proto nebudeme autory uvádět, v posledním čísle každého ročníku však naleznete souhrnné poděkování všem, kteří pro nás články do příslušného ročníku napsali. Podobně pracují i ostatní nezávislé lékové bulletiny (např. britský DTB), sdružené v Mezinárodní společnosti lékových bulletinů (ISDB), jejímž řádným členem jsou Farmakoterapeutické informace od roku 1996.

Farmakoterapeutické informace jsou vydávány Státním ústavem pro kontrolu léčiv a distribuovány jako příloha Časopisu českých lékárníků a Zdravotnických novin.

Materiál publikovaný ve FI nemůže být používán pro žádnou formu reklamy, prodeje nebo publicity, ani nesmí být reprodukován bez svolení.

**Šéfredaktor:** MUDr. Marie Alušíková, CSc.

**Odborní redaktori:** MUDr. Jana Mladá, MUDr. Martina Kotulková

**Výkonný redaktor:** RNDr. Blanka Pospíšilová, CSc.

**Redakční rada:** Prof. MUDr. Š. Alušík, CSc., IPVZ; Prof. MUDr. Z. Doležel, CSc., FN Brno; Doc. MUDr. J. Fanta, DrSc., FN Bulovka; PharmDr. M. Halačová, PhD., Nemocnice na Homolce, Doc. MUDr. F. Málek, PhD. Nemocnice na Homolce; Doc. MUDr. B. Seifert, PhD., Ústav všeobecného lékařství 1. LF UK; MUDr. H. Skalická, CSc., soukromý kardiolog; Prof. MUDr. T. Vaněk, CSc., FNKV; Prof. MUDr. J. Živný, DrSc., VFN.

**Poradní sbor:** Doc. MUDr. A. Hahn, CSc., FNKV; Doc. MUDr. K. Hynek, CSc., VFN; Prof. MUDr. F. Perlík, CSc., VFN; Doc. MUDr. E. Růžičková, CSc., VFN; Prof. MUDr. J. Švihovec, DrSc., 2. LF UK; Prof. MUDr. P. Vavřík, CSc., VFN; MUDr. V. Vomáčka, FTN.

Náklad 12 000 výtisků ISSN 1211-0647

Korespondenci zasílejte na adresu: Redakce FI, Státní ústav pro kontrolu léčiv, Šrobárova 48, 100 41 Praha 10

**Na internetu naleznete FI na domovské stránce SÚKL ([www.sukl.cz](http://www.sukl.cz)).**

