

Review Article

중환자실 섬망의 약물요법

이민정*, 송예슬*, 김현아†

숙명여자대학교 약학대학

Pharmacotherapy for Delirium in the Intensive Care Units

Min Jeong Lee*, Yaeseul Song*, Hyunah Kim†

College of Pharmacy, Sookmyung Women's University, 52 Hyochangwon-gil, Yongsan-gu, Seoul, 140-742, Korea

Abstract : Delirium is defined as an acute disturbance of consciousness with inattention difficulties, changes in cognition or perceptual disturbance, which can develop over hours to days. Delirium is common in the medical and surgical intensive care units (ICU) and associated with many negative outcomes such as increased mortality, ICU and hospital length of stay, and cognitive impairment. A large number of studies have been conducted on various nonpharmacologic and pharmacologic strategies for prevention or treatment of delirium. The purpose of this article was to review the non-pharmacologic and pharmacologic agents used for delirium and review current studies on each strategy. Nonpharmacologic delirium managements using early mobilization and spontaneous awakening

투고일자 2015.11.22; 심사완료일자 2015.12.28; 게재확정일자 2016.1.22

† 교신저자 김현아 Tel:02-2077-7961 E-mail:hyunah@sookmyung.ac.kr

*공동 제1저자

trials/spontaneous breathing trials have been demonstrated to reduce the incidence or duration of delirium in ICU patients. Pharmacologic medications such as haloperidol, atypical antipsychotics (e.g., risperidone, olanzapine, quetiapine, ziprasidone), and dexmedetomidine can be used to treat delirium in the ICU, although there are limited data on when to treat and which agents to use. Haloperidol and atypical antipsychotics have the potential to cause QT prolongation and should be used cautiously in ICU patients.

[Key words] Delirium, Haloperidol, Antipsychotic Agents, Dexmedetomidine

서론

섬망(delirium)이란 심한 정신착란 상태가 갑자기 발생하고, 뇌 기능의 변화가 빠르게 나타나는 신경정신질환을 의미한다.¹⁾ Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-IV에 따르면 1) 주의를 집중하고, 유지하고, 전환하는 능력이 감소된 의식 장애, 2) 인지능력의 변화(예. 기억 결함, 방향감각손실, 언어장애) 또는 지각장애(예. 환각, 망상), 3) 단기간 발생, 4) 불안정과 같은 특징을 가지고 있다.^{2,3)} 가장 흔하게 나타나는 증상은 inattention이고, 이 외에 수면 장애, 비정상적인 정신운동성 활동, 정서 장애(예. 공포, 불안, 격앙, 우울, 무관심, 희열)가 발생할 수 있다.⁴⁾

섬망은 hyperactive, hypoactive, 두 형태를 모두

가지고 있는 혼합형으로 분류된다. Hypoactive은 부주의, 의식상태 변화, 정신착란, 진정과 같은 증상을 보이는 반면, hyperactive는 환각과 망상 증상과 관련이 있다.^{4),5)} 섬망은 중환자실(intensive care unit, ICU) 입원 환자의 약 16-89%에서 발생하는 것으로 보고되었다.^{6),7)} ICU에서 발생하는 섬망은 사망률 증가, ICU 및 병원 입원기간 증가, 의료비용 증가, 장기간 인지능 부전 등과 같은 부정적인 임상 결과와 관련이 있다.⁸⁾⁻¹³⁾

본론

1. 병태생리

섬망의 정확한 병태생리학적 기전은 논쟁 중이며, 원인에 따라 다양하다. 주로 해부학적 결핍 및 신경전달물질의 불균형과 관련있다.¹⁴⁾ 연구에 의하면 ICU에서 발생하는 섬망은 자기공명영상에서 뇌 위축, 뇌 백색질 파열이 나타나는 해부학적 결핍이 관련있다고 보고되었다.^{15),16)} 또한 섬망의 발생은 γ -aminobutyric acid 길항제와 항콜린성 약물에 의해 증가되는 것으로 알려졌다. 이러한 약물들은 콜린성 신경전달물질의 감소, 과도한 도파민 활성화, 염증성 사이토카인에 의한 직접적 신경독성 등의 기전으로 섬망을 일으키는 것으로 보고되었다.^{1),14)}

2. 평가 및 모니터링

섬망의 예방과 치료를 위해 이를 정확하게 탐지하고 모니터링하는 것은 중요하다. 2013년에 발표된 Pain, Agitation and Delirium (PAD) guideline에 의하면 섬망 평가 도구를 사용하여 ICU 환자를 모니터링하는 것은 섬망을 더욱 빠르게 발견하고, 치료함으로써, 치료 효과도 향상시킬 수 있다고 보고하였다.⁴⁾ PAD 가이드라인은 섬망을 평가하기 위하여 모든 성인 ICU 환자에게 confusion assessment method for the ICU (CAM-ICU) 또는 intensive care delirium screening checklist (ICDSC) 사용을 추천하고 있다.^{4),17),18)}

3. 위험인자

섬망 관련하여 유의한 위험인자로써는 치매, 고혈압, 알코올중독, 질환의 심각도 등 이다.⁴⁾ 또한 나이, 혼수 상태, 진정제와 마약성 진통제 투여, 약물과 술의 금단 증상, 신경학적 질병 등도 위험 인자로 보고되었다. 특히 lorazepam과 같은 benzodiazepine 사용은 섬망 발생 위험을 증가시키고, dexmedetomidine 투여는 섬망 발생의 감소와 관련있는 것으로 나타났다.^{19),20)} 환경적 요인과 관련하여, 물리적인 제한 또는 움직임이 없는 상태가 증가할수록 섬망의 위험이 증가한다.⁴⁾ 따라서 섬망 관련한 여러 위험 인자들을 평가하고 미리 예방할 수 있는 방법을 모색하는 것은 치료에 중요한 전략이 될 수 있다.

4. 예방

(1) 비약물요법

• ABCDEF Bundle

섬망의 예방 및 치료는 ICU에서 진행되는 모든 치료요법과 함께 진행되어야 한다. ABCDEF bundle은 섬망을 포함한 ICU에서 투여되는 진정제, 진통제, 기계적 환기요법 등 ICU 관련 종합적 관리를 표준화한 치료 전략이다(Table 1).¹⁴⁾ ICU에서 ABCDEF bundle과 같은 프로토콜을 실행하는 것은 섬망의 감소와 관련있는 것으로 나타났다. 19세 이상의 296명 환자를 대상으로 18개월 동안 진행된 전향적, 코호트 연구에서 ICU 환자에게 awakening and breathing coordination, delirium monitoring/management, early exercise/ mobility bundle을 시행하는 것은 섬망 발생을 낮추는 것으로 보고되었다(odds ratio [OR] 0.55; 95% confidence interval [CI] 0.33-0.93; p=0.03).²¹⁾

• Early mobilization

Early mobilization는 ABCDEF bundle에서 필수적인 부분이며, 섬망 발생 기간을 감소시키는 방법이다.¹⁴⁾ 연구들은 early mobilization을 실행하는 것은 ICU 환자에서 섬망 발생 기간, 기계적 환기요법 시행 기간, ICU와 병원 입원 기간을 감소시키는 것으로 보고하고 있다.^{22),23)} 두 곳의 대학병원에서 진행된 무작위 배정 임상시험(randomized controlled trial, RCT)에서 물리치료와 작업치료를 병행한 early exercise and

Table 1. Components of the ABCDEF bundle¹⁴⁾

A	Assess, Prevent, and Manage Pain
B	Both Spontaneous Awakening Trials & Spontaneous Breathing Trials
C	Choice of Analgesia and Sedation
D	Delirium: Assess, Prevent and Manage
E	Early Mobility and Exercise
F	Family Engagement and Empowerment

mobilization군(n=49)은 대조군(n=49)보다 섬망의 기간이 더욱 짧게 나타났다(median 2.0 days, interquartile range [IQR] 0.0–6.0 vs 4.0 days, [IQR 2.0–8.0]; p=0.02). 또한 퇴원 시 독립적으로 기능할 수 있는 상태로 돌아간 환자의 수도 더 많았다(OR 2.7, 95% CI 1.2–6.1; p=0.02).²²⁾

• Spontaneous Awakening Trials & Spontaneous Breathing Trials (SAT & SBT)

Spontaneous awakening trials (SAT)은 daily sedative interruptions이라고도 하며, PAD guideline에서 ICU 환자들에게 적절한 진정 효과를 유지하기 위한 방법으로 추천된다. Daily SAT는 통증이 잘 조절된다면 마약성 진통제와 진정제의 투여를 중단하고, 필요하다면 마약성 진통제나 진정제를 이전 용량의 절반으로 다시 시작하는 방법이다.¹⁴⁾ 미국의 종합병원 네 곳에서 진행된 RCT에서 ICU 환자 336명을 대상으로 daily SBT와 daily SAT를 받는 환자(치료군, n=168) 및 기존의 치료와 daily SBT를 받는 환자(대조군, n=168)로 무작위 배정하였다. SAT/SBT 치료군은 대조군과 비교하여 ICU 입원 기간(median 9.1 days vs 12.9 days; p=0.01), 병원 입원기간(median 14.9 days vs 19.2 days; p=0.04)이 모두 단축되었다.²⁴⁾ 2010년부터 2013년까지 702명의 ICU 환자를 대상으로 진행된 다른 연구에서 wake up and breathe program의 진행은 Richmond Agitation–Sedation Scale 점수 증가를 나타냈다. 또한 나이, 인종, 성별, 질병의 심각도, 주진단명의 변수를 조정했을 때, 섬망과 혼수를 포함한 유병률은 실행 전보다 실행 후에서 감소하는 결과를 나타냈다(OR 0.51; 95% CI 0.30–0.85; p=0.01).²⁵⁾

(2) 약물요법

2013년 PAD guideline에 따르면 성인 ICU 환자에게 섬망의 약물학적 예방 요법은 섬망의 발생기간이나 유병률을 감소시킨다는 임상적 자료가 부족하므로 추천되지 않았다.⁴⁾ 그러나 최근 섬망을 예방하기 위한 약물 관련 연구가 많이 진행되고 있다.

• Haloperidol

2013년 PAD guideline 이후 진행되었던 RCT에서 섬망 발생의 고위험을 가진 ICU 환자를 대상으로 haloperidol의 예방 효과를 평가하였다. 12개월 동안 177명의 환자를 대상으로 진행한 결과 haloperidol prophylaxis를 받은 환자에서 섬망 발생률이 감소하였고(65% vs 75%; p=0.01), 섬망이 발생하지 않는 기간도 연장된 것으로 보고되었다(median 20 days [IQR 8–27] vs 13 days [IQR 3–27]; p=0.003).^{26),27)}

• Dexmedetomidine

총 3,029명의 환자를 대상으로 진행된 14건의 RCT를 포함한 메타분석 결과, dexmedetomidine은 섬망, 초조, 혼동의 발생률을 유의하게 감소시키는 것으로 나타났다(19% vs 23%, relative risk [RR] 0.68, 95% CI 0.49–0.96; p=0.03).^{28),29)}

• Risperidone

심장 수술을 받은 환자에서 수술 후 섬망의 예방을 평가한 연구에서 risperidone 투여군은 위약군과 비교 시 수술 후 섬망의 발생률이 감소한 것으로 나타났다(11.1% vs 31.7%; p=0.009, RR 0.35, 95% CI 0.16–0.77).³⁰⁾ 1980년부터 2014년까지 연구들을 종합한 체계적 문헌고찰에서, haloperidol을 제외한 항정신병약물 및 dexmedetomidine 사용은 섬망 유병률, ICU 입원기간, 기계적 환기요법 기간의 감소와 관련 있었다.³¹⁾

• Ketamine

55세 이상의 심폐회복술을 받은 환자를 대상으로 진행된 RCT에서 수술 후 섬망의 발생률은 ketamine 치료군(0.5 mg/kg IV, n=29)이 위약군(n=29)과 비교하여 유의하게 낮았다(3% vs 31%; p=0.01; OR 12.6; 95% CI 1.5–107.5).³²⁾

• Statin

섬망이 염증반응과 뉴런 세포자멸사와 관련이 있다는 병태생리학적 기전을 기반으로 뇌로 이행이 가능하며 항염증반응을 나타내는 statin 관련 연구들이 진행되고 있다. 영국에서 2011년 8월부터 2012년 2월까지

ICU 환자를 대상으로 진행된 전향적 코호트 연구에서 전날 밤 statin을 복용하는 것은 섬망이 발생하지 않는 기간을 감소시킨다는 결과가 보고되었다(OR 2.28; 95% CI 1.01-5.13; p<0.05).³³⁾ 또한 현재 simvastatin의 섬망 예방 효과를 확인하기 위한 연구가 진행 중이다.³⁴⁾

5. 약물 치료

섬망 치료 시 첫 단계는 섬망을 일으키거나 악화시킬 수 있는 약물, 특히 진정제, 마약성 진통제, 항콜린제 사용의 적절성을 평가하는 것이다. 현재 섬망의 치료에 임상적으로 사용하는 약물로는 haloperidol, 비정형 항정신병약물(risperidone, olanzapine, quetiapine, ziprasidone), dexmedetomidine 등이 있다 (Table 2). Benzodiazepine의 경우, 약물이나 알코올 남용의 위험을 가진 섬망 환자에게 선택적으로 사용한다. Table 2는 ICU 섬망에 사용되는 약물의 용량 및 용법을 나타내고 있다.

(1) 약제의 종류

• Haloperidol

Haloperidol은 섬망 치료에 승인을 받지 않았지만 임상적으로 가장 많이 사용되었던 약물이다. Haloperidol

은 대뇌의 시냅스와 기저핵에서 D₂ receptor에 길항작용을 나타내고 이에 따라 대뇌의 기능을 안정화시킨다.³⁵⁾ 2013년 PAD guideline에서는 성인 ICU 환자에서 haloperidol 사용이 섬망 기간을 감소시킨다는 근거가 없으므로 추천하지 않았으며, 최근 진행된 연구들도 비슷한 결과를 나타내고 있다. 101명의 기계적 환기요법을 받는 외과계 중환자를 대상으로 진행된 RCT 연구에서는 haloperidol, ziprasidone, 위약군을 비교하였다. 섬망 및 혼수 기간은 haloperidol 5 mg 군 (median 14.0 days, [IQR 6.0-18.0])과 위약군(12.5 days, [IQR 1.2-17.2])을 비교시 유의한 차이가 발견되지 않았다.³⁶⁾ 또한 성인 ICU 환자를 대상으로 haloperidol IV 2.5 mg 투여군과 위약군 비교시 섬망 및 혼수가 발생하지 않는 기간, 사망률, ICU와 병원 입원기간의 차이가 유의하지 않았으며, haloperidol은 환자의 급성 흥분 상태 시 단기간으로 사용해야 한다고 언급하였다.³⁷⁾

• Olanzapine

비정형 항정신병약물은 ICU 섬망 치료에 빈번히 사용되고 있다. 그 중 olanzapine은 5-HT_{2A}, D₂, H₁, α-adrenergic receptors에 강력한 길항작용을 나타내며, muscarinic receptors에 중간 정도 길항작용을 나타내는 기전을 가지고 있다. 추체외로 증상(extrapyramidal symptoms, EPS)은 덜 나타나지만, 체중 증가와

Table 2. Antipsychotic agents used to treat ICU delirium

	Prophylaxis: 0.5 mg I.V. followed by a continuous infusion of 0.1 mg/hour for 12 hours or 0.5 to 1 mg I.V. every 8 hours
Haloperidol	Treatment: 0.5 to 10 mg I.V. depending on degree of agitation; if inadequate response, may repeat bolus dose every 15 to 30 minutes
Risperidone	0.5-1 mg P.O. Q 12 hours
Olanzapine	5 mg P.O. once daily
Quetiapine	12.5-50 mg P.O. Q12 hours (maximum dose of 400 mg daily)
Ziprasidone	10-40 mg P.O., IM Q 6-12 hours
Dexmedetomidine	ICU sedation: Initial loading I.V. infusion of 1 mcg/kg, followed by a maintenance infusion of 0.2 to 0.7 mcg/kg/hour

같은 H₁ receptor 관련 유해반응이 발생할 수 있다.³⁸⁾ Haloperidol과 olanzapine을 비교한 연구에서 두군 모두 delirium index score와 benzodiazepine 투여량이 감소하였음을 보고하였다.³⁹⁾ Delirium rating score (DRS)를 사용한 연구에서, olanzapine(5.9±1.5 mg/day) 투여는 치료 전(DRS score 20.0±3.6)보다 치료 후(9.3±4.6) DRS 점수가 유의하게 향상되었다 (p<0.01). 또한 70%의 환자에서 치료 후 DRS score가 50% 이상 감소하였으며, EPS 및 항콜린성 증상 같은 유해반응은 발생하지 않았다.⁴⁰⁾

• Quetiapine

Quetiapine은 5-HT₂, H₁, D₂ receptors에 높은 친화력을 가지며 α-adrenergic receptor, muscarinic receptor에 친화력을 가진다. D₂ receptor보다 5-HT₂ receptor에 더 큰 친화력을 보이기 때문에 EPS 유해반응이 적게 발생하며, H₁ receptor을 강력히 억제하기 때문에 진정효과를 나타낸다.³⁸⁾ ICU 섬망 환자에서 quetiapine의 효과와 안전성을 평가한 다기관, 이중맹검, 위약 대조군 연구에 의하면, quetiapine (50 mg, 12시간마다) 치료군은 위약군과 비교시 섬망을 해결하는데 걸리는 시간이 더욱 짧았으며 (1.0 day [IQR 0.5–3.0] vs 4.5 days [IQR 2.0–7.0]; p=0.001), 섬망 지속 기간도 감소하였고 (36 hours [IQR 12–87] vs 120 hours [IQR 60–195]; p=0.006), 초조 발생(sedation-agitation scale score > 5) 기간도 적었다(6 hours [IQR 0–38] vs 36 hours [IQR 11–66]; p=0.02). Quetiapine 치료군은 haloperidol 필요 일수가 적었으며(3 days [IQR 2–4] vs 4 days [IQR 3–8]; p=0.05), 재활치료와 퇴원 환자 수는 더 많았으나(89% vs 56%; p=0.06), 사망률(11% vs 17%)과 ICU 입원 기간(16 days v. 16 days)은 비슷하였다.⁴¹⁾ 42명의 ICU 환자들을 대상으로 진행된 RCT에서 quetiapine 치료군은 위약군과 비교하여 DRS-revised-98 점수를 더욱 빠르게 감소시켰으며 이는 통계학적으로 유의하였다 (p=0.026).⁴²⁾

• Risperidone

Risperidone은 2세대 항정신병약물이며 섬망 치료에 사용되고 있다. 심장 수술 후 subsyndromal 섬망을 나

타낸 65세 이상 환자 101명을 대상으로 진행된 RCT 연구에서, risperidone 0.5 mg 12시간마다 한달 동안 투여한 군은 위약군과 비교하여 섬망 발생 환자가 더 적게 나타났다 (13.7% vs 34%; p=0.031).⁴³⁾

• Dexmedetomidine

Dexmedetomidine은 선택적 α₂ 효능제로 진정 및 교감신경차단 효과를 나타내지만, 항경련 효과는 나타내지 않는 약물이다. Dexmedetomidine의 진정 효과는 다른 진정 약물과 비교시, 최소한의 호흡 억제 작용을 나타내면서 더 쉽게 깰 수 있고, 더 쉽게 소통이 가능하다는 장점이 있다.⁴⁾ 심장 수술을 받은 60세 이상의 환자를 대상으로 한 RCT에서, dexmedetomidine (0.1–0.7 mcg/kg/hour) 투여군은 morphine (10–70 mcg/kg/hour) 투여군과 비교시 섬망 지속 기간이 3일 더 짧았다 (median 2 days [IQR 1–7] vs 5 days [IQR 2–12], 95% CI 1.09–6.67; p=0.032).⁴⁴⁾ Haloperidol과 비교한 pilot trial에서 20명의 ICU 환자들을 haloperidol (0.5–2 mg/hour) 또는 dexmedetomidine (0.2–0.7 mcg/kg/hour) 투여군을 무작위 배정하였다. Dexmedetomidine 투여군은 haloperidol 투여군과 비교시 ICSD 점수를 4점 미만으로 유지하는 환자의 비율이 더 높았다(median 95.5% [IQR 51–100] vs 31.5% [IQR 17–97]; p=0.122). Dexmedetomidine 투여군은 삽관을 제거하는데 걸리는 시간도 유의하게 짧았으며 (median 19.9 hours [IQR 7.3–24] vs 42.5 hours [IQR 23.2–117.8]; p=0.016), ICU 입원 기간도 유의하게 단축되었다 (median 1.5 days [IQR 1–3] vs 6.5 days [IQR 4–9]; p=0.004).⁴⁵⁾ 375명의 ICU 환자들을 대상으로 dexmedetomidine (0.2–1.4 mcg/kg/hour) 과 midazolam (0.02–0.1 mg/kg/hour)을 비교한 RCT에서도 섬망이 발생하지 않는 평균 기간은 dexmedetomidine군에서 증가했으며(2.5 days vs 1.7 days; p=0.002), 섬망의 유병률은 dexmedetomidine군에서 감소하였다(54% vs 76.6%, 95% CI 14–33%; p<0.001).⁴⁶⁾ Sepsis 환자 63명을 대상으로 dexmedetomidine (maximum 1.5 mcg/kg/hour)과 lorazepam (maximum 10 mg/hour)을 비교한 연구에서도 dexmedetomidine군은 섬망과 혼수가 발생하지 않는 기간(mean differences 3.2 days, 95% CI 1.1–4.9) 및

섬망이 발생하지 않는 기간(mean difference 1.5 days, 95% CI -0.1-2.8)이 증가하였으며, 28일 사망위험도는 감소하는 것으로 나타났다 (hazard ratio 0.3, 95% CI 0.1-0.9).⁴⁷⁾

(2) 약물학적 치료 시기

현재 ICU 섬망 환자의 치료에 사용되는 약물 관련한 자료는 불충분하지만, 섬망으로 인해 환자의 예후와 사망률이 악화될 수 있다는 것을 고려시, 약물 치료를 일찍 시작하는 것을 추천할 수 있다. 섬망 환자에게 24시간 이내에 약물 투여를 시작한 후향적 연구에서, 일찍 약물 치료를 시작한 군은 대조군과 비교하여 활동 제한 기간(3 days vs 6 days; $p<0.001$), 삽관을 제거하는데 걸리는 기간(3 days vs 6.5 days; $p<0.001$), ICU 입원 기간(9.5 days vs 16 days; $p<0.001$), 병원 입원 기간(14.5 days vs 22 days; $p<0.001$)이 모두 단축된 것으로 나타났다.⁴⁸⁾ 이는 후향적 연구 결과이며, 섬망 치료에는 다양한 요인들이 관여하지만, 약물치료를 일찍 시작하는 것도 하나의 방법으로 고려될 수 있을 것이다.

(3) QTc 간격 연장

섬망에 사용되는 약물들은 대부분 QTc 간격 연장으로 인한 torsades de points를 일으킬 위험이 있다. QTc 간격 연장은 용량 의존적으로 발생하며, ziprasidone 하루 용량 160 mg 이상 또는 haloperidol I.V. 하루 용량 35 mg 이상 사용시 위험이 증가한다. ICU 환자에게 더욱 빈번하게 관찰되며, 저칼륨혈증, 저마그네슘혈증, QTc 간격 연장을 일으키는 약물들과 병용하는 경우 그 위험이 증가된다.⁴⁹⁾ 유럽의 약물 유해반응 데이터를 바탕으로 항정신병약물의 torsade de pointes의 위험에 대해 분석한 연구 결과, haloperidol, quetiapine, risperidone, ziprasidone의 사용은 torsades de pointes를 증가시키는 것으로 나타났다.^{50,51)} 따라서 ICU 환자의 섬망 치료시, torsades de pointes가 발생할 위험이 높은 QT 간격 연장 증후군 환자, QTc 간격 연장을 일으킬 수 있는 약물을 복용 중인 환자, 부정맥의 병력이 있는 환자 등에게는 haloperidol 및 비정형 항정신병약물 투여를 추천하지 않는다.⁵²⁾ 또한 항정신병

약물을 투여받는 환자는 QTc 간격 연장, 부정맥, EPS 등의 유해반응에 대해 주의깊게 모니터링 해야 한다.

결론

섬망은 ICU 환자에서 빈번하게 발생하며 사망률 및 ICU/병원 입원기간 증가 등과 같은 부정적인 임상 결과와 관련이 있다. 따라서 guideline에 따라 pain, agitation 등의 ICU 종합적 관리와 더불어 섬망을 적절하게 탐지하고 모니터링하는 것은 중요하다. ICU 환자에게 early mobilization, spontaneous awakening trials/spontaneous breathing trials 등의 비약물요법은 섬망 예방에 효과적인 것으로 보고되었다. Haloperidol, 비정형 항정신병약물(e.g., risperidone, olanzapine, quetiapine, ziprasidone), dexmedetomidine 등을 사용한 약물요법은 섬망의 예방 및 치료에 사용할 수 있으나, 어떤 약물을 언제 사용해야 하는지는 향후 연구 결과를 통하여 입증될 필요가 있다.

참고문헌

- 1) Reade M.C., Finfer S.: Sedation and delirium in the intensive care unit. *N Engl J Med.* 370(5), 444-54 (2014)
- 2) Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4th ed. text rev.: DSMIV-TR. Arlington, VA: American Psychiatric Association (2011)
- 3) American Psychiatric Association.: American Psychiatric Association Practice Guidelines for the Treatment of Psychiatric Disorders. Compendium 2006. Arlington, VA, American Psychiatric Association, 72-74 (2006)
- 4) Davidson J.E., Winkelman C., Gélinas C., Dermenchyan A.: Pain, agitation, and delirium guidelines: nurses' involvement in development and implementation. *Crit Care Nurse*, 35(3), 17-31 (2015)
- 5) Peterson J.F., Pun B.T., Dittus R.S.,

- Thomason J.W., Jackson J.C., Shintani A.K., Ely E.W.: Delirium and its motoric subtypes: a study of 614 critically ill patients. *J Am Geriatr Soc*, 54(3), 479–84 (2006)
- 6) Bergeron N., Dubois M.J., Dumont M., Dial S., Skrobik Y.: Intensive Care Delirium Screening Checklist: evaluation of a new screening tool. *Intensive Care Med*, 27(5), 859–64 (2001)
 - 7) Ely E.W., Girard T.D., Shintani A.K., Jackson J.C., Gordon S.M., Thomason J.W., et al.: Apolipoprotein E4 polymorphism as a genetic predisposition to delirium in critically ill patients. *Crit Care Med*, 35(1), 112–7 (2007)
 - 8) Milbrandt E.B., Deppen S., Harrison P.L., Shintani A.K., Speroff T., Stiles R.A., Truman B., Bernard G.R., Dittus R.S., Ely E.W.: Costs associated with delirium in mechanically ventilated patients. *Crit Care Med*, 32(4), 955–62 (2004)
 - 9) Shehabi Y., Riker R.R., Bokesch P.M., Wisemandle W., Shintani A., Ely E.W., SED-COM(Safety and Efficacy of Dexmedetomidine Compared With Midazolam) Study Group.: Delirium duration and mortality in lightly sedated, mechanically ventilated intensive care patients. *Crit Care Med*, 38(12), 2311–8 (2010)
 - 10) Pisani M.A., Kong S.Y., Kasl S.V., Murphy T.E., Araujo K.L., Van Ness P.H.: Days of delirium are associated with 1-year mortality in an older intensive care unit population. *Am J Respir Crit Care Med*, 180(11), 1092–7 (2009)
 - 11) Ely E.W., Shintani A., Truman B., Speroff T., Gordon S.M., Harrell F.E. Jr., Inouye S.K., Bernard G.R., Dittus R.S.: Delirium as a predictor of mortality in mechanically ventilated patients in the intensive care unit. *JAMA*, 291(14), 1753–62 (2004)
 - 12) Ely E.W., Gautam S., Margolin R., Francis J., May L., Speroff T., Truman B., Dittus R., Bernard R., Inouye S.K.: The impact of delirium in the intensive care unit on hospital length of stay. *Intensive Care Med*, 27(12), 1892–900 (2007)
 - 13) Girard T.D., Jackson J.C., Pandharipande P.P., Pun B.T., Thompson J.L., Shintani A.K., Gordon S.M., Canonico A.E., Dittus R.S., Bernard G.R., Ely E.W.: Delirium as a predictor of long-term cognitive impairment in survivors of critical illness. *Crit Care Med*, 38(7), 1513–20 (2010)
 - 14) Icu-delirium website, Available <http://icudelirium.org>. Accessed at Oct. 5 (2015)
 - 15) Gunther M.L., Morandi A., Krauskopf E., Pandharipande P., Girard T.D., Jackson J.C., Thompson J., Shintani A.K., Geevarghese S., Miller R.R. 3rd., Canonico A., Merkle K., Cannistraci C.J., Rogers B.P., Gatenby J.C., Heckers S., Gore J.C., Hopkins R.O., Ely E.: VISIONS Investigation, VISualizing Icu SurvivOrs Neuroradiological Sequelae.: The association between brain volumes, delirium duration, and cognitive outcomes in intensive care unit survivors: the VISIONS cohort magnetic resonance imaging study. *Crit Care Med*, 40(7), 2022–32 (2012)
 - 16) Morandi A., Rogers B.P., Gunther M.L., Merkle K., Pandharipande P., Girard T.D., Jackson J.C., Thompson J., Shintani A.K., Geevarghese S., Miller R.R. 3rd., Canonico A., Cannistraci C.J., Gore J.C., Ely E.W., Hopkins R.O.: VISIONS Investigation, VISualizing Icu SurvivOrs Neuroradiological Sequelae.: The relationship between delirium duration, white matter integrity, and cognitive impairment in intensive care unit survivors as determined by diffusion tensor imaging: the VISIONS prospective cohort

- magnetic resonance imaging study. *Crit Care Med*, 40(7), 2182–9 (2012)
- 17) Ely E.W., Inouye S.K., Bernard G.R., Gordon S., Francis J., May L., Truman B., Speroff T., Gautam S., Margolin R., Hart R.P., Dittus R.: Delirium in mechanically ventilated patients: validity and reliability of the confusion assessment method for the intensive care unit (CAM-ICU). *JAMA*, 286(21), 2703–10 (2001)
 - 18) Bergeron N., Dubois M.J., Dumont M., Dial S., Skrobik Y.: Intensive Care Delirium Screening Checklist: evaluation of a new screening tool. *Intensive Care Med*, 27(5), 859–64 (2001)
 - 19) Pandharipande P., Shintani A., Peterson J., Pun B.T., Wilkinson G.R., Dittus R.S., Bernard G.R., Ely E.W.: Lorazepam is an independent risk factor for transitioning to delirium in intensive care unit patients. *Anesthesiology*, 104(1), 21–6 (2006)
 - 20) Van Rompaey B., Elseviers M.M., Schuurmans M.J., Shortridge-Baggett L.M., Truijen S., Bossaert L.: Risk factors for delirium in intensive care patients: a prospective cohort study. *Crit Care*, 13(3), R77 (2009)
 - 21) Balas M.C., Vasilevskis E.E., Olsen K.M., Schmid K.K., Shostrom V., Cohen M.Z., Peitz G., Gannon D.E., Sisson J., Sullivan J., Stothert J.C., Lazure J., Nuss S.L., Jawa R.S., Freihaut F., Ely E.W., Burke W.J.: Effectiveness and safety of the awakening and breathing coordination, delirium monitoring/management, and early exercise/mobility (ABCDE) bundle. *Crit Care Med*, 42(5), 1024–36 (2014)
 - 22) Schweickert W.D., Pohlman M.C., Pohlman A.S., Nigos C., Pawlik A.J., Esbrook C.L., Spears L., Miller M., Franczyk M., Deprizio D., Schmidt G.A., Bowman A., Barr R., McCallister K.E., Hall J.B., Kress J.P.: Early physical and occupational therapy in mechanically ventilated, critically ill patients: a randomised controlled trial. *Lancet*, 373(9678), 1874–82 (2009)
 - 23) Needham D.M., Korupolu R., Zanni J.M., Pradhan P., Colantuoni E., Palmer J.B., Brower R.G., Fan E.: Early physical medicine and rehabilitation for patients with acute respiratory failure: a quality improvement project. *Arch Phys Med Rehabil*. 91(4), 536–42 (2010)
 - 24) Girard T.D., Kress J.P., Fuchs B.D., Thomason J.W., Schweickert W.D., Pun B.T., Taichman D.B., Dunn J.G., Pohlman A.S., Kinniry P.A., Jackson J.C., Canonico A.E., Light R.W., Shintani A.K., Thompson J.L., Gordon S.M., Hall J.B., Dittus R.S., Bernard G.R., Ely E.W.: Efficacy and safety of a paired sedation and ventilator weaning protocol for mechanically ventilated patients in intensive care (Awakening and Breathing Controlled trial): a randomised controlled trial. *Lancet*, 371(9607), 126–34 (2008)
 - 25) Khan B.A., Fadel W.F., Tricker J.L., Carlos W.G., Farber M.O., Hui S.L., Campbell N.L., Ely E.W., Boustani M.A.: Effectiveness of implementing a wake up and breathe program on sedation and delirium in the ICU. *Crit Care Med*, 42(12), e791–5 (2014)
 - 26) Wang W., Li H.L., Wang D.X., Zhu X., Li S.L., Yao G.Q., Chen K.S., Gu X.E., Zhu S.N.: Haloperidol prophylaxis decreases delirium incidence in elderly patients after noncardiac surgery: a randomized controlled trial. *Crit Care Med*, 40(3), 731–9 (2012)
 - 27) van den Boogaard M., Schoonhoven L., van

- Achterberg T., van der Hoeven J.G., Pickkers P.: Haloperidol prophylaxis in critically ill patients with a high risk for delirium. *Crit Care*, 17, 17(1), R9 (2013)
- 28) Shehabi Y., Grant P., Wolfenden H., Hammond N., Bass F., Campbell M., Chen J.: Prevalence of delirium with dexmedetomidine compared with morphine based therapy after cardiac surgery: a randomized controlled trial (DEXmedetomidine COmpared to Morphine-DEXCOM Study). *Anesthesiology*, 111(5), 1075-84 (2009)
- 29) Pasin L., Landoni G., Nardelli P., Belletti A., Di Prima A.L., Taddeo D., Isella F., Zangrillo A.: Dexmedetomidine reduces the risk of delirium, agitation and confusion in critically ill patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 28(6), 1459-66 (2014)
- 30) Prakanrattana U., Prapaitrakool S.: Efficacy of risperidone for prevention of postoperative delirium in cardiac surgery. *Anaesth Intensive Care*, 35(5), 714-9 (2007)
- 31) Serafim R.B., Bozza F.A., Soares M., do Brasil P.E., Tura B.R., Ely E.W., Salluh J.I.: Pharmacologic prevention and treatment of delirium in intensive care patients: A systematic review. *J Crit Care*, 30(4), 799-807 (2015)
- 32) Hudetz J.A., Patterson K.M., Iqbal Z., Gandhi S.D., Byrne A.J., Hudetz A.G., Wartier D.C., Pagel P.S.: Ketamine attenuates delirium after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 23(5), 651-7 (2009)
- 33) Page V.J., Davis D., Zhao X.B., Norton S., Casarin A., Brown T., Ely E.W., McAuley D.F.: Statin use and risk of delirium in the critically ill. *Am J Respir Crit Care Med*, 15, 189(6), 666-73 (2014)
- 34) Casarin A., McAuley D.F., Alce T.M., Zhao X., Ely E.W., Jackson J.C., McDowell C., Agus A., Murphy L., Page V.J.: Evaluating early administration of the hydroxymethylglutaryl-CoA reductase inhibitor simvastatin in the prevention and treatment of delirium in critically ill ventilated patients (MoDUS trial): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*, 16, 16, 218 (2015)
- 35) Jacobi J., Fraser G.L., Coursin D.B., Riker R.R., Fontaine D., Wittbrodt E.T., Chalfin D.B., Masica M.F., Bjerke H.S., Coplin W.M., Crippen D.W., Fuchs B.D., Kelleher R.M., Marik P.E., Nasraway S.A. Jr., Murray M.J., Peruzzi W.T., Lumb P.D., Task Force of the American College of Critical Care Medicine(ACCM) of the Society of Critical Care Medicine(SCCM), American Society of Health-System Pharmacists (ASHP), American College of Chest Physicians.: Clinical practice guidelines for the sustained use of sedatives and analgesics in the critically ill adult. *Crit Care Med*, 30(1), 119-41 (2002)
- 36) Girard T.D., Pandharipande P.P., Carson S.S., Schmidt G.A., Wright P.E., Canonico A.E., Pun B.T., Thompson J.L., Shintani A.K., Meltzer H.Y., Bernard G.R., Dittus R.S., Ely E.W.: MIND Trial Investigators.: Feasibility, efficacy, and safety of antipsychotics for intensive care unit delirium: the MIND randomized, placebo-controlled trial. *Crit Care Med*, 38(2), 428-37 (2010)
- 37) Page V.J., Ely E.W., Gates S., Zhao X.B., Alce T., Shintani A., Jackson J., Perkins G.D., McAuley D.F.: Effect of intravenous haloperidol on the duration of delirium and coma in critically ill patients (Hope-ICU): a randomised, double-blind, placebo-con-

- trolled trial. *Lancet Respir Med*, 1(7), 515–23 (2013)
- 38) Mo Y., Yam F.K.: Rational Use of Second-Generation Antipsychotics for the Treatment of ICU Delirium: A Neuropharmacological Approach. *J Pharm Pract*, 1 (2015)
- 39) Skrobik Y.K., Bergeron N., Dumont M., Gottfried S.B.: Olanzapine vs haloperidol: treating delirium in a critical care setting. *Intensive Care Med*, 30(3), 444–9 (2003)
- 40) Kim K.S., Pae C.U., Chae J.H., Bahk W.M., Jun T.: An open pilot trial of olanzapine for delirium in the Korean population. *Psychiatry Clin Neurosci*, 55(5), 515–9 (2001)
- 41) Devlin J.W., Roberts R.J., Fong J.J., Skrobik Y., Riker R.R., Hill N.S., 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*, 38(2), 419–27 (2010)
- 42) Tahir T.A., Eeles E., Karapareddy V., Muthuvelu P., Chapple S., Phillips B., Adyemo T., Farewell D., Bisson J.I.: A randomized controlled trial of quetiapine versus placebo in the treatment of delirium. *J Psychosom Res*, 69(5), 485–90 (2010)
- 43) Hakim S.M., Othman A.I., Naoum D.O.: Early treatment with risperidone for subsyndromal delirium after on-pump cardiac surgery in the elderly: a randomized trial. *Anesthesiology*, 116(5), 987–97 (2012)
- 44) Shehabi Y., Grant P., Wolfenden H., Hammond N., Bass F., Campbell M., Chen J.: Prevalence of delirium with dexmedetomidine compared with morphine based therapy after cardiac surgery: a randomized controlled trial (DEXmedetomidine COmpared to Morphine-DEXCOM Study). *Anesthesiology*, 111(5), 1075–84 (2009)
- 45) Reade M.C., O’ Sullivan K., Bates S., Goldsmith D., Ainslie W.R., Bellomo R.: Dexmedetomidine vs. haloperidol in delirious, agitated, intubated patients: a randomized open-label trial. *Crit Care*, 13(3), R75 (2009)
- 46) Riker R.R., Shehabi Y., Bokesch P.M., Ceraso D., Wisemandle W., Koura F., Whitten P., Margolis B.D., Byrne D.W., Ely E.W., Rocha M.G., SEDCOM (Safety and Efficacy of Dexmedetomidine Compared With Midazolam) Study Group.: Dex-medetomidine vs midazolam for sedation of critically ill patients: a randomized trial. *JAMA*, 4, 301(5), 489–99 (2009)
- 47) Pandharipande P.P., Sanders R.D., Girard T.D., McGrane S., Thompson J.L., Shintani A.K., Herr D.L., Maze M., Ely E.W.: MENDS investigators.: Effect of dexmedetomidine versus lorazepam on outcome in patients with sepsis: an a priori-designed analysis of the MENDS randomized controlled trial. *Crit Care*, 14(2), R38 (2010)
- 48) Michaud C.J., Thomas W.L., McAllen K.J.: Early pharmacological treatment of delirium may reduce physical restraint use: a retrospective study. *Ann Pharmacother*, 48(3), 328–34 (2014)
- 49) Sharma N.D., Rosman H.S., Padhi I.D., Tisdale J.E.: Torsades de Pointes associated with intravenous haloperidol in critically ill patients. *Am J Cardiol*, 15, 81(2), 238–40 (1998)
- 50) Raschi E., Poluzzi E., Godman B., Koci A., Moretti U., Kalaba M., Bennie M., Barbui C., Wettermark B., Sturkenboom M., De Ponti F.: Torsadogenic risk of antipsychotics: combining adverse event reports

with drug utilization data across Europe.
PLoS One, 20, 8(11), e81208 (2013)

- 51) Tisdale J.E., Rasty S., Padhi I.D., Sharma N.D., Rosman H.: The effect of intravenous haloperidol on QT interval dispersion in critically ill patients: comparison with QT interval prolongation for assessment of risk of Torsades de Pointes. *J Clin Pharmacol*, 41(12), 1310-8 (2001)
- 52) Tisdale J.E., Kovacs R., Mi D., McCabe G.P., Cariera B.L., Sharma N., Rosman H.: Accuracy of uncorrected versus corrected QT interval for prediction of torsade de pointes associated with intravenous haloperidol. *Pharmacotherapy*, 27(2), 175-82 (2007)