

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ДОПОЛНИТЕЛЬНОГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ЦЕНТРАЛЬНАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ»
УПРАВЛЕНИЯ ДЕЛАМИ ПРЕЗИДЕНТА РФ

На правах рукописи

Махлай Анна Викторовна

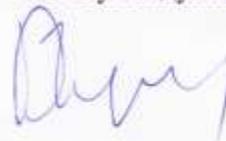


**МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ КОРРЕКЦИЯ
КОГНИТИВНЫХ РАССТРОЙСТВ
ПОСЛЕ БРЮШНОПОЛОСТНЫХ ОПЕРАЦИЙ**

14.01.20 — Анестезиология и реаниматология

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук
Р. Р. Губайдуллин



Москва — 2017

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений, принятых в диссертации.....	4
Введение.....	5
Глава 1. Современные представления об этиологии и патогенезе послеоперационных когнитивных расстройств и послеоперационном делирии, методах диагностики, профилактики и лечения (обзор литературы).....	11
1.1. Определение делирия.....	13
1.2. Факторы риска.....	15
1.3. Диагностика делирия.....	17
1.4. Виды делирия.....	20
1.5. Патофизиология делирия.....	21
1.6. Профилактика делирия.....	30
1.7. Лечение делирия.....	31
Глава 2. Материалы и методы исследования.....	38
2.1. Общая характеристика групп пациентов.....	38
2.1.1. Характеристика исследуемых групп первого этапа исследования.....	38
2.1.2. Характеристика исследуемых групп второго этапа исследования.....	39
2.2. Операционный этап.....	41
2.3. Послеоперационный период.....	42
2.4. Диагностика делирия.....	44
2.5. Целевой уровень седации.....	46
2.6. Методы лабораторной и инструментальной диагностики.....	46
2.7. Характеристика лекарственных препаратов, использованных в работе...	47
2.7.1. Галоперидол.....	47
2.7.2. Дексмедетомидин.....	48
2.8. Статистические методы исследования.....	49

Глава 3. Результаты исследования.....	50
3.1. Первый этап исследования.....	50
3.1.1. Изучение влияния различных методик анестезии на развитие послеоперационного делирия.....	50
3.1.2. Клинические проявления делирия.....	52
3.2. Второй этап исследования.....	54
3.2.1. Начало делирия.....	54
3.2.2. Мониторинг глубины седации.....	56
3.2.3. Оценка эффективности терапии.....	56
3.2.4. Способность пациента к взаимодействию с персоналом.....	59
3.2.5. Безопасность терапии.....	60
Глава 4. Обсуждение результатов исследования.....	65
4.1. Общая характеристика результатов исследования.....	65
4.2. Анализ интраоперационных факторов риска.....	65
4.3. Мониторинг боли и седации (протоколы).....	67
4.4. Эффективность терапии.....	68
4.5. Безопасность терапии.....	70
Заключение.....	73
Выводы.....	82
Практические рекомендации.....	83
Библиографический список.....	84

Список сокращений, принятых в диссертации

- АД — артериальное давление
- АДс — систолическое артериальное давление
- ВАШ — визуальная аналоговая шкала
- в/в — внутривенное введение
- в/м — внутримышечное введение
- ИВЛ — искусственная вентиляция легких
- МРТ — магнитно-резонансная томография
- ОРИТ — отделение реанимации и интенсивной терапии
- ПД — послеоперационный делирий
- ПОКД — послеоперационная когнитивная дисфункция
- ЦНС — центральная нервная система
- ЧДД — частота дыхательных движений
- ЧСС — частота сердечных сокращений
- APACHE II — Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II
- CAM-ICU — Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (метод оценки нарушения сознания отделений интенсивной терапии)
- DDS — Delirium Detection Score (шкала определения делирия)
- DSM-IV — Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders (статистическое руководство по психическим расстройствам, IV издание)
- ICDSC — Intensive Care Delirium Screening Checklist (опросник по скринингу делирия в интенсивной терапии)
- Nu-DESC — Nursing Delirium Screening Scale (скрининговая шкала определения делирия для медсестер)
- RASS — The Richmond Agitation-Sedation Scale (ричмондская шкала агитации и седации)
- SAPS II — Simplified Acute Physiological Score (упрощенная шкала балльной оценки острых физиологических изменений)

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Течение послеоперационного периода у пациентов, перенесших обширные операции на брюшной полости, нередко осложняется различными вариантами нарушения сознания. Спектр их варьирует от послеоперационной когнитивной дисфункции (ПОКД) до возникновения делирия [35; 161]. Послеоперационная когнитивная дисфункция и делирий чаще наблюдаются у пациентов старческого возраста. Количество людей пожилого и старческого возраста неуклонно увеличивается, они составляют 25–30 % пациентов, которым проводятся полостные операции. Социальноэкономические последствия когнитивных нарушений чрезвычайно глубоки, снижение ментальных функций ассоциируется с потерей независимости, ухудшением качества жизни и приводит к смерти [13; 71]. В послеоперационных палатах и отделениях реанимации, как правило, приходится сталкиваться с послеоперационным делирием (ПД), который связан с увеличением смертности, продолжительности госпитализации, расходов на лечение [47; 58; 106].

К числу факторов, связанных с увеличением вероятности развития ПД, относят: сенсорную депривацию (зрительную и слуховую), лишение сна, социальную изоляцию, ограничение физической активности, наличие катетеров и дренажей, полипрагмазию, использование психоактивных веществ, наличие сопутствующих заболеваний, нарушения температуры тела (лихорадка или гипотермия), гиповолемию, гипоалиментацию, низкий уровень альбумина в сыворотке крови [27; 33; 173].

Важная роль в развитии ПД отводится токсичному действию анестетиков, нарушениям гемодинамики, гипоксии, сопутствующей патологии, интранаркозному пробуждению, окислительному стрессу и т. д. [35; 38]. Принято считать, что скрытые повреждения мозга развиваются вследствие локальной гипоксии, гипоперфузии, цитокин-опосредованного воспаления, микрососудистыми тромбоза-

ми — все это характерно для полиорганной дисфункции критических состояний и может происходить у пациентов с ПД [139].

Лечение ПД является сложной задачей, так как многие седативные препараты сами обладают делириогенными эффектами, что доказано во многих исследованиях [64]. В отделениях реанимации назначение седативных препаратов требуется многим пациентам, например, во время проведения искусственной вентиляции легких (ИВЛ), что увеличивает риск осложнений и делирия. Таким образом, возникает порочный круг, потому что при развитии делирия приходится проводить седацию и ИВЛ [71]. В настоящее время эффективность всех препаратов, используемых для купирования делирия, не превышает уровня доказательности С [30].

На протяжении многих лет лечение делирия с таким психотическим синдромом, как галлюцинации, проводится галоперидолом. В большинстве руководств он рассматривается как препарат первой линии [30; 120; 150]. Однако галоперидол имеет много побочных эффектов, которые ограничивают его применение. К наиболее серьезным из них относят избыточную седацию, экстрапирамидные симптомы, злокачественный нейролептический синдром, удлинение интервала QT с переходом в трепетание (мерцание) желудочков, респираторные осложнения, дистонии и усиление бреда [147].

В последнее время появились публикации о применении агонистов α_2 -адренорецепторов в анестезиологии и отделениях интенсивной терапии. Агонисты α_2 -адренорецепторов имеют ряд свойств, что делает их полезными в периоперационном периоде. Они обладают центральным симпатолитическим действием, вследствие чего улучшают стабильность гемодинамики в ответ на интубацию трахеи и хирургический стресс, уменьшают потребность в опиоидах и обладают седативным, анксиолитическим и обезболивающим эффектами. К агонистам α_2 -адренорецепторов относятся клонидин и дексмедетомидин. Клофелин — альфа-2 агонист, который используется более 35 лет для лечения артериальной гипертензии. В последнее время он также применяется в качестве компонента премедикации перед анестезией как седативное и анксиолитическое средство [84].

Дексмететомидин применяется в США с конца 1999 г. для послеоперационной седации в интенсивной терапии, когда необходима седация до 24 часов [9; 184]. Дексмететомидин с высокой степенью сродства связывается с α_2 -адренорецепторами всех трех подтипов (α_2A , α_2B и α_2C) и является их полным агонистом, в отличие от клонидина, который действует только на α_2A , α_2C рецепторы. Седативный эффект достигается ингибированием норадренергических нейронов голубого пятна, где сосредоточено наибольшее количество α_2 -адренорецепторов [185].

В нескольких исследованиях сообщается о возможности использования дексмететомидина для лечения делирия, в том числе и послеоперационного, однако полноценных исследований с разработкой схем коррекции нет, как и сравнений с галоперидолом. Несмотря на то, что проблеме лечения ПД посвящено большое количество работ, вопрос о том, как правильно лечить делирий, до сих пор остается открытым, так как нет убедительных доказательств эффективности того или иного лечения. Таким образом, проблема лечения ПД, и в частности того, какой препарат или комбинация препаратов является оптимальной, все еще остается актуальной.

Цель исследования

Оптимизация диагностики и лечения послеоперационного делирия у пациентов после брюшнополостных операций.

Задачи исследования

1. Изучить частоту развития и структуру послеоперационного делирия у пациентов после брюшнополостных операций.
2. Оценить влияние различных видов анестезиологического обеспечения на частоту возникновения послеоперационного делирия.
3. Проанализировать возможности инструментального мониторинга седации у пациентов на самостоятельном дыхании.

4. Сравнить клиническую эффективность лечения послеоперационного делирия галоперидолом и дексмедетомидином.

Новизна исследования

Установлено, что у больных после обширных абдоминальных вмешательств частота возникновения послеоперационного делирия при использовании эндо-трахеальной анестезии составила 30%, а при эндострахеальной анестезии с эпидуральным обезболиванием 18%, выявленные различия не носили достоверного характера ($p = 0,242$).

Выявлено, что использование дексмедетомидина для седации у пациентов с послеоперационным делирием приводит к уменьшению времени делирия, уменьшению времени пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), сопровождается меньшим числом осложнений, а также достигается лучшее взаимодействие персонала с пациентом по сравнению с галоперидолом;

Обосновано применение BIS-мониторинга при проведении седации у больных с послеоперационным делирием после брюшнополостных операций.

Практическая значимость исследования

1. Разработан и внедрен в клиническую практику алгоритм, направленный на уменьшение частоты послеоперационного делирия, его своевременное выявление и начало терапии у пациентов после обширных операций на брюшной полости.

2. Обоснованы и внедрены в клиническую практику метод оценки спутанности сознания для пациентов в ОРИТ — САМ-ICU и специальный контрольный лист ICDSC для диагностики послеоперационного делирия у пациентов после брюшнополостных операций.

3. Установлено, что применение шкал спутанности сознания у всех пациентов после обширных брюшнополостных операций, в течение первых четырех суток, позволит диагностировать гипоактивную и смешанную формы послеопе-

рационального делирия в более ранние сроки, что позволит своевременно начинать терапию.

4. Внедрено использование BIS-мониторинга при проведении седации у пациентов в ОРИТ.

5. Доказана эффективность дексмедетомидина в качестве седативного препарата у пациентов с послеоперационным делирием.

Положения, выносимые на защиту

1. Применение комбинированной методики анестезии (эндотрахеальная в сочетании с эпидуральной блокадой), по сравнению с изолированной эндотрахеальной при проведении обширных полостных операций не приводит к достоверному снижению частоты ПД.

2. После обширных операций на брюшной полости ПД развивается у каждого четвертого пациента, при этом у 41 % из них наблюдается гипоактивная либо смешанная форма. Наибольшая вероятность развития ПД приходится на первые — четвертые сутки после операции.

3. Применение инструментального мониторинга седации, в частности BIS-индекса, помогает объективизировать оценку уровня медикаментозного угнетения сознания и избежать избыточной седации пациентов на самостоятельном дыхании с ПД.

4. По сравнению с галоперидолом использование дексмедетомидина для седации пациентов с ПД приводит к уменьшению длительности делирия, сроков пребывания в ОРИТ и сопряжено с меньшим количеством осложнений. В условиях седации дексмедетомидином достигается лучшее взаимодействие персонала с пациентом, что является существенным преимуществом, так как позволяет более объективно оценить качество обезболивания пациента и диагностировать потенциальные послеоперационные осложнения.

Внедрение результатов работы

Результаты настоящего исследования внедрены в повседневную практику отделения анестезиологии и реанимации ФГБУ «Клиническая больница» Управления делами Президента РФ. Материалы диссертации используются при чтении лекций на курсах повышения квалификации в ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ.

Апробация результатов исследования

Настоящая диссертационная работа подготовлена и обсуждена на кафедре анестезиологии и реаниматологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ 29 июня 2016 г. Основные теоретические положения и выводы диссертации были представлены на Съезде МНОАР (Россия, Голицыно, 27 апреля 2014 г.), а также отражены в восьми научных статьях автора, четыре из которых опубликованы в изданиях, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для опубликования результатов диссертационного исследования.

Структура диссертации

Структура диссертационного исследования обусловлена целью и задачами проведенного исследования. Диссертация изложена на 105 страницах и состоит из введения, четырех глав, включающих 17 параграфов, заключения, выводов и практических рекомендаций. Работа иллюстрирована 15 таблицами и 7 рисунками. Библиографический список включает 198 источников.

**ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ
ОБ ЭТИОЛОГИИ И ПАТОГЕНЕЗЕ
ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ КОГНИТИВНЫХ РАССТРОЙСТВ,
ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ДЕЛИРИИ, МЕТОДАХ ДИАГНОСТИКИ,
ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)**

Нарушения сознания в послеоперационном периоде у пожилых пациентов описываются исследователями на протяжении столетия, причем на анестезию ссылаются как на возможную причину этих проблем. В 1955 г. P. D. Bedford опубликовал ретроспективный пятилетний обзор 1193 пожилых пациентов, которые перенесли хирургические вмешательства под общей анестезией. Он обнаружил, что приблизительно у 10 % пожилых пациентов развивались когнитивные расстройства. У большинства этих пациентов проблемы были не сильно значимыми (небольшие затруднения с письмом и чтением, нарушение концентрации, трудности при самостоятельном совершении покупок, нарушение памяти, невозможность сконцентрироваться на выполняемой работе). P. D. Bedford также описал 18 случаев (1,5 %), в которых у пациентов развилась тяжелая деменция, сохранявшаяся до самой смерти. На основании своих наблюдений он сделал заключение, что когнитивные проблемы развиваются вследствие воздействия анестетиков и гипотонии во время операции, следовательно, операции у пожилых должны проводиться лишь в случаях острой необходимости [40].

Пожилые люди — наиболее быстро растущий сегмент населения. Пациенты старшего возраста составляют 25–30 % пациентов, которым проводятся обширные операции. Социоэкономические последствия когнитивных нарушений чрезвычайно глубоки, снижение ментальных функций ассоциируется с потерей независимости, ухудшением качества жизни и приводит к смерти [161].

К послеоперационным когнитивным расстройствам относят ПОКД и ПД [150].

Послеоперационная когнитивная дисфункция — когнитивное расстройство, развивающееся в раннем и сохраняющееся в позднем послеоперационном периоде, клинически проявляющееся в виде трудности концентрации внимания, нарушений памяти и других высших корковых функций (мышления, речи и т. п.), подтвержденное данными нейропсихического тестирования. При появлении и сохранении когнитивной дисфункции в течение семи дней послеоперационного периода ведут речь о ранней ПОКД, при более длительном сроке следует диагностировать позднюю ПОКД [28; 29; 34; 86; 111; 119]. Послеоперационная когнитивная дисфункция характеризуется умеренными изменениями личности, эмоциональной нестабильностью после анестезии и операции и ухудшением познания (провалы краткосрочной памяти, трудности с концентрацией, снижение скорости реакции). Пациенты могут жаловаться на забывчивость или путаницу в днях или времени. Познание включает в себя разнообразный спектр способностей, в том числе обучение и память, словесные способности, восприятие, внимание, исполнительные функции и абстрактное мышление [29; 57; 111].

В послеоперационных палатах и отделениях реанимации, как правило, приходится сталкиваться с ПД. G. L. Bryson и соавторы пишут, что ПД развивается в течение 24 часов после операции или с интервалом в один или несколько дней после промежутка ясного сознания. Делирий, который развивается непосредственно после выхода из общей анестезии, обычно проходит в течение нескольких минут или часов. Этот тип делирия наиболее характерен для детей, хотя может встречаться в любой возрастной группе. Делирий, который развивается после интервала ясного сознания, как правило, начинается между вторым и седьмым послеоперационными днями и обычно продолжается от нескольких часов до нескольких дней, но симптомы могут сохраняться в течение нескольких недель или месяцев [47].

С. В. Иванов выделяет ряд особенных признаков, характерных для ПД: кратковременность (от нескольких часов до двух-трех суток), колебания глубины нарушения сознания и галлюцинаторно-бредовой симптоматики в течение суток. В первой половине дня оглушение с явлениями психомоторной заторможенности,

неполной ориентировкой в месте и времени, а к вечеру и в первой половине ночи, по мере усугубления помрачения сознания, нарастает психомоторное возбуждение с вербальными и зрительными галлюцинациями [17].

1.1. Определение делирия

Классическим психиатрическим определением делирия является следующее: «Делирий (лат. *Delirium*: безумие, помешательство) — вид помрачения сознания, клинически проявляющийся наплывом зрительных галлюцинаций, ярких чувственных парейдолий (парейдолия — это разновидность зрительных иллюзий, заключающаяся в формировании иллюзорных образов, в качестве основы которых выступают детали реального объекта, например, фигуры людей и животных в облаках, изображение человека на поверхности луны) и резко выраженным двигательным возбуждением. Развитие делирия свидетельствует о наличии соматического заболевания, инфекции или интоксикации» [10].

Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем, 10-го пересмотра, принятая 43-й Всемирной ассамблеей здравоохранения, дает следующее описание делирия: экологически неспецифический органический церебральный синдром, характеризующийся одновременным нарушением сознания и внимания, восприятия, мышления, памяти, психомоторного поведения, эмоций, цикличности сна и бодрствования. Длительность состояния варьируется, и степень тяжести колеблется от средней до очень тяжелой. Включены: острый (-ое) (-ая) или подострый (-ое) (-ая): мозговой синдром, состояние спутанности сознания (неалкогольной этиологии), инфекционный психоз, органическая реакция, психоорганический синдром [26].

Американская психиатрическая ассоциация описывает делирий как нарушение сознания, сопровождающееся нарушениями познания, которых не было ранее и которые не являются признаками развивающегося слабоумия (деменции) [62]. Делирий характеризуется снижением четкости восприятия окружающей

среды, колебаниями нарушения ориентации в течение дня, неспособностью сосредоточиться, сохранять или переносить внимание.

Современное определение делирия предложено Lipowski. Делирий — это острый обратимый психический синдром, характеризующийся нарушением внимания и когнитивной функции, повышенной или сниженной психомоторной активностью и нарушением цикла сна и бодрствования [33].

При анализе публикаций на эту тему пришлось столкнуться с тем, что для описания одних и те же симптомов острой мозговой дисфункции различные авторы используют разную терминологию. А. Morandi и соавторы предприняли попытку анализа и стандартизации используемой терминологии. Так, они выявили, что в англоязычной литературе синонимами делирия являются: реанимационный психоз, синдром интенсивной терапии, острая дисфункция мозга, психоз, спутанность сознания, энцефалопатия, белая горячка. Это часто приводит к путанице в отношении опубликованных данных и исследований [33; 134]. В отечественной литературе тоже применяются различные термины для описания схожих расстройств. Синонимы делирия, которые наиболее часто встречаются в российских публикациях: острая энцефалопатия, острый мозговой синдром, острая когнитивная недостаточность, обратимая деменция, экзогенный психоз, острая церебральная недостаточность, токсическая энцефалопатия, метаболическая энцефалопатия, септическая энцефалопатия, алкогольный делирий, реанимационный психоз и т. д. [33; 36]. Терминологические ошибки отражают неспособность распознать ПД, что приводит к несвоевременному началу лечения и ухудшает его результаты [20].

Делирий всегда является проходящим (временным) функциональным состоянием и связан с увеличением смертности, продолжительности госпитализации, расходов на госпитализацию, а также необходимостью помещения пациентов в специализированные учреждения для длительного ухода [58].

В проспективном когортном исследовании, опубликованном W. W. Jason и соавторами, медсестры дважды в день оценивали уровень сознания и проводили тесты на развитие делирия, используя CAM-ICU и RASS 261, пациенту в ОПИТ,

которым не потребовалась ИВЛ. У 125 пациентов из 261 (48 %) был зарегистрирован хотя бы один эпизод делирия. Пациенты, у которых развивался делирий, были старше и болели тяжелее. Тяжесть состояния определялась шкалой APACHE II. У пациентов с делирием риск остаться в ОРИТ на несколько дней был на 29 % выше по сравнению с пациентами без делирия, даже после корректировки по возрасту, полу, расе, коме и шкале APACHE II. Аналогично, у пациентов с делирием был выше риск (41 %) остаться в госпитале. Госпитальная летальность была выше у пациентов с делирием по сравнению с пациентами, которые никогда не испытывали делирий, однако время внегоспитальной летальности существенно не различалось [106].

1.2. Факторы риска

Факторов, связанных с увеличением вероятности развития ПД, много: сенсорная депривация (зрительная и слуховая), лишение сна, социальная изоляция, ограничение физической активности, наличие катетеров и дренажей, полипрагмазия, использование психоактивных веществ, сопутствующие заболевания, тяжелые болезни (особенно инфекционные, переломы, инсульт), нарушения температуры тела (лихорадка или гипотермия), гиповолемия, гипоалиментация, низкий уровень альбумина в сыворотке крови [27; 173].

R. D. Sanders и соавторы разделили факторы риска развития ПД на модифицируемые и немодифицируемые. Факторы, на которые нельзя повлиять: возраст, когнитивный дефицит до операции, деменция, депрессия, сопутствующая патология (например, почечная недостаточность), тип (тяжесть) операции, генетические факторы (например, четвертая аллель апополипротеина E4). Факторы, на которые можно повлиять: инфекция и воспаление, метаболические нарушения, назначения препаратов, боль и дискомфорт (например, мочевого катетер), нарушения сна [161].

Нарушение сна, на которое влияет нахождение пациента в ОРИТ (освещение помещения в ночное время, круглосуточные процедуры и мероприятия,

разговоры медперсонала, незнакомая обстановка, отсутствие привычных вещей, ограничение движения), приводит к развитию делирия. Тяжелая депривация сна повышает вероятность развития делирия в десять раз. Пожилые пациенты особенно восприимчивы к сенсорной депривации и нарушению сна [33]. К. А. Попугаев, И. А. Савин и соавторы при анализе литературы отметили тесную связь делирия с диссомнией. При делирии всегда наблюдаются нарушения сна, но что в этой ситуации является причиной, а что следствием — не выяснено. Сон и бодрствование сменяются с циркадной периодичностью, эти процессы регулируются ретикулярной формацией, ядрами гипоталамуса и базальными отделами лобных долей. При повреждении этих структур всегда развивается делирий [36].

Молодые люди кажутся наиболее уязвимыми к возникновению делирия, но у пожилых пациентов (старше 60 лет) ПД более распространен. Три больших групповых исследования показали, что ПД встречается примерно у 5–21 % взрослых пациентов (диагностированы с использованием шкал агитации и седации) [116; 155; 198].

По данным С. Leroise, ПД обычно поражает молодых, исходно здоровых, чаще взрослых мужчин с предоперационной тревогой, у которых премедикация была проведена бензодиазепинами, после обширных и длительных хирургических вмешательств. Авторы считают, что применение для премедикации бензодиазепинов является самым сильным фактором риска [116]. По данным когортных исследований, наиболее продолжительные делириозные аффекты развиваются у 14–24 % госпитализированных взрослых, у 3–53 % пациентов после обширных хирургических вмешательств и у более 83 % пациентов в критических состояниях [46; 196]. А. J. Bruce с соавторами показали особенно высокую частоту развития ПД в селективной ортопедической хирургии (3–27 %) после операций по поводу перелома бедра (4–53 %), в сосудистой хирургии (29–39 %) и после операций на сердце (3–47 %) [46]. По данным различных авторов, частота развития ПД у неинтубированных пациентов колеблется от 30 до 50 %, а у интубированных может превышать 80 % [68; 151].

1.3. Диагностика делирия

T. G. Monka и C. Catherine считают, что установить диагноз ПОКД достаточно сложно, потому что нет формальных диагностических критериев, а ментальные изменения слабо различимы [133]. Диагностические критерии делирия описаны в DSM-IV, включающей все признанные в настоящее время расстройства психического здоровья [183], но в повседневной клинической практике непсихиатрами DSM-IV обычно не используется.

В настоящее время утверждены шкалы оценки седации и ажитации, которые можно использовать у пациентов в критическом состоянии. К ним относятся Шкала седации и ажитации (SAS) [159], Ричмондская шкала ажитации и седации (RASS) [166] и Шкала оценки моторной активности (Motor activity assessment scale — MAAS) [61]. Эти шкалы ранжируют по системе оценки на семь уровней (десять в случае RASS): от опасно ажитированного до непробуждающегося с промежуточными уровнями «бодрствующий» и «спокойный». Большинство авторов считают, что RASS является удобным инструментом с высокой надежностью для определения уровня седации у пациентов в ОРИТ [70; 123; 128; 163; 179; 197].

Для пациентов в критическом состоянии приняты к использованию три системы оценки делирия. В Опроснике по скринингу делирия в интенсивной терапии (ICDSC) [42] и Шкале определения делирия (DDS) [140] используется список из восьми показателей, в то время как в Методе оценки нарушения сознания отделений интенсивной терапии (CAM-ICU) [69] — из четырех. Эти системы предназначены для выявления расстройства внимания, наиболее важного показателя для делирия. Также в повседневной практике используется скрининговая шкала для медсестер the Nursing Delirium Screening Scale (Nu-DESC) — пятибалльная шкала, основанная на методе CAM (Confusion Assessment Method). Это скрининг-инструмент, который можно легко интегрировать в ежедневную практику, он прост в использовании, эффективен, точен и позволяет быстро распознавать делирий [79].

Многие авторы сравнивали вышеперечисленные системы оценки делирия между собой. К. Plaschke с соавторами сравнил CAM-ICU и ICDSC среди 176 пациентов в течение семи дней пребывания в отделении реанимации. В своем исследовании он показал, что тесты хорошо соотносятся друг с другом [149]. В обсервационном исследовании F. M. Radtke и соавторы сравнили три шкалы определения делирия: CAM-ICU, Nu-DESC и DDS с золотым стандартом DSM-IV среди 88 пациентов, перенесших хирургические вмешательства. Более высокую чувствительность показала Nu-DESC — она была на втором месте по специфичности, а DDS и CAM показали схожую чувствительность и хорошую специфичность. Важно отметить, что у пациентов с делирием в соответствии с критериями DSM-IV продолжительность анестезии была больше и, соответственно, увеличивалась продолжительность пребывания в отделении интенсивной терапии и послеоперационное пребывание в стационаре [154].

В похожем исследовании три скрининговых метода для определения делирия были применены в послеоперационной палате пробуждения. Так же как и в предыдущем исследовании, Nu-DESC показала высокую чувствительность — 0,95, но невысокую специфичность (у CAM-ICU чувствительность — 0,43, специфичность — 0,98, у DDS чувствительность — 0,14, специфичность — 0,99). Как и в предыдущем исследовании, среди пациентов, у которых делирий был выявлен в послеоперационной палате пробуждения, длительность пребывания в стационаре была существенно больше [155].

A. Lutz и соавторы сравнили три шкалы для выявления делирия у реанимационных пациентов: CAM-ICU, Nu-DESC и DDS. Высокую чувствительность показали CAM-ICU и Nu-DESC, а Nu-DESC и DDS показали низкую специфичность. Тест CAM-ICU проявил лучшую возможность для выявления делирия у пациентов в отделении реанимации [123].

Раннее выявление и лечение делирия уже в послеоперационной палате — важный этап в терапии послеоперационного делирия, который влияет на продолжительность лечения. P. T. Sharma и соавторы показали, что когнитивные нару-

шения в послеоперационной палате являются предикторами ПД с чувствительностью 100 % и специфичностью 83 % [168].

P. E. Spronk и соавторы продемонстрировали необходимость регулярного проведения таких тестов, как CAM-ICU и ICDS-C у реанимационных пациентов. Они убеждены, что врачи и медсестры без использования специфических тестов испытывают большие затруднения при установке диагноза «делирий» [180].

Большинство текущих руководств, основанных на доказательной медицине и результатах согласительных конференций, по терапии боли, седации и делирию в интенсивной терапии, опубликованных в 2010 г., рекомендуют проводить скрининг делирия каждые восемь часов. Авторы считают, что частые скрининги необходимы потому, что делирий характеризуется острым началом и быстро меняет клиническую картину [123; 128; 163; 179; 197]. Кроме того, эти руководства подчеркивают настоятельную необходимость ведения протокола седации и аналгезии для избежания делирия [123].

Многие авторы указывают, что чем раньше диагноз «делирий» установлен и начаты лечебные мероприятия, тем лучше общие результаты [123]. A. Neumann и соавторы установили увеличение роста нозокомиальной инфекции, госпитальной пневмонии и увеличение смертности у пациентов, начавших получать фармакологическое лечение делирия в ОРИТ позднее чем через 24 часа после установки диагноза. Риск умереть был в три раза выше в группе, в которой начало терапии было отсроченным, по сравнению с группой, где терапия была начата незамедлительно. Эти результаты подтверждают клиническую важность раннего начала фармакологического лечения делирия в ОРИТ во избежание развития осложнений [89].

Многие клинические проявления ПД имеют сходство с различными психиатрическими заболеваниями, но все же есть существенные различия, о которых пишут I. L. Cohen и соавторы. Для пациентов с депрессией нехарактерна дезориентация, это признак делирия. Важно отметить, что у пациентов с шизофренией нет когнитивных расстройств, у них чаще встречаются слуховые, чем зрительные галлюцинации. Делириозные пациенты воспринимают окружающую обстановку

как враждебную и пытаются сбежать, иногда проявляя насилие по отношению к персоналу или посетителям [52]. Острое начало развития делирия позволяет провести дифференциальный диагноз с деменцией, которая всегда развивается медленно [115; 134].

1.4. Виды делирия

Проявления ПД разнообразны и могут меняться, пациенты могут проявлять гиперактивность, гипоактивность, а также встречаются смешанные гипер- и гипоактивные варианты. У гиперактивных пациентов увеличена психомоторная активность, речь ускорена, они раздражены, беспокойны, дезориентированы во времени, агрессивны по отношению к персоналу. Все эти признаки очевидны для персонала и быстро выявляются. Гипоактивные пациенты, напротив, обычно проявляют спокойствие в сочетании с невнимательностью, снижение двигательной активности и испытывают трудности при ответе на простые вопросы относительно ориентации. Гипоактивный делирий может быть ошибочно принят за депрессию, что может иметь фатальные последствия [131; 145; 178].

Вопреки мнению многих врачей, Р. Pandharipande и J. F. Peterson в своих работах показали, что гипоактивный делирий встречается чаще, чем гиперактивный. Авторы проанализировали распространенность различных форм делирия у реанимационных пациентов и получили следующие результаты: 1,6 % — гиперактивный, 43,5 % — гипоактивный и 54,1 % — смешанный [145; 148]. Гипоактивный делирий может ввести в заблуждение врачей относительно ментального статуса пациента, так как они не привлекают внимания персонала. Эти пациенты выглядят спокойными, хотя ощущают чувство тревоги и галлюцинации, но не могут выразить себя адекватно. Таким образом, гипоактивный делирий часто остается нераспознанным [148]. Вероятно, в связи с этим терапия таким пациентам назначается поздно или вовсе не проводится [145], тогда как последствия гипоактивного делирия гораздо хуже [151].

С одной стороны, делирий характеризуется острым началом и сменой клинической картины, что нехарактерно для психиатрических заболеваний, таких как деменция, психоз или тревожно-депрессивные состояния, с другой стороны, делирий протекает в различных вариантах. Субсиндромный делирий не удовлетворяет всем критериям делирия по DSM-IV. Даже легкие формы делирия ассоциируются с осложнениями [53; 141].

Поведение делириозных пациентов может драматически изменяться в течение часов и даже минут, что часто вводит в заблуждение медицинских работников относительно ментального статуса пациента [108].

1.5. Патофизиология делирия

В настоящее время о патофизиологии делирия известно немного. Наиболее широко распространена теория, базирующаяся на дисбалансе нейротрансмитторных систем, преимущественно дисбалансе допамина и ацетилхолина [63; 97; 113; 191].

Более ста лет назад клиницисты заметили, что препараты с антихолинергическими свойствами могут вызывать острую и хроническую когнитивную дисфункцию [136]. Механизм связывали с прямым угнетением холинергической активности и, как следствие, изменением нейротрансмиссии, приводящей к относительному избытку допамина в центральной нервной системе (ЦНС). Антипсихотики, которые являются антагонистами центральных допаминовых рецепторов, могут противодействовать когнитивным эффектам антихолинергических препаратов, что дополнительно поддерживает антихолинергическую гипотезу [48].

Многие известные препараты, такие как трициклические антидепрессанты и антигистаминные имеют центральную антихолинергическую активность. Недавно было показано, что многие препараты, считавшиеся не обладающими антихолинергической активностью и широко использующиеся в ОРИТ, такие как H₂-блокаторы, опиаты, фуросемид, дигоксин, глюкокортикоиды и бензодиазепины, имеют центральные антихолинергические свойства [48; 136].

J. M. Flacker и соавторы полагают, что острые состояния сами по себе могут ассоциироваться с выработкой эндогенных антихолинергических субстанций. Авторы обнаружили, что у восьми из десяти пожилых пациентов в сыворотке определяются антихолинергические субстанции, даже притом, что препараты, которые они принимали, не обладают антихолинергической активностью в обычных терапевтических концентрациях. Характеристика этих веществ может увеличить глубину нашего понимания делирия и привести к более эффективной стратегии борьбы с ним [74].

Считается, что активация специфических холинергических путей может ингибировать синтез провоспалительных агентов и защищать от эндотоксемии и реперфузионно-ишемического повреждения. С. J. Czuga и соавторы предполагают, что ингибирование этих путей (экзогенного либо эндогенного происхождения) может уменьшить не только когнитивную дисфункцию, но и другие осложнения у пациентов в критических состояниях [56].

В. Н. Mulsant и соавторы считают, что при оценке общего риска развития когнитивной дисфункции при приеме препаратов с центральной антихолинергической активностью необходимо учитывать индивидуальные различия метаболизма препаратов в зависимости от дозы, недооценка состояния пациента может привести к антихолинергической перегрузке. Однако можно объективно измерить антихолинергическую нагрузку у пациентов индивидуально, используя антихолинергическую активность сыворотки (ААС) [136]. Впервые она была описана L. Tune и J. T. Coyle, которые измеряли способность сыворотки индивидуума блокировать центральные мускариновые рецепторы переднего мозга крысы [188]. Увеличение уровня антихолинергической активности сыворотки ассоциировалось с когнитивными нарушениями у пожилых людей [75; 100; 136; 137; 188]. Только в одном небольшом исследовании использовали этот метод для изучения когнитивной дисфункции у пациентов ОРИТ. R. C. Golinger и соавторы изучали уровень антихолинергической активности сыворотки у хирургических пациентов в ОРИТ и обнаружили, что ее средний уровень через четыре часа после изменений ментального статуса был значительно выше у пациентов с делирием, чем у пациентов

без него [82]. Применимо ли это ко всем пациентам в критическом состоянии — неизвестно, так как исследования, изучающие уровень антихолинергической активности сыворотки применимо к широкому кругу пациентов ОРИТ, не проводились.

Другая нейротрансмиттерная система (допамин, серотонин, γ -аминомасляная кислота, норадреналин и глутамат) также вносит свой вклад в развитие когнитивной дисфункции. Считается, что допаминергическая дисфункция лежит в основе когнитивных нарушений при шизофрении, а назначение допамина может являться фактором риска развития делирия [175].

Серотонин, являясь ингибитором кортикального ацетилхолина, и взаимодействуя с допаминергической и холинергической системами, особенно в субкортикальных структурах, играет роль в нарушении циркадных ритмов, а при делирии всегда нарушается циркадный ритм «сон — бодрствование» [90; 132]. Серотониновый синдром, вследствие избытка агонистов серотонина, может наблюдаться не только после приема селективных ингибиторов обратного захвата серотонина, но и при приеме различных других препаратов и их комбинаций [45]. Даже однократный прием селективных ингибиторов обратного захвата серотонина в терапевтической дозе может вызвать синдром, который манифестирует изменением ментального статуса, гиперактивностью и нейромышечными аномалиями [72].

Γ -аминомасляная кислота вносит свой вклад при развитии печеночной энцефалопатии, вероятно при посредничестве недостатка аминокислот с разветвленной цепью и избытка ароматических аминокислот, которые действуют в качестве ложных нейротрансмиттеров [72]. Избыточная активность γ -аминомасляной кислоты хорошо известна и возникает после резкого прекращения хронического употребления алкоголя или отмены бензодиазепинов и опасна развитием делирия. Седативные препараты, которые стимулируют такие рецепторы γ -аминомасляной кислоты, как бензодиазепины и, вероятно, пропофол, ухудшают когнитивные функции и могут вызвать делирий. Могут ли эти препараты вызвать нейрокогнитивный дефицит спустя длительное время после их применения — неизвестно

[72]. Норадренергическая гиперфункция может привести к панической атаке и галлюцинациям. Глутамат, известный нам по «синдрому китайского ресторана», который развивается при приеме пищи с большим содержанием глутамата натрия, изменяет нормальную нейротрансмиссию и приводит к спутанности сознания [55].

Если бы когнитивная дисфункция развивалась исключительно вследствие медикаментозного воздействия, то, скорее всего, после прекращения этого воздействия она бы переставала развиваться. Однако существенный процент лиц, у которых наблюдался делирий во время госпитализации, продолжают демонстрировать симптомы когнитивных нарушений после выписки. У этих пациентов манифестирует снижение церебральной активности и нарастают когнитивные нарушения. Так, пациенты, которые пережили делирий, при прохождении когнитивных тестов показывают худшие результаты, чем пациенты, не перенесшие делирий [112; 117; 125; 130].

Важная роль в развитии делирия отводится токсичному действию анестетиков, нарушениям гемодинамики, гипоксии, сопутствующей патологии, интранаркозному пробуждению, окислительному стрессу и т. д. [35; 38].

Принято считать, что скрытые повреждения мозга развиваются вследствие локальной гипоксии, гипоперфузии, цитокин-опосредованного воспаления, микрососудистых тромбозов — все это характерно для полиорганной дисфункции критических состояний [139]. Большинство данных, поддерживающих теорию о скрытых повреждениях мозга как причины когнитивной дисфункции у пациентов в тяжелом состоянии, пришли из исследований сепсиса и септической энцефалопатии как форме делирия. У животных и пациентов с сепсисом наблюдаются существенные изменения церебральной гемодинамики и кислотно-щелочного баланса, свидетельствующие о том, что церебральная ишемия и ацидоз имеют место. В моделях сепсиса у животных инъекции эндотоксина стрептококка группы В быстро приводили к снижению церебрального кровотока [50; 160]. Кроме того, в моделях эндотоксического шока у собак снижение церебрального кровотока сочеталось с усилением мозгового потребления кислорода, снижением церебраль-

ного сосудистого тонуса, артериальной гиперкапнией и снижением рН и PO₂ в церебральной венозной крови [146]. F. Gray и соавторы провели несколько исследований, в которых сравнили патологию мозга пациентов, умерших от септического шока, с пациентами, умершими от других причин. У больных с сепсисом были выявлены диффузные, тяжелые ишемические и геморрагические повреждения ЦНС, которые коррелировали с персистирующей гипотензией и тяжелыми расстройствами коагуляции [171]. T. Sharshar и F. Gray при аутопсии мозга пациентов, умерших от сепсиса обнаружили множественные микроскопические фокусы некроза с вовлечением белого вещества варолиева моста, а также ишемию и апоптоз мозговых вегетативных центров [169; 170]. Повреждение белого вещества ассоциировалось с увеличением уровня провоспалительных цитокинов, указывающих на возможную роль воспаления и микрососудистых тромбозов в генезе повреждения ЦНС. Также эти исследования продемонстрировали, что ишемические повреждения мозга, происходящие при сепсисе, не определяют развития делирия [170].

В двух исследованиях была предпринята попытка проанализировать связь между ишемическим повреждением мозга и делирием. В одном исследовании у 84 пациентов с тяжелым сепсисом и полиорганной недостаточностью тяжелая гипотензия была единственным фактором в мультивариабельном анализе, которая ассоциировалась с делирием. В результате было выдвинуто предположение, что энцефалопатия, вызванная сепсисом, развивается вследствие ишемического повреждения, а не метаболических нарушений [194]. Во втором исследовании проводился анализ результатов аутопсии мозга реанимационных пациентов, страдающих делирием, который показал у шести из семи пациентов гипоксические ишемические повреждения в различных областях мозга [105]. Эти результаты подчеркивают гипотезу о селективной гипоперфузии и низкой церебральной оксигенации как части патофизиологии развития делирия [76; 195]. Еще в одном исследовании T. Maekawa с соавторами изучали церебральный кровоток и оксигенацию у пациентов с септической энцефалопатией и полиорганной недостаточностью и выявили, что оба эти показателя были существенно ниже, чем у здоро-

вых индивидуумов [124]. Хотя эти исследования и подтверждают идею о скрытых повреждениях мозга как причине делирия, эти авторы не использовали стандартные инструменты для диагностики делирия, основанные на DSM-IV, в частности CAM-ICU.

Оказывая поддержку гипотезе о том, что острое воспаление приводит к повреждению головного мозга с последующим развитием делирия, Y. Beloosesky с соавторами в своем исследовании показали, что ПД у пациентов с переломом шейки бедра в значительной степени ассоциировался с сывороточным уровнем С-реактивного белка, белком острой фазы, который является показателем острого воспаления [41]. В данном исследовании диагноз «делирий» ставили на основании CAM-ICU, обеспечивая первые доказательства на базе DSM-IV, — это позволило подтвердить, что острое воспаление может быть причиной делирия.

Исследования выживших после острого респираторного дистресс-синдрома показывают, что сочетание острой гипоксии, гипоперфузии и гипергликемии играет важную роль в долгосрочных когнитивных нарушениях у пациентов в критических состояниях [49; 92; 93]. В своей работе R. O. Hopkins и соавторы показали, что среди пациентов, которые выжили после острого респираторного дистресс-синдрома, степень когнитивной дисфункции в течение одного года значительно коррелировала с продолжительностью гипоксии и со средним артериальным давлением (АД) менее 50 мм Нг во время пребывания в ОРИТ [93]. Другим важным фактором развития когнитивных нарушений является гипергликемия. У выживших взрослых пациентов, перенесших острый респираторный дистресс-синдром, гипергликемия заметно усиливала гипоксически-ишемическое повреждение головного мозга в результате увеличения отека мозга и нарушения церебрального метаболизма [49]. Длительная гипергликемия (уровень глюкозы более чем 10 ммоль/л) была связана с ухудшением специальных визуальных способностей, зрительной памяти, скорости обработки информации в течение одного года у пациентов, выживших после острого респираторного дистресс-синдрома [93].

Доказать, что в действительности произошло скрытое повреждение головного мозга, достаточно трудно. T. Aberg исследовал инсульты, травмы и повре-

ждения мозга, развившиеся после искусственного кровообращения. В своих работах он показал, что плазменные маркеры повреждения мозга хорошо коррелируют со степенью повреждения ЦНС. S-100b, нейрон-специфическая енолаза и основной белок миелина — вот три маркера, которые могут использоваться для доказательства скрытого повреждения мозга при когнитивной дисфункции у пациентов в критических состояниях [50]. S-100 является димером кальций-связывающего белка, состоящего из двух подразделений (а и b). Группа b (S-100b) высокоспецифична для головного мозга и локализуется главным образом в астроцитах. Уровень циркулирующего S-100b повышается у больных с церебральной ишемией, при явном снижении памяти после искусственного кровообращения и черепно-мозговой травмы [87; 88; 107; 152; 153; 182]. Даже при мягком повреждении головного мозга плазменный уровень S100b соотносится с клиническими измерениями тяжести повреждения, нейрорадиологическими находками и осложнениями, включая симптомы после контузии [98]. В более поздних исследованиях подъем S-100b был связан с гистологическими изменениями в гиппокампе, включая базофильное сморщивание нейронов в клетках пирамидальных слоев [77]. L. J. Van Eldik в своей статье пишет, что эффект от S-100b может быть не только полезным, но и повреждающим, так, низкий уровень может иметь протективный нейротрофический эффект, а высокий уровень может вызвать нейровоспаление и дисфункцию нейронов [190].

Важный вклад в понимание механизмов повреждения нейронов при ишемии и реперфузии внесли работы В. В. Мороза с соавторами. Для количественной оценки изменений нейрональных популяций в постреанимационном периоде у лабораторных животных они использовали метод дифференцированного морфометрического анализа. В своих работах авторы показали наличие прямой взаимосвязи изменений мозга на уровне нейрональных популяций с восстановлением его функции, установили динамику и этапы развития дистрофических и деструктивных изменений нервных клеток, показали неодинаковую устойчивость к постреанимационным изменениям различных элементов гетерогенных нейрональных популяций, описали роль макроглии в развитии постреанимационного

процесса, выявили факторы, влияющие на устойчивость нервных клеток к постишемическим повреждениям [1; 2; 3; 4; 23; 32].

В работах Ю. В. Заржецкого и соавторов подтверждена взаимосвязь патогенеза постреанимационных нарушений мозга с индивидуально-типологическими характеристиками ЦНС и выявлены отличия в нейропатологических механизмах этих нарушений, а также показаны структурные особенности постреанимационных повреждений в мозге у животных с исходно разным поведением [15].

Изучение различий, связанных с полом, выявили структурно-функциональные изменения мозга в постреанимационном периоде [6; 7; 14].

Новые разработки в нейровизуализации — такие как функциональная магнитно-резонансная томография (МРТ) и позитронно-эмиссионная томография, произвели революцию в понимании нарушений функционирования мозга при многих заболеваниях, в частности шизофрении, болезни Паркинсона и посттравматическом стрессовом расстройстве. Для дальнейшего изучения когнитивной дисфункции у пациентов в критических состояниях, связанных со скрытым повреждением головного мозга, было бы полезно иметь визуализационные тесты, которые могли бы обнаружить свидетельства черепно-мозгового повреждения. Традиционные компьютерная томография и МРТ являются недостаточно чувствительными, чтобы выявить микроскопические изменения, которые могут лежать в основе когнитивной дисфункции [139]. Однако новые техники МРТ являются перспективными. В частности, трехмерные МРТ с высоким разрешением могут использоваться для неинвазивной оценки различий концентрации натрия в мозговой ткани, высокочувствительного маркера жизнеспособности ткани, освещающая те области, которые традиционная МРТ может пропустить [44; 51; 54; 85; 118].

Многие исследования показали взаимосвязь между делирием и применением седативных и обезболивающих препаратов. Седативные и обезболивающие препараты обычно назначаются пациентам на ИВЛ, это рекомендовано Обществом специалистов медицины критических состояний (Society of Critical Care Medicine) для уменьшения боли и тревоги [5; 103]. С другой стороны, у пациентов

в ОРИТ, которым требуется назначение седативных препаратов и проведение ИВЛ, увеличивается риск развития осложнений и делирия. Таким образом, образуется порочный круг, потому что сам делирий требует проведения седации и ИВЛ [68]. В совместном исследовании хирургов и реаниматологов M. J. Dubois и соавторы в мультивариабельной модели определили, что морфин являлся решающей предпосылкой развития делирия [64]. E. R. Marcantonio и соавторы доказали, что у пациентов, получавших бензодиазепины, чаще развивается ПД, чем у тех, которые их не получали. Меперидин также увеличивал частоту ПД [127]. Так как бензодиазепины и опиоиды потенциально могут вызывать делирий, седация и аналгезия с этими компонентами должны быть ориентированы на состояние пациента и уменьшаться постепенно, дабы избежать развития делирия, индуцированного синдромом отмены [78; 144].

Проведено немало исследований, в которых авторы ставили своей задачей выявить наиболее оптимальные методики анестезии, чтобы избежать ПД или, по крайней мере, снизить его частоту. Некоторые авторы считают, что вид анестезии не влияет на развитие делирия [67; 127], но не все согласны с этой концепцией.

Н. Ю. Ибрагимов в своей работе провел многофакторный анализ по оценке факторов риска развития ПД. Достоверной связи при изучении влияния вида анестезии на ПД не было выявлено. Автор в своей работе выявил достоверную связь с уровнем лейкоцитов в послеоперационном периоде, высокой концентрацией натрия в плазме и эпидуральным методом обезболивания [16]. С этим не согласны другие авторы, которые считают, что использование регионарных методик обезболивания с использованием местных анестетиков позволяет сократить частоту послеоперационных когнитивных дисфункций и ПД [8; 18; 30]. Другое исследование, направленное на изучение взаимосвязи между видом анестезии и развитием ПОКД, не выявило таковых, но показало, что при использовании общей анестезии несколько выше частота ПД [129]. J. A. Hudetz в своем исследовании показал, что кетамин снижает количество ПД и ПОКД после кардиохирургических операций [94; 95]. Основным результатом исследования является тот факт, что назначение кетамина во время индукции анестезии ослабляет ПД на одну неделю

после кардиохирургических операций [94]. В дополнение был показан нейропротективный эффект у пациентов с повышенным интракраниальным давлением [99; 123; 128; 163; 179; 197]. И. Б. Заболотских с соавторами в своей публикации сообщают о результатах исследования 182 пожилых пациентов, оперированных в плановом порядке на брюшной полости. Частота развития ПД составила 11 % с продолжительностью твое суток, а чаще всего ПД выявлялся у пациентов, анестезия которых проводилась севофлюраном [13]. М. Hussain и соавторы недавно опубликовали результаты рандомизированного исследования, которое тоже показало, что у пациентов, которые получали севофлюран во время операций на позвоночнике, прогрессировали уже существующие умеренные когнитивные нарушения, по сравнению с контрольной группой и пациентами, которые получали пропофол или эпидуральную анестезию. По мнению авторов, учитывая то, что доказательства противоречивы, для различных методик необходимо проведение хорошо спланированных и объемных исследований в этом направлении [96]. Такого же мнения придерживаются и L. Ellard с соавторами, которые считают, что необходимо проведение дополнительных исследований и выработка наиболее оптимальной стратегии для стратификации рисков возникновения ПД [67].

1.6. Профилактика делирия

Исследования ПД преимущественно сосредоточены на выявлении и лечении факторов риска перед операцией [173]. Многочисленные зарубежные исследования показали, что гериатрическая консультация в предоперационном периоде, как можно более раннее оперативное лечение, эффективные стратегии обезболивания и обучение персонала может уменьшить число и серьезность последствий ПД у пожилых пациентов с переломами [83]. В большинстве из этих исследований у многих пациентов было выявлено снижение когнитивной функции до операции. К. В. Vjorkelund и соавторы изучили многофакторный подход для предотвращения развития ПОКД у пожилых пациентов с переломом бедра. Предоперационная подготовка: среднее АД более чем 90 мм рт. ст., переливание до-

норских эритроцитов, чтобы содержание гемоглобина было не менее 10 г/дл, адекватное обезболивание, увеличение объема вводимой жидкости, нормотермия и недопущение полипрагмазии. Интраоперационно проводилась спинальная анестезия с седацией пропофолом, а послеоперационное обезболивание проводилось парацетамолом и, при необходимости, опиоидными анальгетиками. Этот многофакторный подход привел к сокращению частоты развития ПД на 35 % [43].

Некоторые исследователи пытались применить галоперидол с целью профилактики делирия. В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании К. J. Kalisvaart и соавторы сравнивали галоперидол с плацебо для профилактики ПД у пожилых пациентов, оперированных по поводу перелома бедра. Это исследование не выявило снижения случаев возникновений ПД, хотя тяжесть и продолжительность делирия снизилась [109].

S. K. Inouye и соавторы исследовали 852 пожилых пациентов, к которым применили мультикомпонентный протокол, состоящий из нескольких протоколов, предназначенных для того, чтобы свести к минимуму воздействие факторов риска развития делирия. В этих протоколах точно предписаны действия для перориентации пациентов и когнитивной стимуляции: нефармакологический протокол сна, ранняя мобилизация и физические упражнения, раннее удаление катетеров, которые приводят к физическим ограничениям, использование очков, увеличительных линз и слуховых аппаратов, ранняя коррекция дегидратации. Применение протоколов существенно снизило количество делириев (15 % в обычной группе против 9,9 %) [101].

Эти результаты были подтверждены в рандомизированных исследованиях, изучающих эффективность многокомпонентных программ профилактики делирия у послеоперационных и гериатрических больных [122; 126].

1.7. Лечение делирия

Лечение делирия основывается на фармакологических и нефармакологических мероприятиях [99; 122; 121; 123; 128; 192]. К нефармакологическим меро-

приятным относят своевременное выявление и коррекцию потенциальных причин и состояний, которые провоцируют делирий. Нефармакологическая стратегия составляет большую часть в лечении делирия и может рассматриваться как продолжение набора антиделириозных мер на протяжении всего пребывания пациента в стационаре. Это включает, например, предотвращение препятствия сну и назначения нескольких психоактивных препаратов, активизацию, поддержку ориентации (очки, слуховые аппараты), достаточную объемную нагрузку и целевое управление седацией и болью [101; 123; 128; 163; 179; 197]. Провести коррекцию всех факторов можно не всегда. К некорректируемым факторам относится, например, предшествующая критическому состоянию деменция или старческий возраст. Однако на большинство факторов все же можно повлиять. Это гомеостатические нарушения, инфекционные осложнения, болевой синдром и все ятрогенные факторы. Следует ограничить седацию пациента и уменьшить использование бензодиазепинов [36].

В настоящее время эффективность всех препаратов, используемых для купирования делирия, не превышает уровня доказательности С [30]. На протяжении многих лет фармакологическое лечение делирия с таким психотическим синдромом, как галлюцинации типично проводится галоперидолом. В большинстве руководств он остается препаратом первой линии [30; 120; 150], альтернативой служат оланзапин и рисперидон [120; 150].

Основным механизмом действия галоперидола является блокада дофаминергических рецепторов [110]. Но, как известно, галоперидол обладает значительным количеством побочных эффектов. В исследовании 2002 г., проведенном R. P. Patel и соавторами, наиболее часто упоминаемыми побочными эффектами галоперидола были: избыточная седация, экстрапирамидные симптомы, злокачественный нейролептический синдром, удлинение интервала QT с переходом в трепетание (мерцание) желудочков, респираторные осложнения, дистонии и усиление бреда. Считается, что при пероральном применении галоперидола чаще развиваются экстрапирамидные расстройства, чем при внутривенном. В целом, потенциальные побочные эффекты галоперидола, казалось, превышают таковые

у атипичных нейролептиков, но последние данные о таких неблагоприятных последствиях, развивающихся при применении атипичных нейролептиков, как экстрапирамидные расстройства, злокачественный нейролептический синдром, поздняя дискинезия, повышение уровня глюкозы и холестерина, тромбоэмболия, поставили под сомнение профиль безопасности как типичных, так и атипичных антипсихотических препаратов, особенно у пожилых пациентов [147]. Т. D. Girard и соавторы опубликовали данные рандомизированного плацебо-контролируемого исследования 101 пациента на ИВЛ, в котором изучалась целесообразность, эффективность и безопасность применения антипсихотических препаратов для лечения делирия в ОРИТ. Пациенты с делирием получали галоперидол, зипразидон или плацебо. Первичные конечные точки, такие, как количество дней без делирия, были схожими во всех группах. Также они не нашли разницы в количестве дней без ИВЛ, продолжительности пребывания в стационаре и смертности [81].

В исследовании J. W. Devlin и соавторов другой психоактивный препарат — кветиапин (quetiapine), добавленный к галоперидолу, — показал быстрое разрешение делирия, уменьшение ажитации, большую частоту выписки и реабилитации. Будущие исследования должны оценить эффект кветиапина на смертность, влияние на когнитивную функцию после перевода из ОРИТ [60].

Подход к лечению делирия ингибиторами холинэстеразы основывается на теории дисбаланса между допамином и ацетилхолином. В то время как предыдущие исследования предлагали возможность успешного лечения делирия ингибиторами холинэстеразы, в более поздних исследованиях это не подтвердилось [73; 138]. А. W. Oldenbeuving и соавторы исследовали ривастигмин для лечения тяжелого и персистирующего делирия в пилотном исследовании 17 пациентов после инсульта. У 16 пациентов уменьшались проявления делирия, но из-за небольшого размера выборки это исследование не может считаться доказательным [138]. Аналогично, R. Overshott и соавторы не смогли показать каких-либо существенных улучшений в лечении делирия в пилотном исследовании, где сравнивали ривастигмин с плацебо. Количество пациентов было слишком мало для вынесения серьезных выводов [142]. Преимущества ривастигмина для лечения делирия

в ОРИТ изучались М. М. van Eijk и соавторами в мультицентровом двойном, слепом и плацебо-контролируемом исследовании. Это исследование было остановлено после включения 104 пациентов из запланированных 440. Смертность в группе ривастигмина была выше, чем в группе плацебо. Кроме того, продолжительность делирия была больше в группе, получавшей ривастигмин [189]. Хотя данное исследование не предлагает новых решений для лечения делирия, его публикация важна, так как демонстрирует критические возможности в фармакологической терапии делирия.

Бензодиазепины могут быть полезными при лечении делирия, вызванного резкой отменой алкоголя [150; 176; 177]. При делирии, не связанном с отменой алкоголя, бензодиазепины, особенно лоразепам, должны использоваться с осторожностью, так как сами являются фактором риска развития делирия [144]. Бензодиазепины рекомендуется применять лишь для коррекции судорог и лечения делирия, развившегося вследствие отмены алкоголя [121].

В последнее время немало публикаций о применении агонистов α_2 -адренорецепторов в анестезиологии и отделениях интенсивной терапии. Агонисты α_2 -адренорецепторов имеют ряд полезных свойств, что делает их полезными в периоперационном периоде. Они обладают центральным симпатолитическим действием, тем самым улучшая стабильность гемодинамики в ответ на интубацию трахеи и хирургический стресс, уменьшая потребность в опиоидах, а также имеют седативный, анксиолитический и обезболивающий эффекты. Кроме того, агонисты α_2 -адренорецепторов имеют преимущества в профилактике и лечении периоперационной ишемии миокарда [184; 19].

Клофелин — альфа₂ агонист, который используется более 35 лет. Сначала его использовали для лечения заложенности носа, а в последующем для лечения гипертонии. В последнее время он также применяется в качестве компонента премедикации перед анестезией как седативное и анксиолитическое средство [84]. Кроме седативного и анксиолитического действия клонидин имеет и ряд других свойств, которые делают его полезным для применения в анестезиологии.

При применении у пациентов с высоким коронарным риском агонисты α_2 -адренорецепторов оказывают антиишемическое действие. В противоположность агонистам β -адренорецепторов, которые оказывают антиишемический эффект непосредственно в адренергических рецепторах сердца, агонисты α_2 -адренорецепторов снижают уровень катехоламинов из-за их воздействия на ЦНС, не вызывая отрицательного инотропного действия. α_2 -адренергические агонисты снижают изменчивость гемодинамики во время анестезии, что может оказывать антиишемический эффект в периоперационном периоде и быть эффективным для лечения послеоперационной ишемии миокарда [104].

Особый интерес представляет снижение периоперационного симпатического тонуса, особенно у пациентов, подверженных риску заболевания коронарной артерии. С помощью небольшой пероральной дозы клонидина (2 мкг/кг) в качестве премедикации было показано, что появление новых интраоперационных ишемических событий в виде отклонений ST-сегмента сократилось примерно на треть у пациентов, перенесших операции аортокоронарного шунтирования [164; 181].

Другое свойство агонистов α_2 -адренорецепторов, которое может быть полезно в анестезиологии — влияние на терморегуляционный ответ. После назначения клонидина в премедикацию пациентам было показано, что клонидин притупляет реакцию терморегуляции к изменениям температуры тела, уменьшает послеоперационный озноб и повышает порог потоотделения [185].

Еще один препарат агонист α_2 -адренорецепторов, который применяется для седации пациентов — это дексмедетомидин. Он применяется в США с конца 1999 г. для послеоперационной седации в интенсивной терапии, если необходимо проводить седацию до 24 часов [9; 184]. В двойном слепом, мультицентровом, рандомизированном, контролируемом исследовании MIDEX (midazolam vs dexmedetomidine) R. R. Riker и соавторы сравнили дексмедетомидин с мидазоламом для продленной седации у пациентов на ИВЛ. Непрерывная седация дексмедетомидином, по сравнению с мидазоламом, привела к снижению распространенности делирия в ОРИТ. Кроме того, у пациентов, которым проводилась непрерывная се-

дация дексмететомидином было отмечено больше дней без делирия во время лечения. Такие побочные эффекты, как брадикардия, чаще встречались в группе продленной седации дексмететомидином, а тахикардия — в группе с мидазоламом [158]. Во втором многоцентровом, рандомизированном, двойном слепом исследовании PRODEX (propofol vs dexmedetomidine), в котором сравнивали пропофол и дексмететомидин для седации пациентов на ИВЛ в ОРИТ, участвовали 31 европейский центр и два российских. В этом исследовании дексмететомидин не уступал пропофолу в поддержании седативного эффекта. В группе дексмететомидина продолжительность ИВЛ была меньше, а способность пациентов общаться — лучше. В группе пациентов, получавших пропофол, чаще встречалась полинейропатия, а брадикардия, как и в предыдущем исследовании, — в группе дексмететомидина [102]. В другом исследовании, где проводился BIS-мониторинг в ОРИТ, дексмететомидин снижал потребность в пропофолу и улучшал гемодинамическую стабильность [186].

В крупном исследовании SEDCOM (Safety and Efficacy of Dexmedetomidine Compared With Midazolam Study Group), являющемся частью исследования безопасности и эффективности дексмететомидина в сравнении с мидазоламом, была проанализирована связь (в зависимости от выбранного препарата) с продлением необходимости ИВЛ, продолжительностью пребывания в ОРИТ и длительностью делирия. Исследование не выявило никакой разницы между дексмететомидином и мидазоламом во времени наступления целевого уровня седации при ИВЛ. В сопоставимых уровнях седации пациенты, получавшие дексмететомидин, проводили меньше времени на ИВЛ, реже демонстрировали делирий, реже встречалась тахикардия и артериальная гипертензия. Наиболее заметным побочным эффектом дексмететомидина была брадикардия [172].

В открытом рандомизированном проспективном исследовании по оценке эффективности и безопасности применения дексмететомидина при кратковременной контролируемой седации и лечении делирия в раннем послеоперационном периоде у 28 пациентов, перенесших операции на сердце или магистральных сосудах в условиях общей анестезии, было установлено, что дексмететомидин обеспечи-

вает дозозависимый уровень седации и ретроградной амнезии при сохранном вербальном контакте с пациентом [12]. Эти же авторы провели другое исследование с целью сравнить эффективность дексметомидина и пропофола при кратковременной контролируемой седации и анальгезии в раннем послеоперационном периоде у кардиохирургических больных. В открытом рандомизированном проспективном сравнительном исследовании 55 пациентов, перенесших операции на сердце или магистральных сосудах в условиях общей анестезии, авторы сравнивали длительность пробуждения и ИВЛ. Дексметомидин вызывал меньший уровень седации, в большей степени обеспечивал анксиолизис и возникновение ретроградной амнезии, оказывал самостоятельное анальгезирующее действие и меньший делириогенный эффект, позволял уменьшить время пребывания в ОРИТ [12].

М. С. Reade с соавторами провели пилотное исследование, в котором 20 пациентов с делирием на ИВЛ были рандомизированы в две группы. В одной группе седация проводилась галоперидолом от 0,5 до 2 мг/час в виде постоянной в/в инфузии, а в другой — дексметомидином от 0,2 до 0,7 мг/кг/час. В группе дексметомидина время пребывания в ОРИТ было значительно меньше. Авторами были получены интересные результаты, показывающие, что использование дексметомидина для лечения ПД является перспективным. К сожалению, число наблюдений в этом исследовании невелико и для формирования окончательных выводов требуются дополнительные исследования [157].

Несмотря на то, что лечению ПД посвящено большое количество работ, вопрос о том, как правильно лечить делирий, до сих пор остается открытым. Таким образом, проблема лечения ПД, и в частности того, какой препарат или комбинация препаратов является оптимальной, все еще остается актуальной.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Общая характеристика групп пациентов

Основу работы составили материалы собственных наблюдений 169 пациентов, перенесших обширные операции на брюшной полости в ФГБУ «Клиническая больница» Управления делами Президента РФ. Учитывая поставленные задачи, наша работа была разделена на два этапа.

На первом этапе мы анализировали частоту развития ПД у взрослых пациентов после обширных полостных операций в условиях применения регионарных методов обезболивания в сочетании с ингаляционной анестезией по сравнению с изолированной ингаляционной анестезией. На втором этапе мы оценивали разные методики седации пациентов, у которых развился ПД.

2.1.1. Характеристика исследуемых групп первого этапа исследования

На первом этапе мы включили в исследование 100 пациентов старше 18 лет, которым требовалось оперативное вмешательство на брюшной полости под эндотрахеальной анестезией с миорелаксантами посредством срединной лапаротомии в плановом порядке. Степень риска по ASA — не более III класса. Исследование было открытым проспективным и рандомизированным.

Все пациенты ($n = 100$) случайным образом были разделены на две группы. Пациентов 1-й группы ($n = 50$) оперировали под эндотрахеальной анестезией, а пациентов 2-й группы ($n = 50$) — под комбинированной (эндотрахеальная анестезия с эпидуральной блокадой).

Средний возраст пациентов в первой группе составил $64,84 \pm 12,7$, а во второй — $66,78 \pm 14,23$, различия не имели достоверности ($p = 0,474$). В исследование вошли пациенты от 40 лет до 91 года. В таблице 1 представлено, как были распределены пациенты по возрасту в группах.

Таблица 1

Распределение пациентов по возрастным группам ($n = 100$)

Возрастные группы	1-я группа ($n = 50$)	2-я группа ($n = 50$)	Обе группы ($n = 100$)
18–45	4 (8 %)	4 (8 %)	8 (8 %)
46–60	18 (36 %)	16 (32 %)	34 (34 %)
61–75	17 (34 %)	12 (24 %)	29 (29 %)
76 лет и старше	11 (22 %)	18 (36 %)	29 (29 %)
Итого	50 (100 %)	50 (100 %)	100 (100 %)

При анализе распределения по полу мы тоже не нашли различий между группами ($p = 0,546$). По половому составу в исследование вошли 41 мужчина и 59 женщин (табл. 2). Достоверной разницы по полу также не обнаружено ($p = 0,546$).

Таблица 2

Характеристика групп по полу ($n = 100$)

Пол	1-я группа ($n = 50$)	2-я группа ($n = 50$)	Обе группы ($n = 50$)
Мужчины	23	18	41
Женщины	27	32	59

2.1.2. Характеристика исследуемых групп второго этапа исследования

Данный этап охарактеризован нами как открытое контролируемое проспективное рандомизированное исследование, в связи с чем мы установили следующие критерии включения в группы:

- возраст старше 18 лет;
- выполненное оперативное вмешательство на брюшной полости (гастрэктомия, резекция желудка, гастропанкреатодуоденальная резекция, резекция толстого кишечника, операции при панкреатите, цистэктомии, экстирпации матки, удаление забрюшинных опухолей);
- ранний послеоперационный период (с момента окончания операции до семи суток);
- послеоперационный период, осложнившийся делирием;

- пациенты на самостоятельном дыхании;
- отсутствие исходной брадикардии;
- клиническая необходимость в медикаментозной седации.

При нарастании тяжести состояния пациентов или невозможности достижения необходимого уровня седации препаратами в дозах, не превышающих безопасные, пациенты выбывали из исследования. К критериям исключения относились следующие:

- необходимость экстренного оперативного вмешательства после начала лечения;
- применение других седативных или психоактивных препаратов;
- применение клонидина за 24 часа до включения пациента в исследование;
- необходимость начать ИВЛ;
- удлинение интервала QTc $\geq 0,45$ с;
- развитие брадикардии на фоне лечения со снижением частоты сердечных сокращений (ЧСС) ниже 50 ударов в мин или снижением ЧСС более чем на 20 % от исходного уровня;
- снижение среднего АД < 55 мм рт. ст., несмотря на адекватную объемозамещающую терапию и (или) применение вазопрессоров;
- развитие тяжелой печеночной недостаточности с уровнем билирубина ≥ 101 мкмоль/л.

Все пациенты ($n = 78$) были разделены на две группы. Пациентам 1-й группы ($n = 40$) седация проводилась галоперидолом по 2,5–5 мг каждые 6 часов в/в дробно, но не более 35 мг/сутки. Пациентам 2-й группы ($n = 38$) седация проводилась дексмедетомидином по 0,2–1,4 мкг/кг/час в виде продленной в/в инфузии. Распределение пациентов по полу представлено в таблице 3.

Таблица 3

Характеристика групп по полу ($n = 78$)

Характеристика группы	1-я группа ($n = 40$)	2-я группа ($n = 38$)	Обе группы ($n = 78$)
Мужчины	22	24	46
Женщины	18	14	32

Как видно из представленной таблицы, по гендерному составу группы не имели существенных различий ($p = 0,616$).

В исследование вошли пациенты от 44 лет до 91 года. В таблице 4 представлено, как были распределены пациенты по возрасту в группах.

Таблица 4

Распределение больных по возрастным группам ($n = 78$)

Возрастные группы	1-я группа ($n = 40$)	2-я группа ($n = 38$)	Обе группы ($n = 78$)
18–45	1 (2,5 %)	0	1 (1,28 %)
46–60	12 (30 %)	14 (36,84 %)	26 (33,34 %)
61–75	9 (22,5 %)	13 (34,21 %)	22 (28,2 %)
76 лет и старше	18 (45 %)	11 (28,95 %)	29 (37,18 %)
Итого	40 (100 %)	38 (100 %)	78 (100 %)

В 1-ю группу вошли пациенты от 44 до 88 лет, во 2-ю — от 51 до 91 года. Средний возраст пациентов 1-й группы составил $69,25 \pm 14,09$, а во второй — $68,21 \pm 11,25$. Достоверной разницы между группами по возрасту нет ($p = 0,721$).

2.2. Операционный этап

На обоих этапах исследования применялись одинаковые схемы анестезиологического пособия. Ингаляционная анестезия проводилась по стандартной методике. Индукция производилась пропофолом в дозе 1,5–2,5 мг/кг до достижения хирургической стадии анестезии по клиническим признакам и значениям индекса вызванных слуховых потенциалов (AEP) не выше 30 и значениям биспектрального индекса (BIS) не выше 60. Для поддержания анестезии использовали газо-наркотическую смесь со сниженным потоком газа: 1–2 л/мин = $O_2 + Air +$ севофлюран в концентрации 1,0–3,0 об. % при этом величины минимальной альвеолярной концентрации составляли 0,8–1,2, $FiO_2 = 35–40$ %. В обеих группах производилась моноиорелаксация рокурониумом бромидом. Индукционная доза ро-

курониума для интубации составляла 0,6 мг/кг, поддерживающую дозу рокурониума бромида 0,15 мг/кг вводили при появлении второго ответа на четырехрядную стимуляцию (TOF-watch). В группе изолированной анестезии дополнительная аналгезия проводилась фентанилом 0,005 % — 0,05–0,1 мг болюсно, а в группе с применением регионарных методов — с помощью эпидуральной блокады.

Блокаду осуществляли из срединного пункционного доступа или парамедиального (если пункция выполнялась в грудном отделе позвоночника). Уровень пункции зависел от места оперативного вмешательства. После прокола желтой связки и проведения тестов идентификации эпидурального пространства методом «потери сопротивления» или «воздушного пузырька» выполняли катетеризацию эпидурального пространства на глубину 3–5 см в краниальном направлении. Мы применяли трехкомпонентную схему эпидуральной аналгезии по H. Brevik и G. Niemi малыми дозами следующими препаратами: ропивакаин 2 мг/мл, адреналин 2 мг/мл и фентанил 2 мг/мл в виде постоянной инфузии со скоростью 3–12 мл. Эта же схема обезболивания применялась и в послеоперационном периоде. Во время операции проводился стандартный неинвазивный гемодинамический мониторинг: электрокардиограмма, неинвазивное АД, насыщение крови кислородом (SaO_2), ЧСС. Комплексный мониторинг уровня сознания и нейромышечной проводимости производился мониторами AEP/BIS и TOF-watch.

Все пациентам второго этапа исследования выполняли срединную лапаротомию, ревизию брюшной полости под сочетанной комбинированной анестезией (эндотрахеальный наркоз с эпидуральной блокадой).

2.3. Послеоперационный период

Послеоперационная базовая комплексная интенсивная терапия во всех группах проводилась согласно протоколу, основанному на международных и национальных рекомендациях. Коррекцию волевических и электролитных

нарушений осуществляли проведением рациональной корригирующей инфузионной терапии согласно рекомендациям национальных и европейских стандартов. С целью снижения частоты послеоперационных осложнений, в том числе и нарушений сознания в виде ПД, по отношению ко всем пациентам проводилась программа, принятая в клинике, направленная на раннюю активизацию. Программа включает адекватное послеоперационное обезболивание, рациональную нутритивную терапию, охранительный ночной режим, комплекс лечебной физкультуры, а также методы, направленные на снижение сенсорной депривации и социальной изоляции.

Послеоперационное обезболивание проводилось в виде продленной эпидуральной блокады ропивакаином в сочетании с в/в формой парацетамола. Для оценки адекватности послеоперационного обезболивания использовали визуальную аналоговую шкалу (ВАШ). Шкала проста для понимания и не требует больших затрат времени. Пациенту предлагают выбрать цифру от 0 до 10, которая соответствует его оценке уровня боли. Ноль означает, что боли нет, а 10 соответствует нестерпимой боли.

Нутритивную поддержку начинали проводить после стабилизации гемодинамики, согревания и пробуждения больного посредством полного парентерального питания (система для парентерального питания «три в одном») с последующим переходом на зондовое питание.

При снижении уровня гемоглобина проводили своевременную трансфузию донорских эритроцитов.

Для снижения сенсорной депривации всем пациентам, которые перед операцией использовали очки или слуховые аппараты, предоставлялась возможность пользоваться ими в наиболее ранние сроки. Для поддержания физиологического ритма сна и бодрствования в ночные часы основное освещение в палате реанимации выключалось и использовался лишь локальный свет. С первых суток после операции начинали проводить лечебную физкультуру.

2.4. Диагностика делирия

Для диагностики делирия мы использовали два метода: метод оценки спутанности сознания для пациентов в ОРИТ — CAM-ICU и специальный контрольный лист ICDSC.

Диагностика делирия по CAM-ICU подразумевает два этапа (табл. 5). На первом этапе оценивается уровень сознания с помощью RASS, при этом исключаются больные в коматозном состоянии.

Таблица 5

Метод оценки спутанности сознания в ОРИТ — CAM-ICU

I этап — оценка уровня возбуждения-седации (RASS)		
+4	Выраженная агрессивность	Агрессивен, бывают периоды психомоторного возбуждения, представляет непосредственную опасность для персонала
+3	Ажитация	Агрессивен, пытается удалить катетеры, зонды
+2	Беспокойство	Совершает частые бесцельные движения, создает помехи для проведения ИВЛ
+1	Тревога	Тревожен, однако движения не агрессивны и не энергичны
0	Бодрствование, спокойствие	—
-1	Сонливость	Внимание снижено, открывает глаза при обращении, фиксирует взор более чем на 10 с
-2	Легкая седация	Открывает глаза на оклик, однако фиксирует взгляд менее чем на 10 с
-3	Умеренная седация	Проявляет двигательную активность в ответ на голосовую команду без фиксации взгляда
-4	Глубокая седация	Реакции на голос нет, но отмечается движение или открытие глаз в ответ на физическое воздействие
-5	Отсутствие пробуждения	Реакция на голосовое или физическое раздражение отсутствует
II этап (при RASS -4 (-5) дальнейшая оценка не проводится)		
A	Острое начало и волнообразное течение	
B	Нарушение внимания: пациенту трудно сосредоточить внимание	
C	Дезорганизация мышления: бессвязное мышление, непоследовательные и неуместные высказывания, алогичный ход мыслей	
D	Изменение уровня сознания	

Пациенты должны иметь по RASS от +4 до -3. При оценке 0 диагноз делирия возможен лишь при нарушениях сознания в предшествующие 24 часа. При RASS от -4 до -5 дальнейшая оценка не проводится. Важной является возможность диагностики делирия и при умеренной седации. Второй этап включает оценку состояния сознания по четырем признакам: остроту возникших нарушений психического статуса, степень нарушения внимания, дезорганизацию мышления и изменение уровня сознания. Диагноз делирий устанавливается при комбинации трех признаков, причем первый и второй являются обязательными. Использование шкалы ICDSC тоже предусматривает исключение из оценки больных в коматозном состоянии, так как у них делирий не диагностируется. В дальнейшем изменение сознания оценивается по восьми пунктам, если пациент набирает четыре балла или больше, то диагностируется делирий (табл. 6). Шкала ICDSC, как более простая в применении, использовалась средним медицинским персоналом для выявления делирия.

Таблица 6

Диагностика делирия в ОПИТ на основании контрольного листа ICDSC

I этап		
Исключение коматозного состояния. При коме делирий не диагностируется		
II этап		
1. Изменение уровня сознания	Есть — 1, нет — 0	Сумма баллов ≥ 4 — делирий
2. Внимание	Снижение внимания — 1, концентрация внимания — 0	
3. Дезориентация	Есть — 1, нет — 0	
4. Галлюцинации, психоз	Есть — 1, нет — 0	
5. Психомоторная ажитация или торможение	Есть — 1, нет — 0	
6. Неадекватная речь или поведение	Есть — 1, нет — 0	
7. Нарушение цикла «сон — бодрствование»	Есть — 1, нет — 0	
8. Флуктуация симптомов	Есть — 1, нет — 0	

Очень важной является возможность пациента контактировать с медицинскими сестрами во время седации. Эту способность мы оценивали по ВАШ. Медицинские сестры по стобалльной шкале оценивали способность пациентов к пробуждению, возможность сообщить о боли и сотрудничество при проводимых процедурах и мероприятиях по уходу. Полная невозможность пациента к коммуникации оценивалась в 0 баллов, а 100 баллов соответствовали наилучшим результатам.

2.5. Целевой уровень седации

Для определения целевого уровня седации мы использовали RASS, а в качестве дополнения — инструментальный мониторинг AEP и BIS для снижения количества ошибок, вызванных субъективным компонентом при использовании шкалы. Целевым уровнем седации мы считали 0–2 балла по RASS, что соответствовало 66–70 баллам по BIS или 25–32 баллам по AEP. В своей работе мы использовали BIS-монитор A-2000 X (AspectMedicalSystems, США), а исследование глубины седации на основе анализа вызванных слуховых потенциалов проводили прибором AEP monitor/2 (Danmeter A/S, Швеция).

2.6. Методы лабораторной и инструментальной диагностики

В ходе нашей работы использовались приборы и аппаратура для проведения клинического обследования и наблюдения за больными, сертифицированные и разрешенные к применению на территории РФ.

При поступлении и в ходе лечения всех больных обследовали согласно протоколу ведения пациентов в отделении анестезиологии и реанимации после операций на брюшной полости.

Ежедневно исследовали гемоглобин, лейкоциты крови с лейкоцитарной формулой, тромбоциты, электролиты крови, уровень глюкозы, проводили биохимические

мический анализ, коагулограмму. При необходимости проводили рентгенологическое исследование органов грудной клетки.

Ежедневно проводилась электрокардиограмма, так как применение дексмететомидина и галоперидола могут вызвать изменение электрической активности сердца. Для подсчета, скорректированного относительно ЧСС, интервала QT использовали формулу Фредерика:

$$QTc(F) = \frac{QT}{\sqrt[3]{RR}},$$

где QTc — скорректированная (относительно частоты сердечных сокращений) величина интервала QT, относительная величина; RR — расстояние между данным комплексом QRS и предшествующим ему, выражается в секундах.

При поступлении в отделение анестезиологии и реанимации проводилось исследование пациентов по шкале RASS и CAM-ICU, тяжесть состояния оценивали по SAPS II. Проводилась рандомизация и после начала лечения каждые восемь часов оценивали уровень возбуждения и спутанности сознания. Ежедневно утром отключали дексмететомидин для оценки уровня возбуждения и сознания. Также каждые восемь часов средний медицинский персонал проводил оценку пациентов. Медицинские сестры прошли предварительный инструктаж, после чего они оценивали возможность пациентов сообщить информацию о боли, уровень активности, способность к взаимодействию с персоналом по стобалльной шкале (диапазон от 0 до 100), где более низким баллам соответствуют худшие показатели.

2.7. Характеристика лекарственных препаратов, использованных в работе

2.7.1. Галоперидол

Галоперидол— нейролептик, производное бутирофенона. Основной механизм действия — это блокада постсинаптических дофаминергических рецепто-

ров, расположенных в мезолимбической системе, что обуславливает антипсихотическое действие, а также угнетает центральные альфа-адренергические рецепторы, тормозит высвобождение медиаторов, снижая проницаемость пресинаптических мембран, нарушает обратный нейрональный захват и депонирование. При приеме внутрь всасывается 60 %. Связывание с белками плазмы крови — 92 %. Достигает максимальной концентрации при приеме внутрь через 3–6 ч, при в/м введении — 10–20 мин. Интенсивно распределяется в ткани, так как легко проходит гистогематические барьеры, включая гематоэнцефалический барьер. Метаболизм происходит в печени, подвергается эффекту первого прохождения через печень. Строгой взаимосвязи между концентрацией в плазме и эффектами не установлено. Период полувыведения при приеме внутрь составляет около 24 ч (12–37 ч), при в/м введении в среднем 21 ч (17–25 ч), при в/в — 14 ч (10–19 ч). Выводится почками и с желчью.

2.7.2. Дексмететомидин

Дексмететомидин является высокоспецифичным и селективным агонистом α_2 -адренорецепторов и обладает дозозависимым седативным действием, обусловленным торможением норадренергических нейронов голубого пятна в стволе головного мозга. Дексмететомидин связывается с α_2 -адренорецепторами всех трех подтипов (α_{2A} , α_{2B} и α_{2C}) с высокой степенью сродства и является их полным агонистом. Этим он отличается от клонидина, который является частичным агонистом α_{2A} и α_{2C} и практически не воздействует на α_{2B} рецепторы. Этот механизм седативного действия дексмететомидина отличает его от пропофола и бензодиазепинов, чей механизм проявляется через воздействие на ГАМКергические рецепторы. Воздействие на α_{2A} -адренорецепторы обуславливает анальгетическое действие дексмететомидина. Период полураспределения дексмететомидина после в/в введения составляет 6 мин, а период полувыведения от 1,9 до 2,5 часов (примерно 2 ч). Фармакокинетика дексмететомидина в дозах от 0,2 мкг/кг/ч до 1,4 мкг/кг/ч имеет линейный характер. Связывание с белками плазмы крови — 94 %. Степень

связывания постоянна в диапазоне концентраций от 0,85 до 85 нг/мл. Кумуляция при применении до 14 дней отсутствует. Выводится преимущественно почками (95 %) после выраженной метаболизации в печени и приблизительно 5 % с калом.

2.8. Статистические методы исследования

Для решения поставленных в работе задач была специально разработана форма, в которую заносились первичные данные пациентов и данные, полученные в ходе исследования. В дальнейшем форма была трансформирована в электронную базу данных на базе программных средств пакета Microsoft Office (Access 2007 и Excel 2007). Статистическая обработка результатов исследования произведена с помощью статистических программ Excel и Statistica 6.0 для Windows XP. Проверка соответствия распределения показателей нормальному закону проводилась по величине коэффициентов асимметрии и эксцесса, и критерия Колмогорова — Смирнова. При нормальном распределении значения определялись среднее (M) и стандартное отклонение (σ). При распределении, отличном от нормального — медиана (Me) и интерквартильный размах (25-я перцентиль; 75-я перцентиль). Для сравнения количественных показателей разных групп пациентов для нормально распределенных переменных использовался t -критерий Стьюдента. Непараметрические статистические методы (критерий Манна — Уитни и критерий Вилкоксона) применялись в тех случаях, когда закон распределения исследуемых величин отличался от нормального. Оценка статистической значимости показателей и достоверности различий сравниваемых выборок производилась при уровне значимости $p < 0,05$.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1. Первый этап исследования

3.1.1. Изучение влияния различных методик анестезии на развитие послеоперационного делирия

В первой части работы мы исследовали 100 пациентов в возрасте от 40 лет до 91 года. Пациенты случайным образом были распределены в две группы. В 1-й группе операции проводились под эндотрахеальной анестезией, а во 2-й — в сочетании с эпидуральным обезболиванием.

При сравнительном анализе мы не выявили существенных различий между группами по продолжительности оперативного вмешательства. В группе, в которой операции проводились под эндотрахеальной анестезией, продолжительность операции составила $202,9 \pm 36,25$ мин, а в другой группе — $204,8 \pm 37,14$ мин, разница не являлась достоверной ($p = 0,824$) (см. табл. 7).

Также мы сравнили и другие показатели, которые могли оказать влияние на развитие ПД. Объем кровопотери в абсолютном количестве тоже не имел существенных различий. Так, в 1-й группе величина кровопотери составила $493,4 \pm 244$ мл, а во 2-й — $539,5 \pm 233$ мл, различие также не имело достоверной разницы ($p = 0,396$) (см. табл. 7).

При оценке в процентах соотношения объема кровопотери от объема циркулирующей крови мы тоже не получили достоверной разницы. В 1-й группе этот показатель составил $9,673 \pm 5,049$, а во 2-й — $10,65 \pm 5,966$ ($p = 0,445$) (см. табл. 7). Таким образом, группы не имели существенных различий, которые могли бы повлиять на развитие ПД.

Сравнение операционных показателей ($n = 100$; $M \pm \sigma$, $p > 0,05$)

Показатель	1-я группа ($n = 50$)	2-я группа ($n = 50$)
Продолжительность операции в мин	202,9 ± 36,25	204,8 ± 37,14
Объем кровопотери в мл	493,4 ± 244	539,5 ± 233
Процент кровопотери от объема циркулирующей крови	9,673 ± 5,049	10,65 ± 5,966

По данным интраоперационного гемодинамического мониторинга, во время операций не отмечено резких колебаний АД, поэтому этот фактор, который мог бы повлиять на развитие ПД, тоже исключен. Диагноз ПД устанавливали по шкалам CAM-ICU и контрольному листу ICDSC.

Состояние пациентов анализировалось нами на протяжении семи суток после операции на предмет развития делирия. Всего делирий развился у 24 пациентов (24 %), в 1-й группе — у 15 (30 %), а во второй — у 9 (18 %), выявленные различия не носили достоверного характера ($p = 0,242$). Учитывая тот факт, что добавление эпидуральной аналгезии в сочетании с эндотрахеальным наркозом приводит к уменьшению потребности в ингаляционных анестетиках, мы ожидали, что это позволит снизить частоту ПД, но достоверной разницы не было получено. Вероятно, это связано с тем, что действие севофлурана является более мощным фактором, оказывающим влияние на развитие ПД. Несмотря на то что полученные нами различия не имели статистической достоверности, мы считаем, что комбинированная анестезия (эндотрахеальный наркоз в комбинации с эпидуральным обезболиванием) имеет следующие существенные преимущества: непрерывность обезболивания на всех этапах, отсутствие прорыва боли, снижение (вплоть до полного отказа) применения наркотических анальгетиков, а также способствует ранней активизации пациентов. Следовательно, можно сделать вывод о том, что ни один из видов анестезиологического пособия, исследованных нами, достоверно не увеличивает риск для развития делирия в раннем послеоперационном периоде.

3.1.2. Клинические проявления делирия

Пациенты с ПД были возбуждены, дезориентированы в месте и времени. Часто встречалось моторное беспокойство, раздражительность, отвлекаемость, повышенная чувствительность к свету и звукам, тревога. У некоторых пациентов периоды возбуждения сменялись апатией. У многих наблюдалось помрачение сознания — они не понимали, где находятся, не узнавали медицинский персонал. Нередко встречались расстройства памяти — пациенты не помнили, что им выполнили операцию, как и когда они попали в клинику. При ответе на задаваемые врачом простые вопросы допускали ошибки, а скорость ответа была или слишком медленной или слишком быстрой. Нередко приходилось наблюдать зрительные галлюцинации. Пациенты непреднамеренно (иногда намеренно) пытались удалить катетеры и дренажи. Встречались пациенты, которые вели себя крайне агрессивно по отношению к медицинскому персоналу. Как правило, клинические проявления нарушения сознания нарастали в вечерние и ночные часы. Также мы наблюдали инверсию цикла «сон — бодрствование»: днем пациенты спали или дремали, а ночью бодрствовали. По клинической картине делирия пациентов можно было разделить на три подгруппы: с гиперактивной, гипоактивной и смешанной формой. У 13 пациентов (54,2 %) мы наблюдали гиперактивную форму, у четырех (16,7 %) — гипоактивную, а у семи (29,1 %) — смешанную. Распределение пациентов по формам делирия представлено на рис. 1. Те пациенты, у которых диагностировали гипоактивную форму ПД, внешне выглядели спокойными, не привлекали внимания персонала, но при применении к ним специальных опросников становилось очевидным, что имеется расстройство сознания, снижение внимания, замедленные реакции, пациенты совершали ошибки при ответе на элементарные вопросы. Если выявление гиперактивных пациентов не вызывало затруднений у персонала, то у тех пациентов, кто находился в неактивной фазе или был спокоен, делирий можно было выявить лишь при применении тестов и опросников, что подтверждает необходимость ежедневного применения специальных шкал для выявления делирия в ОРИТ.

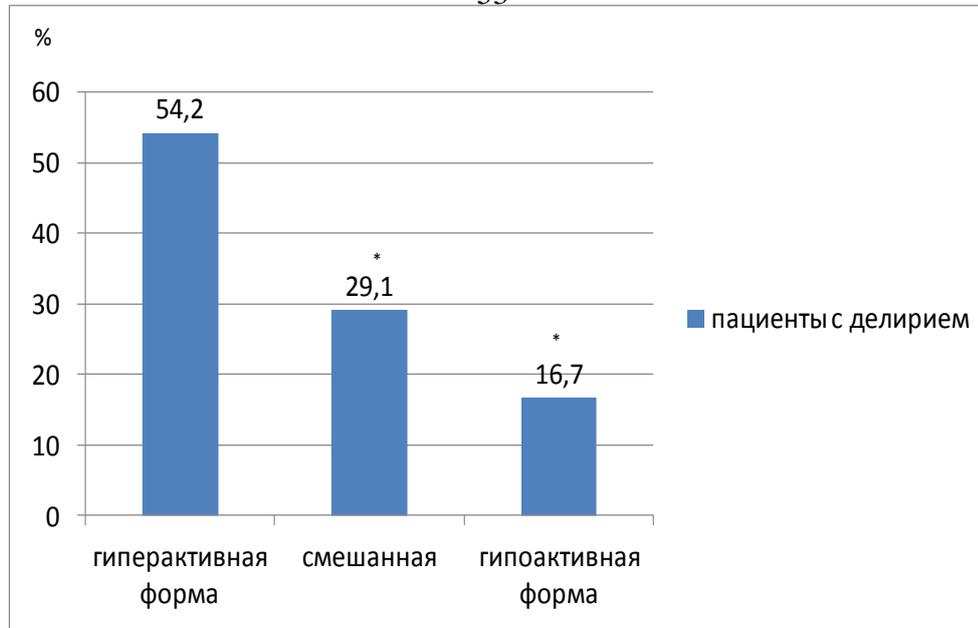


Рис. 1. Распределение пациентов по формам делирия ($n = 24$, , * $p < 0,05$ по сравнению с пациентами с гиперактивной формой)

Также мы проанализировали, на какие сутки после операции манифестирует ПД. В день операции ни у одного пациента делирий не развился. В первые сутки ПД был диагностирован всего у двух пациентов (8,3 %), на вторые — у шести (25 %), на третьи — у 12 (50 %), на четвертые — у трех (12,5 %), на пятые — у одного (4,2 %). Распределение пациентов по суткам после операции, на которые развился делирий, представлено на рисунке 2.

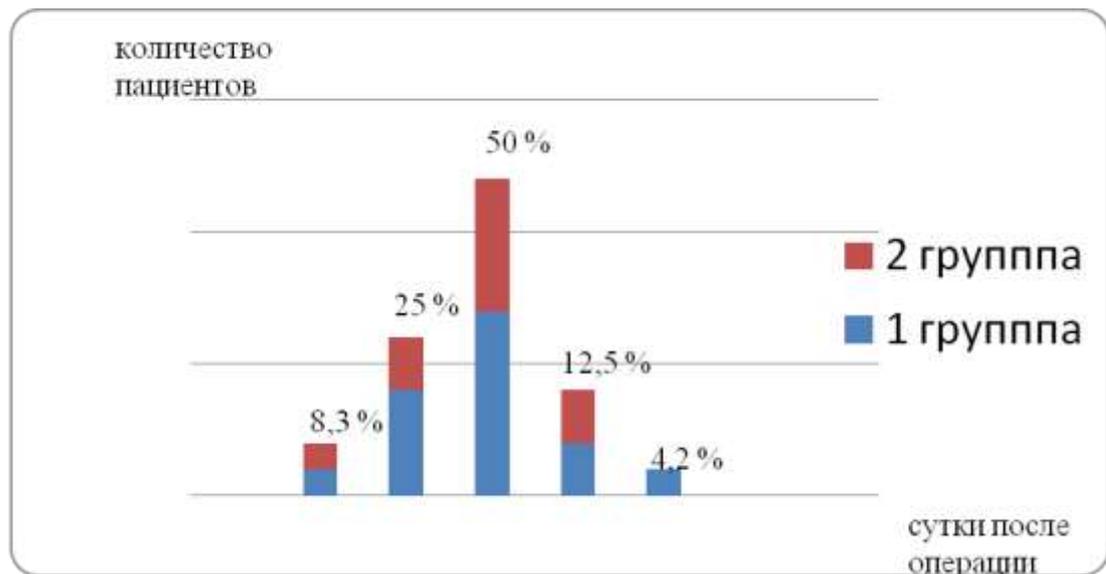


Рис. 2. Распределение пациентов по суткам после операции, на которые развился делирий ($n = 24$)

Таким образом, наибольшее количество случаев ПД (87,5 %) было зафиксировано со вторых по четвертые сутки. Все пациенты, у которых развился ПД, были старше 74 лет.

3.2. Второй этап исследования

3.2.1. Начало делирия

Для проведения второго этапа исследования нам пришлось осуществить дополнительный набор пациентов. При анализе тяжести состояния пациентов на момент включения в исследование мы не выявили достоверных различий между группами. Для этого мы использовали шкалу SAPS II, предназначенную для оценки тяжести больных в ОРИТ и определения прогноза заболевания. Распределение пациентов по тяжести состояния отражено в таблице 8.

Таблица 8

Распределение больных по шкале SAPS II ($n = 78$; $M \pm \sigma$, $p > 0,05$)

1-я группа ($n = 40$)	2-я группа ($n = 38$)
$23,55 \pm 7,5$	$26,32 \pm 15,39$

В исследование вошли пациенты после разнообразных оперативных вмешательств, включая гастрэктомию с лимфодиссекцией, резекцию желудка, гастропанкреатодуоденальные резекции, резекции толстого кишечника различной локализации (резекция сигмовидной кишки, поперечноободочной кишки, правосторонняя гемиколэктомия, левосторонняя гемиколэктомия, операция Гартмана), операции, выполненные по поводу панкреатита, цистэктомии с кишечной пластикой, расширенные экстирпации матки с резекцией большого сальника, удаление забрюшинных опухолей, — т. е. тот спектр операций, который обычно выполняется хирургическими отделениями данного стационара (см. табл. 9).

Объем оперативного вмешательства (n = 78)

Объем оперативного вмешательства	1-я группа (n = 40)	2-я группа (n = 38)	Обе группы
Операции на толстом кишечнике	16 (40 %)	12 (31,59 %)	28 (35,9 %)
Операции на желудке	10 (25 %)	8 (21,05 %)	18 (23,08 %)
Операции на мочевом пузыре	8 (20 %)	10 (26,32 %)	18 (23,08 %)
Операции при панкреатите	4 (10 %)	3 (7,89 %)	7 (8,98 %)
Гастропанкреатодуоденальные резекции	2 (5 %)	2 (5,26 %)	4 (5,12 %)
Расширенные экстирпации матки	0	2 (5,26 %)	2 (2,56 %)
Операции при забрюшинных опухолях	0	1 (2,63 %)	1 (1,28 %)
Итого	40 (100 %)	38 (100 %)	78 (100 %)

Во второй этап мы включили тех пациентов, у которых ПД развивался начиная с нулевых суток после операции и заканчивая седьмыми сутками. Так же как и в первой части исследования, наиболее часто ПД начинался с первых по третьи сутки включительно. В нашем исследовании приняли участие 29 пациентов, у которых ПД развился на первые сутки после операции, 21 пациент, у которого ПД развился на вторые сутки после операции и 19 пациентов, у которых ПД развился на третьи сутки после операции. Развитие ПД на четвертые сутки мы наблюдали у семи пациентов, а на нулевые и пятые сутки делирий развился только у двоих. Распределение пациентов по суткам начала делирия представлено в таблице 10.

Таблица 10

Распределение пациентов по суткам после операции, на которые развился делирий (n = 78)

Сутки после операции	1-я группа (n = 40)	2-я группа (n = 38)	Обе группы (n = 78)
0	1 (2,5 %)	0	1 (1,28 %)
1	13 (32,5 %)	16 (42,11 %)	29 (37,18 %)
2	11 (27,5 %)	10 (26,32 %)	21 (26,92 %)
3	10 (25 %)	9 (23,68 %)	19 (24,35 %)

Окончание таблицы 10

4	4 (10 %)	3 (7,89 %)	7 (8,97 %)
5	1 (2,5 %)	0	1 (1,28 %)
Всего	40 (100 %)	38 (100 %)	78 (100 %)

В обеих группах медиана начала ПД пришлась на вторые сутки, а среднее — $2,2 \pm 1,181$ и $1,97 \pm 0,99$ соответственно, статистически достоверной разницы в этом не наблюдалось ($p = 0,365$).

Так как одним из условий включения пациентов в исследование было наличие клинической необходимости в проведении медикаментозной седации, то пациенты с гипоактивной формой делирия в исследования не попали. В нашей работе приняли участие пациенты с гиперактивной либо со смешанной формой ПД.

3.2.2. Мониторинг глубины седации

Для осуществления контроля над уровнем медикаментозного угнетения сознания мы применяли шкалу RASS и инструментальный мониторинг. В качестве инструментального мониторинга применяли BIS-индекс как наиболее эффективный метод контроля над глубиной седации. Адекватным уровнем считали RASS 0–2, а по BIS-монитору — 66–70. При подъеме BIS выше 72 седацию считали недостаточной, а при снижении меньше 66 — чрезмерной, что служило поводом для изменения скорости введения седативного препарата. При сравнении шкалы RASS и BIS-мониторинга для оценки поддержания целевого уровня седации рассчитали критерий корреляции Спирмена, который составил 0,884, что соответствует прямой связи между признаками, теснота связи по шкале Чеддока – высокая, а зависимость признаков статистически значима ($p < 0,05$).

3.2.3. Оценка эффективности терапии

Эффективность терапии оценивали по следующим параметрам:

- продолжительность ПД;
- продолжительность пребывания в ОРИТ;
- время наступления целевого уровня седации;

- доза мидазолама, которая потребовалась для начального купирования возбуждения;

- время, в течение которого поддерживался целевой уровень седации относительно всего времени седации.

Продолжительность ПД измеряли в часах, начиная от момента выявления (постановки диагноза) и заканчивая прекращением седации в связи с отсутствием делирия, подтвержденным по шкале CAM-ICU и контрольному листу ICDSC. Оценка проводилась каждые восемь часов. В группе, получавшей галоперидол, средняя продолжительность делирия составила $86,8 \pm 36,97$ ч, что существенно больше, чем в группе, получавшей дексмедетомидин, где делирий продолжался $60,79 \pm 32,62$ ч ($p = 0,002$) (см. табл. 11).

Продолжительность пребывания в ОРИТ измерялась в сутках, начиная с суток постановки диагноза ПД и заканчивая сутками перевода в отделение. Пациенты, которые получали дексмедетомидин, в среднем были выписаны из отделения интенсивной терапии раньше, чем пациенты, получавшие галоперидол. Так, в группе, в которой терапия проводилась дексмедетомидином, среднее количество суток, проведенных в ОРИТ, составило $4,32 \pm 2,015$, а в другой группе — $5,45 \pm 2,12$ ($p = 0,018$) (см. табл. 11).

Пациенты, получавшие дексмедетомидин, как правило, раньше достигали удовлетворительного седативного эффекта (RASS 0–2). Хотя все пациенты нуждались в мягкой фиксации на какое-то время, в группе дексмедетомидина это время было меньше. Время от начала терапии до наступления желаемого уровня седации (RASS 0–2) составило $1,237 \pm 1,076$ ч в группе дексмедетомидина и $3,275 \pm 1,5$ ч в группе галоперидола ($p = 0,000$) (см. табл. 11).

Таблица 11

Сравнение эффективности седативной терапии ($n = 78$; $M \pm \sigma$)

Критерии эффективности	1-я группа ($n = 40$)	2-я группа ($n = 38$)
Продолжительность делирия в часах	$86,8 \pm 36,39$	$60,79 \pm 32,36^*$
Количество суток в отделении анестезиологии и реанимации	$5,45 \pm 2,12$	$4,316 \pm 2,01^*$

Время от начала введения препарата до достижения RASS от 0 до -2 (в часах)	3,275 ± 1,5	1,237 ± 1,076*
Доза мидазолама в мг, которая потребовалась для начального купирования возбуждения	4,71 ± 3,078	3,93 ± 2,168

Примечание: * — достоверность различий между группами ($p < 0,05$)

Так как целевой уровень седации наступал не сразу, для купирования возбуждения некоторым пациентам назначался мидазолам в/м по 2,5–5 мг болюсно до достижения эффекта. Мы сравнили средние дозировки мидазолама, которые получали пациенты и получили следующие результаты: в группе галоперидола — $4,71 \pm 3,078$ мг, а в другой группе — $3,93 \pm 2,168$ мг, это различие не было достоверным ($p = 0,237$) (см. табл. 11).

С другой стороны, время, в течение которого поддерживался целевой уровень медикаментозного угнетения сознания в процентах относительно всего времени седации, достоверно различалось в обеих группах и было меньше в группе дексмедетомидина ($p = 0,000$). В среднем процент времени поддержания седации на уровне, соответствующем целевому, без использования экстренной терапии был равен $52,85 \pm 5,036$ в первой группе и $63,74 \pm 7,116$ во второй (см. рис. 3).

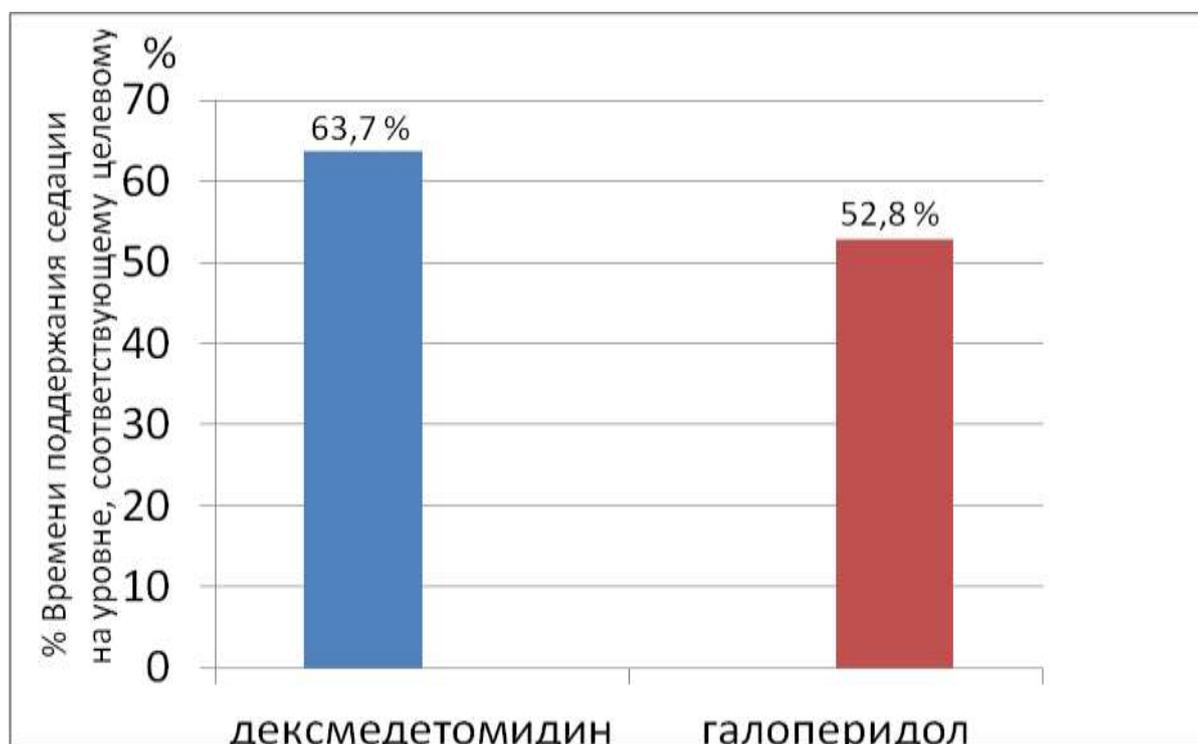


Рис. 3. Время поддержания целевого уровня седации (RASS 0–2) без применения дополнительного препарата, в % ($p < 0,05$)

Следовательно, из полученных результатов можно сделать вывод, что использование дексмететомидина для седации пациентов с ПД по сравнению с галоперидолом приводит к уменьшению длительности делирия и сроков пребывания в ОРИТ.

3.2.4. Способность пациента к взаимодействию с персоналом

Нами были получены интересные результаты при анализе способности пациентов к взаимодействию с персоналом, которые оценивали по ВАШ. Медицинские сестры после предварительного инструктажа оценивали способность пациентов информировать персонал по стобалльной шкале. В группе дексмететомидина этот показатель составил $61,11 \pm 7,926$ балла, а в группе галоперидола — $33,4 \pm 8,23$ балла ($p < 0,005$). Похожие результаты мы получили и с другими показателями. Так, при оценке легкости пробуждения достоверно лучше показатели были у пациентов, седация которым проводилась дексмететомидином: $59,21 \pm 4,73$ балла по сравнению с другой группой, где этот показатель равнялся $36,62 \pm 6,03$ баллам ($p < 0,005$). В следующем тесте, оценивающем возможность сообщить о боли, баллы были выше в группе дексмететомидина: $58,97 \pm 5,18$, тогда как в группе галоперидола этот показатель составил $30,17 \pm 8,86$ балла ($p < 0,005$). Результаты исследования представлены на рисунке 4.

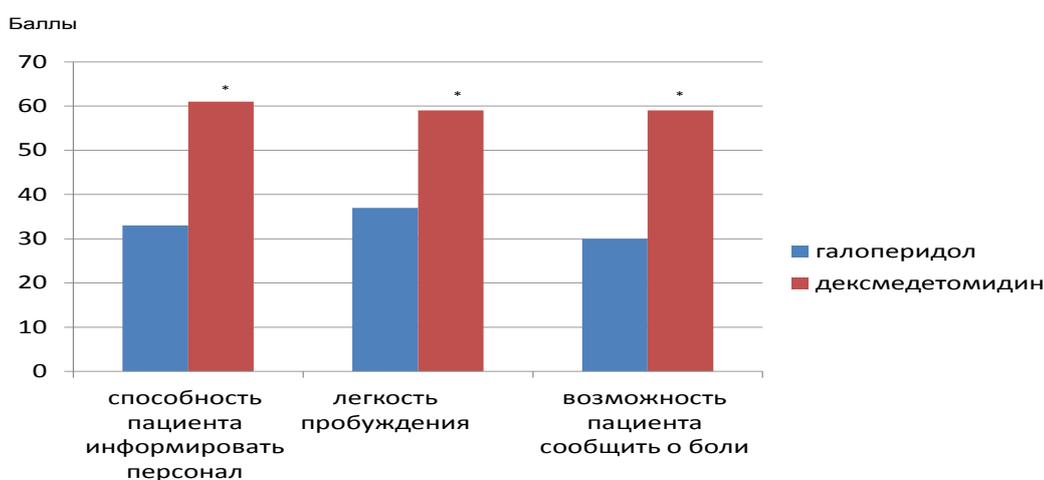


Рис. 4. Способность пациента к взаимодействию с персоналом по шкале ВАШ

Приведенные данные позволяют нам сделать заключение, что в условиях седации дексмететомидином достигается лучшее взаимодействие персонала с пациентом. Это является существенным преимуществом, так как позволяет более объективно оценить качество обезболивания пациента и диагностировать потенциальные послеоперационные осложнения.

3.2.5. Безопасность терапии

Безопасность терапии ПД оценивалась нами по следующим критериям: дыхательные нарушения, осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы (значимые изменения АД, брадикардии, развитие аритмий, изменение интервала QT) или любой другой побочный эффект.

Ни один из пациентов не умер в отделении интенсивной терапии, но один пациент, который получал галоперидол, умер в общей палате вне связи с исследуемым препаратом, а в ходе течения основного заболевания.

Также у пациентов в обеих группах не наблюдали угнетения дыхания, которое бы потребовало остановить терапию или начать ИВЛ. Всем пациентам проводилась ингаляция увлажненного O₂ через носовые канюли, мониторировалось насыщение капиллярной крови кислородом (SpO₂), частота дыхательных движений (ЧДД). Пяти пациентам из группы галоперидола потребовалось применение воздуховода. При анализе изменений ЧДД на фоне проведения седации мы не выявили существенной разницы ни в одной из групп. Так, в 1-й группе ЧДД до начала проведения седации составила $16,52 \pm 2,71$, а во 2-й — $17,11 \pm 2,93$ ($p = 0,368$), во время терапии в 1-й группе ЧДД составила $16,25 \pm 2,529$, а во 2-й — $16,71 \pm 2,76$ ($p = 0,444$) (см. табл. 12).

Таблица 12

Влияние различных методов седации на ЧДД ($n = 78, p > 0,05$)

ЧДД	1-я группа ($n = 40$)	2-я группа ($n = 38$)
Исходная ЧДД в мин	$16,52 \pm 2,71$	$17,11 \pm 2,93$
ЧДД на фоне седации в мин	$16,25 \pm 2,529$	$16,71 \pm 2,76$

При сравнении ЧДД до лечения и во время лечения в группах достоверной разницы тоже не было выявлено, так, в первой группе $p = 0,548$, а во второй $p = 0,641$. Из чего можно сделать вывод, что ни галоперидол, ни дексмететомидин при применении в терапевтических концентрациях не оказывают влияния на ЧДД.

Со стороны сердечно-сосудистой системы в группе дексмететомидина мы наблюдали снижение АД после начала терапии, но ни у одного пациента не было снижения систолического АД (АДс) больше чем на 20 % от исходного уровня. В группе галоперидола также было отмечено некоторое снижение АДс, но оно было менее выраженным по сравнению с другой группой. В 1-й группе снижение АДс составило $5,324 \pm 12,66$ %, а во 2-й — $10,3 \pm 4,034$ %. Исходный уровень АДс у пациентов, включенных в исследование, различий не имел и составлял $95,45 \pm 10,58$ в 1-й группе и $91,25 \pm 9,07$ во 2-й. Среднее артериальное давление рассчитывали по формуле:

$$\text{ДАД} + (\text{САД} - \text{ДАД}) / 3,$$

где: ДАД — диастолическое АД; САД — систолическое АД.

Ни одному из пациентов во время исследования не потребовалась инфузия вазотропных препаратов. Данные о динамике АДс представлены в таблице 13.

Таблица 13

Динамика уровня АДс ($n = 78$; $M \pm \sigma$)

АДс	1-я группа ($n = 40$)	2-я группа ($n = 38$)
Исходный уровень АДс (мм рт. ст.)	$95,45 \pm 10,58$	$91,25 \pm 9,07$
АДс во время лечения (мм рт. ст.)	$90,75 \pm 12,73$	$82,32 \pm 8,721^*$
% изменения АДс	$5,324 \pm 12,66$	$10,3 \pm 4,034^*$

Примечание: * — достоверность различий между группами ($p < 0,05$).

Таким образом, можно сделать заключение, что применение дексмететомидина в дозах, не превышающих рекомендованные производителем, у пациентов с исходно нормальным или повышенным уровнем АД, является безопасным.

В 1-й группе перед началом лечения среднее значение ЧСС составляло $82,55 \pm 16,79$, а во второй — $76 \pm 13,56$, достоверных различий по уровню ЧСС на

исходном этапе не было. Во время проведения седации у четырех пациентов 1-й группы (10 %) наблюдали увеличение ЧСС более 100 уд/мин. При сравнении ЧСС на фоне проводимой терапии в группе дексмедетомидина ЧСС заметно снижалась, а в группе галоперидола нет (см. рис. 5 и 6). Снижение ЧСС в группе дексмедетомидина создавало более благоприятный гемодинамический профиль. Принимая во внимание возраст пациентов и тот факт, что у многих из них имеется сопутствующая сердечно-сосудистая патология, нормализация ЧСС предотвращает развитие осложнений. У 16 больных (42 %) 2-й группы отметили уменьшение ЧСС до менее 60 уд/мин (см. рис. 7). Опасного снижения ЧСС более чем на 20 % от исходного уровня ни у одного из пациентов не было выявлено. Также мы не зарегистрировали снижение ЧСС ниже 50 уд/мин и гемодинамических изменений, которые потребовали бы коррекции. Средняя ЧСС на фоне лечения в группе галоперидола была $77,2 \pm 12,59$ в мин, а в другой группе — $61,89 \pm 7,714$ в мин ($p < 0,005$). Данные об изменении ЧСС представлены в таблице 14.

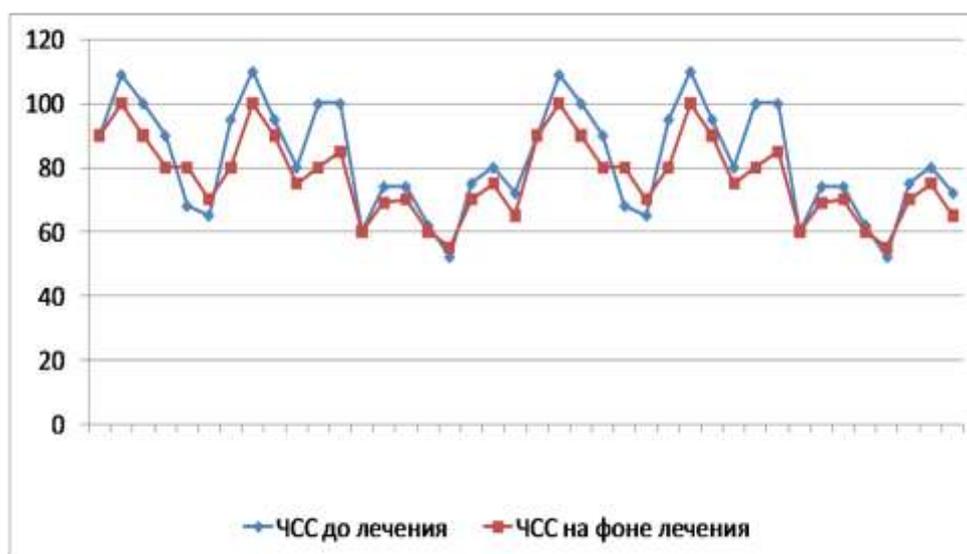


Рис. 5. Динамика ЧСС в группе галоперидола ($n = 40$, $p > 0,05$)

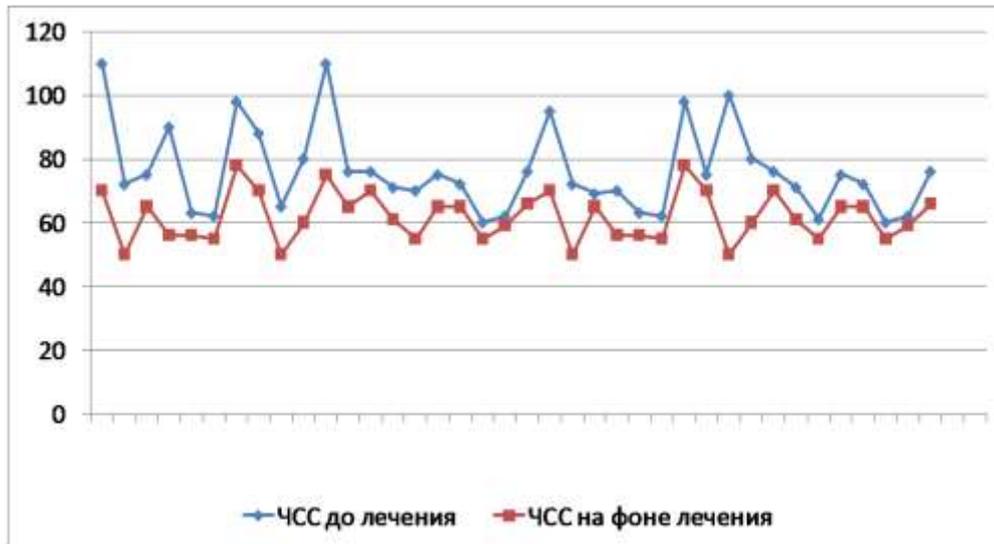


Рис. 6. Динамика ЧСС в группе дексмедетомидина ($n = 38, p < 0,05$)

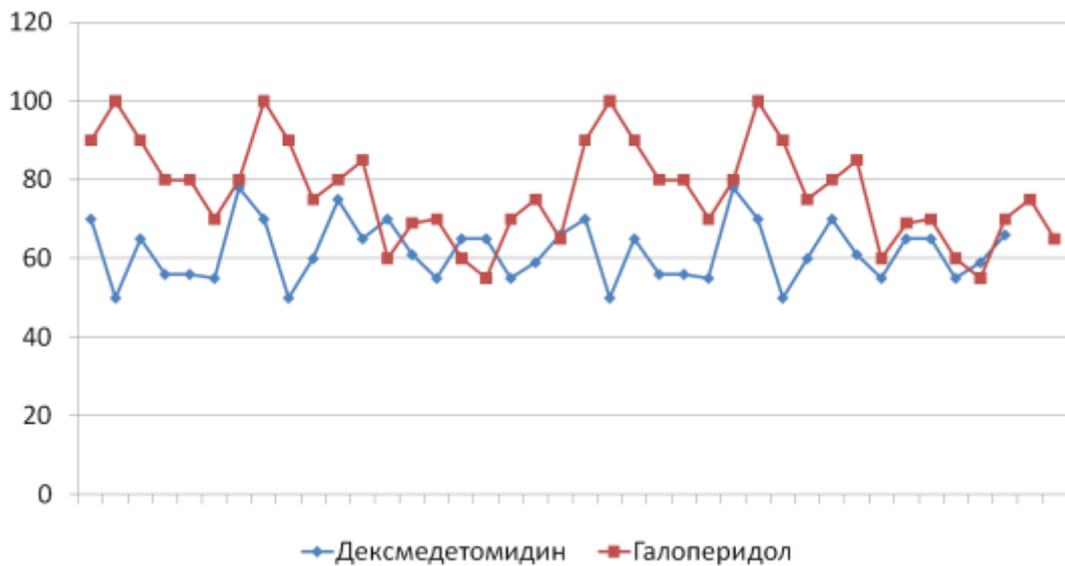


Рис. 7. Средние значения ЧСС на фоне лечения ($n = 78, p < 0,05$)

Таблица 14

Уровень ЧСС до начала и во время седации ($n = 78, M \pm \sigma$)

ЧСС	1-я группа ($n = 40$)	2-я группа ($n = 38$)
Исходный уровень ЧСС	$82,55 \pm 16,79$	$76 \pm 13,56$
ЧСС на фоне лечения	$77,2 \pm 12,59$	$61,89 \pm 7,714^*$
% изменения ЧСС	$5,38 \pm 8,48$	$13,59 \pm 8,7^*$

Примечание: * — достоверность различий между группами ($p < 0,05$).

Таким образом, можно сделать вывод, что применение дексмететомидина в указанных дозировках является безопасным.

Ни у одного из пациентов, включенных во второй этап исследования, не было зарегистрировано эпизодов мерцательной аритмии, АВ-блокады или других жизнеугрожающих нарушений ритма.

Еще один очень важный показатель, отражающий безопасность проводимого лечения, — это изменение интервала QTc. Удлинение интервала QTc более 0,45 с опасно развитием фатальных нарушений ритма, в том числе полиморфной (веретенообразной) желудочковой тахикардии. До начала лечения группы не имели существенных различий по длине интервала QTc. В 1-й группе средняя величина его была $0,38 \pm 0,03$ с, а во 2-й группе — $0,39 \pm 0,03$ с ($p = 0,156$). На фоне лечения мы отметили, что в группе дексмететомидина не произошло существенного изменения интервала QTc и он составлял в среднем $0,39 \pm 0,02$ с ($p = 0,814$ по сравнению с исходными данными), а в группе, в которой пациенты получали галоперидол, удлинение было достоверно значимым. У одного пациента, получавшего галоперидол, наблюдали удлинение интервала QTc $\geq 0,45$ с, в связи с чем потребовалось снижение вводимой дозы галоперидола, что сказалось на качестве седации. Средние значения QTc в 1-й группе на фоне лечения составили $0,413 \pm 0,23$ с, что достоверно больше, чем во 2-й группе ($p = 0,000$) (см. табл. 15).

Таблица 15

Динамика интервала QTc ($n = 78$, $M \pm \sigma$)

QTc	1-я группа ($n = 40$)	2-я группа ($n = 38$)
Средние значения интервала QTc до начала лечения (в секундах)	$0,38 \pm 0,03$	$0,39 \pm 0,03$
Средние значения интервала QTc во время начала лечения (в секундах)	$0,413 \pm 0,03$	$0,39 \pm 0,02^*$

Примечание: * — достоверность различий между группами ($p < 0,05$).

Другим очень грозным осложнением при применении галоперидола является злокачественный нейролептический синдром, характеризующийся развитием центральной гипертермии, мышечным гипертонусом, нарушением сознания

(онейроид, переходящий по мере ухудшения состояния в сопор и кому), гипергидрозом и дисфагией. Ни у одного пациента, включенного в исследование, злокачественный нейролептический синдром не развился.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

4.1. Общая характеристика результатов исследования

Результаты, полученные нами в ходе исследования, подтвердили актуальность поиска более рациональной стратегии по отношению к ПД. Для достижения поставленных задач мы разделили исследование на два этапа. На первом этапе мы проанализировали влияние вида анестезии на развитие ПД, виды ПД и сроки развития. На втором этапе исследования мы сравнили различные методики седации у пациентов с ПД на самостоятельном дыхании в условиях инструментального мониторинга. В первом этапе исследования приняли участие 100 пациентов, которым провели обширные оперативные вмешательства на брюшной полости. Для второго этапа исследования мы произвели дополнительный набор пациентов, так как не все пациенты первого этапа удовлетворяли критериям включения в исследование.

4.2. Анализ интраоперационных факторов риска

В процессе исследования пациентов, подвергшихся обширным операциям на брюшной полости, мы выявили, что ПД развился у 24 из них (24 %). Данные, полученные нами в исследовании, совпадают с данными других авторов, которые пишут об этой проблеме, и не расходятся с ними [46; 68; 151; 196]. Мы считаем, что, вероятно, ПД развивается чаще, так как мы анализировали лишь пациентов определенной выборки, что было ограничено структурой исследования. Так, например, мы не включили пациентов после кардиохирургических и травматологических операций, после которых, как известно, ПД развивается чаще, чем в абдоминальной хирургии [46; 135]. К тому же если ежедневно не применять специальные тесты и шкалы, направленные на выявление ПД, можно не распознать пациентов с гипоактивными формами.

У 54,2 % пациентов мы наблюдали гиперактивную форму ПД, у 16,7 % — гипоактивную, а у 29,1 % — смешанную. Это очень важно, так как пациенты с гипоактивной формой ПД, а также пациенты с гипоактивной фазой смешанной формы, могут быть не распознаны или распознаны не своевременно, соответственно, не получить своевременного лечения, а это, как известно, ухудшает прогноз заболевания [131; 145; 148; 151; 178]. Большинство авторов указывает, что чем раньше диагноз «делирий» установлен и, соответственно, начаты лечебные мероприятия, тем лучше общие результаты [123]. Так как у этой категории пациентов можно было выявить ПД лишь при применении тестов, мы считаем, что все пациенты в ОРИТ, имеющие факторы риска развития ПД, должны проходить обязательное обследование на предмет выявления ПД с помощью различных шкал.

На этапе планирования исследования мы предполагали, что при проведении комбинированной анестезии с эпидуральным обезболиванием удастся уменьшить количество пациентов с ПД. Ведь эпидуральное обезбоживание уменьшает потребность в наркотических анальгетиках и снижает долю ингаляционных анестетиков, а как известно, и те и другие являются мощными факторами в развитии ПД. Также мы ожидали, что другие явные преимущества эпидуральной анальгезии в комбинации с эндотрахеальной анестезией (уменьшение потребности в наркотических анальгетиках в послеоперационном периоде, преимущество обезбоживания, ранняя активизация пациента) будут способствовать снижению частоты ПД. Но при анализе количества ПД после обширных операций на брюшной полости, выполненных под эндотрахеальной и комбинированной анестезией (эндотрахеальной в комбинации с эпидуральным обезболиванием) мы не нашли достоверных различий. В нашем исследовании ПД развился у 15 пациентов (30 %) в 1-й группе и у 9 (18 %) — во 2-й ($p = 0,242$). При сравнении полученных данных с результатами других исследований, опубликованными в литературе, мы видим, что однозначного ответа на вопрос о влиянии анестезии на развитие ПД пока нет. Некоторые авторы утверждают, что выбор анестезии влияет на ПД [13], хотя большинство эту зависимость не подтвердили [67; 125; 126]. Во время операции на пациента оказывает влияние не только выбор методики анестезии, но и множе-

ство других факторов: объем интраоперационной кровопотери, глубина и продолжительность снижения АД, длительность операции и другие факторы. Так что для ответа на вопрос о том, какие методики анестезии имеют преимущество, вероятно, необходимо проводить многофакторные исследования с участием очень большого количества пациентов.

Мы проанализировали состояние пациентов с ПД, включенных в оба этапа нашего исследования, и выявили, что наиболее высокая вероятность развития ПД приходится на первые четверо суток. Похожие данные встречаются и в других работах [22]. На первом этапе нашего исследования в день операции ни у одного пациента не развился делирий. В первые сутки ПД развился всего у 8,3 % пациентов, на вторые — у 25 %, на третьи — у 50 %, на четвертые — у 12,5 %, на пятые — у одного пациента (4,2 %). Схожие данные мы получили при анализе состояния пациентов с ПД во второй части исследования. Именно в эти дни после операций медицинский персонал должен быть внимателен к состоянию пациентов в плане развития ПД.

4.3. Мониторинг боли и седации (протоколы)

Седация, обезболивание, мониторинг и терапия делирия в нашем исследовании проводились на основе специального протокола с переоценкой каждые восемь часов. Протокол был разработан для проведения исследования на основе международных и российских рекомендаций, а затем внедрен в повседневную практику. По данным многих авторов отсутствие протоколированной седации, аналгезии и терапии делирия в ОРИТ ассоциируется с удлинением времени седации и увеличением времени, проведенным в ОРИТ [30; 123]. Ежедневное прекращение седации и оценка способности к самостоятельному дыханию и спонтанному пробуждению с последующим уменьшением седации улучшает прогноз у пациентов на ИВЛ, сокращает время пребывания в ОРИТ и снижает смертность в течение первого года после перевода из ОРИТ [80; 165].

4.4. Эффективность терапии

Группы были однородны по полу, возрасту, тяжести состояния на момент включения в исследование, оцениваемому по SAPS II. Конечными точками в оценке эффективности терапии мы считали продолжительность ПД, длительность пребывания в ОРИТ, время наступления целевого уровня седации, время, в течение которого поддерживался целевой уровень седации относительно всего времени седации. При оценке эффективности дексмедетомидин показал лучшие результаты по сравнению с «золотым стандартом» — галоперидолом. В группе дексмедетомидина продолжительность делирия была достоверно меньше — $60,79 \pm 32,62$ ч по сравнению с группой, получавшей галоперидол, где средняя продолжительность делирия составила $86,8 \pm 36,97$ ч. Мы считаем, что это, в свою очередь, повлияло на продолжительность пребывания в ОРИТ. Пациенты, которые получали галоперидол, провели в ОРИТ достоверно больше времени, чем пациенты, получавшие дексмедетомидин — $5,45 \pm 2,12$ и $4,32 \pm 2,015$ суток соответственно.

При анализе такого критерия эффективности, как время наступления целевого уровня седации от момента начала терапии дексмедетомидин тоже показал лучшие результаты по сравнению с галоперидолом. Целевого седативного эффекта (RASS 0–2) раньше достигали пациенты из группы, в которой седация проводилась дексмедетомидином — $1,237 \pm 1,076$ ч по сравнению с $3,275 \pm 1,5$ ч в другой группе. Мы предполагаем, что вероятнее всего это связано с различием в фармакокинетике препаратов. Период полураспределения дексмедетомидина меньше, чем у галоперидола.

До наступления приемлемого уровня седации для обеспечения безопасности пациентов и во избежание непреднамеренного удаления катетеров и дренажей нам приходилось использовать мягкую фиксацию, которую снимали, когда пациенты успокаивались. Также до наступления приемлемого уровня седации в обеих группах некоторые пациенты, уровень возбуждения которых был достаточно высоким, получали мидазолам в/м по 2,5–5 мг. Учитывая, что время наступления се-

дации на уровне (RASS 0–2) в группе дексмететомидина было меньше, мы предполагали, что в группе галоперидола потребуется большая доза мидазолама, но наши предположения не подтвердились, мы не получили достоверной разницы.

Также для исключения чрезмерной седации и стандартизации терапии мы использовали BIS-индекс. Как известно, избыточная седация сопряжена с увеличением количества различных осложнений [30; 123]. Приемлемым мы считали такой уровень, который соответствовал BIS 66–70 [21; 24]. Еще одним важным фактором является регулярная оценка пациентов на предмет выявления делирия. Мы проводили опрос по шкалам каждые восемь часов, а также ежедневно приостанавливали седацию для проведения тест-опросов [80; 165].

В оценке эффективности в процентах по времени поддержания целевого уровня седации дексмететомидин также показал достоверно лучшие результаты: $63,74 \pm 7,116$ % в группе дексмететомидина и $52,85 \pm 5,036$ % в группе галоперидола. Мы предполагаем, что это связано опять же с различием в фармакокинетике препаратов.

Пациенты с ПД, находящиеся в ОРИТ, нуждаются в пристальном внимании среднего медицинского персонала, уход за ними крайне затруднен в связи с их неадекватностью. Кроме того, все лечебные и диагностические мероприятия сопряжены с техническими трудностями, например выполнение ультразвукового исследования или компьютерной томографии. Наличие психотической симптоматики затрудняет интерпретацию клинических данных при возникновении осложнений. В связи с этим важным является влияние седации на возможность и желание пациента сотрудничать с медицинским персоналом и выполнять рекомендации.

Нами были получены интересные результаты при анализе способности пациентов к взаимодействию с персоналом, которую оценивали по ВАШ. Визуальная аналоговая шкала — это субъективная оценка медицинскими сестрами способности пациента взаимодействовать с персоналом отделений, выраженная в баллах от 1 до 100. Медсестры до начала исследования были проинструктированы о том, как оценивать взаимодействие пациента с персоналом, также они уве-

домляли о способности больного сообщить о возникновении боли и о степени пробуждения на процедуры. Установлено, что пациенты, получавшие дексмететомидин, лучше взаимодействовали с персоналом ОРИТ. Они были способны сообщать о возникновении болевых ощущений и информировали сотрудников об изменениях в своем состоянии. Медицинским сестрам легче было осуществлять уход и выполнять процедуры у пациентов 2-й группы. Это, на наш взгляд, является существенным преимуществом. Кроме того, не стоит забывать, что диагностика возможных осложнений у хирургических больных в известной мере строится на вербальном контакте и сборе анамнеза. Легкость пробуждения пациентов и возможность обсуждения с ними самочувствия является существенным преимуществом дексмететомидина.

4.5. Безопасность терапии

Для оценки безопасности терапии мы опирались на следующие критерии: дыхательные нарушения, осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы (значимые изменения АД, брадикардии, развитие аритмий, изменение интервала QT) или любой другой побочный эффект.

Во время проведения исследования ни один из пациентов не умер, но после окончания исследования один пациент, который получал галоперидол, умер в общей палате, смерть его не была связана с исследованием и была обусловлена другими причинами.

Также ни в одной из групп мы не наблюдали угнетения дыхания, которое бы потребовало остановить терапию или начать ИВЛ. В своей работе мы не выявили влияния на ЧДД.

В группе, в которой пациенты получали галоперидол, ни у одного из пациентов не было отмечено экстрапирамидных побочных эффектов.

После начала терапии АД в обеих группах снизилось, притом что исходный уровень АД не имел достоверных различий и даже наблюдалась тенденция к артериальной гипертензии. В группе, в которой седация проводилась галоперидо-

лом, снижение АД было достоверно менее выраженным и составило $5,324 \pm 12,66$ %, а в другой группе — $10,3 \pm 4,034$ %. Стоит отметить, что ни у одного из пациентов мы не отметили снижения АД больше чем на 20 % или до уровня, при котором пришлось бы снизить дозу вводимого препарата с потерей качества седации или применять вазотропные препараты. Если в группе дексмететомидина гипотензивный эффект связан с прямым воздействием препарата на рецепторы, то в группе галоперидола снижение АД мы связываем с купированием возбуждения и нормализацией АД. Таким образом, применение дексмететомидина можно считать безопасным у пациентов с исходно нормальным уровнем АД, а у пациентов с исходной гипертензией предпочтительным.

На фоне лечения у четырех пациентов 1-й группы (10 %) наблюдали превышение ЧСС более 100 ударов в мин., что является неблагоприятным моментом, так как увеличивает потребность миокарда в кислороде и может провоцировать недостаточность кровоснабжения миокарда. У 16 больных (42 %) 2-й группы отметили уменьшение ЧСС менее 60 ударов в мин. Снижение ЧСС более чем на 20 % от исходного уровня или ниже 50 ударов в мин ни у одного из пациентов не было отмечено. Средняя ЧСС на фоне лечения в группе галоперидола составила $77,2 \pm 12,59$ ударов в мин, а в другой группе — $61,89 \pm 7,714$ ($p < 0,005$). Несмотря на тот факт, что мы отметили снижение ЧСС у пациентов, получавших дексмететомидин, мы считаем, что в этой группе был более благоприятный гемодинамический профиль, что немаловажно, так как наиболее часто ПД развивается у лиц пожилого и старческого возраста, для которых характерна ишемическая болезнь сердца в виде сопутствующей патологии, а после обширных операций на брюшной полости могут быть ограничения в приеме кардиальной терапии, что может привести к гипертензии и тахикардии, чему также способствует периоперационный стресс.

Удлинение QTc является предиктором фатальных нарушений ритма и ассоциируется с внезапной смертью. При приеме нейролептиков описаны случаи удлинения интервала QTc, особенно у пожилых пациентов [193]. У пациентов, получающих галоперидол, по данным, опубликованным в литературе, наблюдает-

ся достоверное, но не превышающее нормальных значений удлинение QTc даже при приеме небольшой разовой дозы [59]. Как и у большинства других антипсихотиков, влияние на QTc у галоперидола носит дозозависимый характер [167]. При анализе влияния проводимой терапии на длительность интервала QTc в группе дексметомидина мы не выявили изменений, а в группе, в которой седация проводилась галоперидолом, на фоне проводимого лечения удлинение QTc было достоверным. У одного пациента, получавшего галоперидол, наблюдали удлинение интервала QTc $\geq 0,45$ с, в связи с чем потребовалось снижение вводимой дозы галоперидола, что сказалось на качестве седации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У больных, перенесших обширные операции на брюшной полости, послеоперационный период нередко осложняется различными когнитивными нарушениями [35; 161]. К послеоперационным когнитивным расстройствам относят послеоперационную когнитивную дисфункцию и послеоперационный делирий [161]. Наиболее часто это происходит у пациентов пожилого возраста, а с развитием и совершенствованием анестезиологии и хирургии количество пожилых пациентов неуклонно возрастает. В отделениях реанимации, как правило, приходится сталкиваться с ПД. Послеоперационный делирий ассоциируется с увеличением смертности, продолжительности госпитализации, расходов на лечение, а также необходимостью помещения пациентов в реанимационные отделения [47; 58; 106]. Социоэкономические последствия когнитивных нарушений чрезвычайно глубоки, снижение ментальных функций ассоциируется с потерей независимости, ухудшением качества жизни и приводит к смерти [71].

Все авторы подчеркивают полиэтиологичность ПД [161]. Принято выделять модифицируемые и немодифицируемые факторы риска развития делирия [27; 33; 173]. Немодифицируемые факторы присутствуют у пациента до его поступления в стационар и на них невозможно повлиять. В процессе развития болезни присоединяются модифицируемые факторы риска, связанные как с самим заболеванием, так и с проводимой терапией [35; 38; 139]. Пациенты в критических состояниях, как правило, имеют несколько факторов, которые могут провоцировать развитие делирия. Установлено, что на больного в ОРИТ в среднем приходится 11 факторов риска. Однако наиболее часто встречаются два фактора: назначение психотропных препаратов (наркотические анальгетики и седативные препараты) и лишение сна вследствие режима ОРИТ. Оба этих фактора относятся к потенциально модифицируемым [64].

Раннее выявление и лечение делирия уже в послеоперационной палате — важный этап в терапии послеоперационного делирия, который влияет на продол-

жительность лечения [123; 168]. Большинство текущих руководств, основанных на доказательной медицине и результатах согласительных конференций, по терапии боли, седации и делирию в интенсивной терапии рекомендуют проводить частые скрининги делирия. Это необходимо потому, что делирий характеризуется острым началом и быстро меняет клиническую картину [123; 128; 163; 179; 197]. Кроме того, эти руководства подчеркивают настоятельную необходимость ведения протокола седации и аналгезии для избежания делирия [123].

Клинические проявления ПД разнообразны и могут меняться, пациенты могут проявлять гиперактивность, гипоактивность, а также встречаются смешанные гипер- и гипоактивные варианты. Если с выявлением гиперактивных пациентов как правило, проблем не возникает, то при гипоактивной форме диагноз может быть установлен неверно или поздно, что отсрочит начало лечения и может иметь фатальные последствия [131; 145; 178]. Поведение делириозных пациентов может драматически изменяться в течение часов и даже минут, что часто вводит в заблуждение медицинских работников относительно ментального статуса пациента [108].

В настоящее время о патофизиологии делирия известно немного. Наиболее широко распространена теория, базирующаяся на дисбалансе нейротрансмитторных систем, преимущественно дисбалансе допамина и ацетилхолина [63; 97; 113; 191]. Многие препараты, которые широко используются в ОРИТ, такие антигистаминные, H₂-блокаторы, опиаты, фуросемид, дигоксин, глюкокортикоиды и бензодиазепины, имеют центральные антихолинергические свойства и могут вызывать делирий [48; 136]. Исследования ПД преимущественно сосредоточены на выявлении и лечении факторов риска перед операцией [173]. Однозначного мнения по поводу, влияет ли метод анестезии на развитие ПД, пока нет [8; 16; 18; 30; 67; 127; 129].

Лечение делирия основывается на фармакологических и нефармакологических мероприятиях [99; 121; 122; 123; 128; 192]. К нефармакологическим мероприятиям относят своевременное выявление и коррекцию потенциальных причин и состояний, которые провоцируют делирий. Провести коррекцию всех факторов

можно не всегда. Фармакологическое лечение послеоперационного делирия является непростой задачей в виду того, что почти все седативные препараты имеют делириогенный эффект [64; 69]. В ОРИТ часто приходится назначать седативные препараты, например при проведении ИВЛ, а это само по себе увеличивает риск осложнений и делирия.

На протяжении многих лет лечение делирия с таким психотическим синдромом, как галлюцинации, проводится галоперидолом. В большинстве руководств он считается препаратом первой линии [30; 120; 150]. Однако при применении галоперидола клиницистам приходится сталкиваться с рядом недостатков и побочными эффектами: медленное наступление эффекта, избыточная седация, экстрапирамидные симптомы, злокачественный нейролептический синдром, удлинение интервала QT с переходом в трепетание (мерцание) желудочков, нарушения гемодинамики, респираторные осложнения и усиление бреда [143; 147].

В последнее время для седации пациентов в ОРИТ стали использовать дексмедетомидин. Дексмедетомидин является агонистом α_2 -адренорецепторов, связывается с α_2 -адренорецепторами всех трех подтипов (α_2A , α_2B и α_2C) и является их полным агонистом. Седативный эффект происходит за счет ингибирования норадренергических нейронов голубого пятна [185].

Несмотря на то, что проблеме лечения ПД посвящено большое количество работ, вопрос о том, как правильно лечить делирий, до сих пор остается открытым, так как нет убедительных доказательств. Таким образом, проблема лечения ПД, и в частности того, какой препарат или комбинация препаратов является оптимальной, все еще остается актуальной.

Целью нашего исследования являлась оптимизация лечения ПД у пациентов после обширных абдоминальных вмешательств. Для достижения поставленной цели мы исследовали 169 пациентов после обширных абдоминальных операций. Для выполнения всех поставленных перед исследованием задач мы разделили нашу работу на две фазы. Задачей первой фазы исследования было проанализировать частоту, виды и сроки развития ПД у взрослых пациентов после обширных

полостных операций в условиях применения регионарных методов обезболивания в сочетании с ингаляционной анестезией по сравнению с изолированной ингаляционной анестезией. Задачей второй фазы было сравнить эффективность и безопасность галоперидола и дексмедетомидина для седации пациентов с ПД на самостоятельном дыхании и в условиях инструментального мониторинга. Результаты, полученные нами в ходе исследования, подтвердили актуальность поиска более рациональной стратегии по отношению к ПД.

В первой фазе исследования мы выявили, что ПД развился у 24 пациентов (24 %). Данные, полученные нами в исследовании, совпадают с данными других авторов, которые пишут об этой проблеме, и не расходятся с ними [46; 68; 151; 196].

У 54,2 % пациентов была выявлена гиперактивная форма ПД, у 16,7 % — гипоактивная, а у 29,1 % — смешанная. Наши данные по распределению ПД между различными формами тоже не имеют сильных различий с данными других авторов [131; 145; 148; 151; 178]. Мы считаем это важным потому, что больные с гипоактивной формой ПД, а также больные с гипоактивной фазой смешанной формы, могут не быть распознаны или распознаны поздно, соответственно, не получить своевременного лечения, а это, как известно, ухудшает прогноз заболевания [13; 148; 151; 123]. Так как у этой категории пациентов можно было выявить ПД лишь при применении тестов, мы считаем, что все пациенты в ОРИТ, имеющие факторы риска развития ПД, должны проходить обязательное обследование на предмет выявления ПД с помощью различных шкал. Большинство авторов указывает, что чем раньше диагноз «делирий» установлен и, соответственно, начаты лечебные мероприятия, тем лучше общие результаты [123; 178].

При анализе количества ПД после обширных операций на брюшной полости, выполненных под эндотрахеальной и комбинированной анестезией (эндотрахеальной в комбинации с эпидуральным обезболиванием), мы не выявили достоверных различий. В нашем исследовании ПД развился у 30 % пациентов в 1-й группе и у 18 % — во 2-й. Эти данные сопоставимы с публикациями, в которых авторы не подтвердили зависимость между видом анестезии и частотой возникно-

вения ПД [67; 126]. Вероятно, это обусловлено тем, что во время анестезии на больного оказывает влияние большое количество факторов, а не только методика анестезии. И для ответа на вопрос о том, какие методики анестезии оказывают меньшее влияние на развитие ПД, необходимо проводить многофакторные исследования.

Мы проанализировали пациентов с ПД, включенных в оба этапа нашего исследования, и выявили, что наиболее высокая вероятность развития ПД приходится с первых по четвертые сутки. Именно в эти дни после операций медицинский персонал должен быть внимателен к состоянию пациентов в плане развития ПД.

В нашей работе мы использовали специальный протокол для оценки седации, мониторинга и терапии делирия, который был впоследствии внедрен в рутинную практику отделения. Протокол был разработан с учетом международных и российских рекомендаций. Оценка состояния пациентов проводилась каждые восемь часов. По данным многих авторов отсутствие протоколированной седации, аналгезии и терапии делирия в ОРИТ ассоциируется с удлинением времени седации и увеличением времени, проведенным в ОРИТ [30; 123]. Ежедневное прекращение седации и оценка способности к самостоятельному дыханию и спонтанному пробуждению улучшает прогноз, сокращает время пребывания в ОРИТ и снижает смертность в течение первого года после перевода из ОРИТ [80; 165].

Во второй фазе исследования при оценке эффективности дексметомидин показал лучшие результаты по сравнению с галоперидолом. Оценку эффективности мы проводили по следующим критериям: продолжительность ПД, длительность пребывания в ОРИТ, время наступления целевого уровня седации, время, в течение которого поддерживался целевой уровень седации относительно всего времени седации.

Продолжительность делирия была достоверно меньше у больных, седация которым проводилась дексметомидином и составила $60,79 \pm 32,62$ ч, а в другой группе — $86,8 \pm 36,97$ ч. Также больные, которые получали галоперидол, провели

в ОРИТ достоверно больше времени, чем пациенты, получавшие дексмедетомидин — $5,45 \pm 2,12$ и $4,32 \pm 2,015$ суток соответственно.

Другим критерием эффективности терапии мы считали время наступления целевого уровня седации. Здесь дексмедетомидин также показал результаты лучше, чем галоперидол ($1,237 \pm 1,076$ ч в группе дексмедетомидина и $3,275 \pm 1,5$ ч в группе галопердола).

Нам приходилось использовать мягкую фиксацию пациентов до момента наступления приемлемого уровня седации, чтобы обеспечить безопасность, а также, чтобы избежать непреднамеренного удаления катетеров и дренажей. Также мы использовали мидазолам для краткого купирования возбуждения, пока седация не выйдет на необходимый уровень. При оценке дозы вводимого мидазолама, необходимого для снижения возбуждения до наступления эффекта основного препарата, мы не выявили существенной разницы.

Во избежание чрезмерной седации и сопряженных с ней осложнений мы использовали BIS-мониторинг. Приемлемым уровнем седации мы считали BIS 66–70 [21; 24].

В оценке эффективности в процентах по времени поддержания целевого уровня седации дексмедетомидин также показал достоверно лучшие результаты: $63,74 \pm 7,116$ % в группе дексмедетомидина и $52,85 \pm 5,036$ % в группе галоперидола. Вероятнее всего это связано с различием в фармакокинетике препаратов.

Пациенты с психотической симптоматикой, обусловленной ПД, требуют повышенного внимания среднего медицинского персонала, уход за ними затруднен. При проведении седации таким пациентам сложно адекватно оценить некоторые клинические данные, например качество обезболивания. Поэтому влияние седации на возможность и желание пациента сотрудничать с медицинским персоналом и выполнять рекомендации имеет большое значение. Немаловажно, что в условиях седации дексмедетомидином достигается лучшее взаимодействие персонала с пациентом. Это является существенным преимуществом, так как позволяет более объективно оценить качество обезболивания пациента и диагностиро-

вать потенциальные послеоперационные осложнения [2; 15]. Способность пациента взаимодействовать с персоналом мы оценивали по специальной шкале ВАШ, которую использовали медицинские сестры. По данным этой стобалльной шкалы больные, которые получали дексмедетомидин, показали достоверно наилучшие результаты по взаимодействию с персоналом и способности сообщить о боли.

Также в нашем исследовании мы уделили большое внимание безопасности седации. Критериями безопасности мы считали: дыхательные нарушения, осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы (значимые изменения АД, брадикардии, развитие аритмий, изменение интервала QT) или любой другой побочный эффект. Во время проведения исследования ни один из пациентов не умер.

Очень важно, что ни в одной из групп мы не наблюдали угнетения дыхания, которое потребовало бы остановить терапию или начать ИВЛ. В своей работе мы не выявили снижения ЧДД. При оценке влияния различных методик седации на ЧДД в группе, в которой пациенты получали галоперидол, ни у одного из пациентов не было отмечено экстрапирамидных расстройств.

В обеих группах перед началом седации была отмечена тенденция к артериальной гипертензии, а по уровню исходного АД группы не имели достоверных различий. При оценке влияния седации на АД дексмедетомидин показал большее снижение АД, чем галоперидол, но ни тот ни другой препарат не вызвал снижения АД на 20 % и более. Также ни в одной из групп нам не потребовалось применять вазоактивные вещества или снижать дозу седативного препарата, что могло бы отразиться на качестве седации. Снижение АД в различных группах имело различные механизмы так, в группе дексмедетомидина гипотензивный эффект связан с прямым воздействием препарата на рецепторы, то в группе галоперидола снижение АД мы связываем с купированием возбуждения и нормализацией АД.

Большее влияние на ЧСС оказывал дексмедетомидин. У 42 % больных, получавших дексмедетомидин, было зарегистрировано снижение ЧСС менее чем 60 ударов в мин. В то время как в группе, где седация проводилась галоперидолом, мы, наоборот, отметили у 10 % больных увеличение ЧСС более чем 10 ударов в мин. Снижения ЧСС более чем на 20 % от исходного уровня или ниже

50 ударов в мин ни у одного из пациентов не было отмечено. Учитывая то, что ПД чаще развивается у пожилых больных, у которых зачастую имеется сопутствующая кардиальная патология, а после обширных операций на брюшной полости могут присутствовать ограничения в приеме кардиальной терапии, мы считаем, что в группе, в которой пациенты получали дексмететомидин, был более благоприятный гемодинамический профиль.

Опасным осложнением применения нейролептиков является удлинение QTc. В нашем исследовании в группе галоперидола у одного пациента было зарегистрировано удлинение интервала QTc $\geq 0,45$ с, что потребовало снижения дозы галоперидола и отразилось на качестве седации.

Таким образом, наша работа подтвердила актуальность исследования проблемы послеоперационных нарушений сознания и наиболее опасной его формы — ПД, развитие которой существенно ухудшает прогноз заболевания и может привести к отдаленным последствиям в виде когнитивного дефицита. Количество выявленных ПД после обширных операций на брюшной полости не превышает таковых в других ОРИТ по сравнению с данными изученной литературы. Также работа показала, что использование протоколов седации и обезболивания в ОРИТ способствует оптимизации диагностики и лечения ПД, позволяет выявить нарушения сознания на ранних стадиях, в том числе у пациентов с гипоактивными и смешанными формами ПД. Применение инструментального мониторинга угнетения сознания в ОРИТ позволяет объективизировать степень угнетения сознания, избежать чрезмерной седации и предотвратить ее последствия.

Также результаты исследования показали, что дексмететомидин не уступает галоперидолу в отношении поддержания целевого уровня седации. Использование дексмететомидина для седации пациентов с ПД в сравнении с галоперидолом под инструментальным мониторингом приводит к уменьшению длительности делирия и сроков пребывания в ОРИТ. Немаловажно, что в условиях седации дексмететомидином достигается лучшее взаимодействие персонала с пациентом. Это является существенным преимуществом, так как позволяет более объективно

оценить качество обезболивания пациента и диагностировать потенциальные послеоперационные осложнения.

ВЫВОДЫ

1. После обширных операций на брюшной полости послеоперационный делирий развивается у 24 % пациентов, при этом у 59,2 % наблюдается гиперактивная форма, у 16,7 % гипоактивная форма, а у 24,1 % — смешанная. Наибольшая вероятность развития послеоперационного делирия приходится на вторые — четвертые сутки после операции.

2. При использовании эндотрахеального наркоза и эндотрахеального наркоза с эпидуральной блокадой во время обширных полостных операций, не получено данных о достоверном различии частоты возникновения послеоперационного делирия.

3. Применение инструментального мониторинга седации, в частности BIS-индекса, коррелирует со шкалой RASS, помогает объективизировать оценку уровня седации и избежать избыточной седации у пациентов на самостоятельном дыхании с послеоперационным делирием.

4. Дексмететомидин — является эффективным и безопасным препаратом для седации пациентов с послеоперационным делирием, не уступающим галоперидолу в отношении поддержания целевого уровня седации.

5. Применение дексмететомидина сокращает длительность послеоперационного делирия на 30%, а время пребывания в ОРИТ на одни сутки у пациентов после брюшнополостных операций.

6. В условиях седации дексмететомидином достигается лучшее взаимодействие персонала с пациентом, что позволяет более объективно оценить качество обезболивания пациента.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Использование специальных опросников и шкал в ОРИТ помогает выявить на ранних стадиях гипоактивные и смешанные формы послеоперационного делирия у пациентов и своевременно начать лечебные мероприятия.
2. Учитывая высокую вероятность развития послеоперационного делирия в первые четверо суток после брюшнополостных операций, практикующим врачам необходимо проявлять особую внимательность в эти сроки.
3. Разработаны протоколы для проведения седации, обезболивания, мониторинга и терапии послеоперационного делирия у пациентов ОРИТ с переоценкой каждые восемь часов.
4. Предложено использовать BIS-мониторинг при проведении седации у пациентов ОРИТ на самостоятельном дыхании для объективизации проводимой терапии и во избежание чрезмерной седации.
5. Показано, что дексметомидин может использоваться для проведения седации у пациентов с послеоперационным делирием после брюшнополостных операций, так как он является более эффективным и безопасным препаратом по сравнению с галоперидолом, а также имеет неоспоримые преимущества в том, что при его применении существенно выше возможность коммуникации с пациентом.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. *Аврущенко, М. Ш.* Влияние миметика фактора роста нервов гк-2 на структурно-функциональное состояние мозга в раннем постреанимационном периоде (экспериментальное исследование) / М. Ш. Аврущенко [и др.] // *Общая реаниматология.* — 2012. — Т. 8. — № 5. — С. 19–23.
2. *Аврущенко, М. Ш.* Индивидуально-типологические особенности постреанимационных изменений мозга: роль белков теплового шока HSP70 / М. Ш. Аврущенко [и др.] // *Общая реаниматология.* — 2008. — Т. 4. — № 6. — С. 34–39.
3. *Аврущенко, М. Ш.* Постреанимационные изменения мозга на уровне нейрональных популяций: закономерности и механизмы / М. Ш. Аврущенко, В. В. Мороз, И. В. Острова // *Общая реаниматология.* — 2012. — Т. 8. — № 4. — С. 69–78.
4. *Аврущенко, М. Ш.* Постреанимационные изменения морфофункционального состояния нервных клеток: значение в патогенезе энцефалопатий / М. Ш. Аврущенко [и др.] // *Общая реаниматология.* — 2006. — Т. 2. — № 6. — С. 85–96.
5. *Бельшев, С. Ю.* Седация в интенсивной терапии. Обзор современного состояния проблемы / С. Ю. Бельшев, А. Л. Левит // *Общая реаниматология.* — 2012. — Т. 8. — № 3. — С. 56–62.
6. *Волков, А. В.* Значение полового диморфизма и репродуктивных гормонов в патогенезе и исходе постреанимационной болезни / А. В. Волков [и др.] // *Общая реаниматология.* — 2006. — Т. 2. — № 6. — С. 70–78.
7. *Волков, А. В.* Половые различия отсроченных постреанимационных изменений головного мозга (экспериментальное исследование) / А. В. Волков [и др.] // *Общая реаниматология.* — 2007. — Т. 3. — № 6. — С. 97–102.

8. *Глущенко, В. А.* Выбор и обоснование методов нейроаксиальных анестезий при операциях на органах брюшной полости и нижних конечностях / дис. ... докт. мед. наук / В. А. Глущенко. — СПб., 2009. — 293 с.
9. *Гурьянов, В. А.* Перспективы использования дексмедетомидина с позиции концепции «Fast track surgery» / В. А. Гурьянов [и др.] // Вестник анестезиологии и реаниматологии. — 2014. — № 4. — С. 51–58.
10. Делирий // Большая советская энциклопедия : в 30 т. / гл. ред. А. М. Прохоров. — 3-е изд. — М. : Сов. энциклопедия, 1969–1978. — Т. 8 : Дебитор — Евкалипт. — М., 1972.
11. *Еременко, А. А.* Применение дексмедетомидина для внутривенной седации и лечения делирия в раннем послеоперационном периоде у кардиохирургических пациентов / А. А. Еременко, Е. В. Чернова // Анестезиология и реаниматология. — 2013. — № 5. — С. 4–8.
12. *Еременко, А. А.* Сравнение дексмедетомидина и пропофола при внутривенной седации в раннем послеоперационном периоде у кардиохирургических пациентов / А. А. Еременко, Е. В. Чернова // Анестезиология и реаниматология. — 2014. — № 2. — С. 37–41.
13. *Заболотских, И. Б.* Влияние анестезии на частоту развития делирия после обширных абдоминальных операций у пожилых больных / И. Б. Заболотских, Н. В. Трембач // Анестезиология и реаниматология. — 2013. — № 6. — С. 4–7.
14. *Заржецкий, Ю. В.* Влияния иммуноактивных препаратов на функциональное восстановление мозга и стероидные гормоны в постреанимационном периоде / Ю. В. Заржецкий, В. В. Мороз, А. В. Волков // Общая реаниматология. — 2014. — Т. 10. — № 1. — С. 5–11.
15. *Заржецкий, Ю. В.* Особенности врожденных и приобретенных форм поведения в постреанимационном периоде (экспериментальное исследование) / Ю. В. Заржецкий, А. В. Волков, М. Ш. Аврущенко // Общая реаниматология. — 2009. — Т. 5. — № 1. — С. 66–73.

16. *Ибрагимов, Н. Ю.* Послеоперационный делирий и когнитивные нарушения у пожилых пациентов: факторы риска и профилактика : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Н. Ю. Ибрагимов. — СПб., 2008. — 21 с.
17. *Иванов, С. В.* Психические расстройства, связанные с хирургическими вмешательствами на открытом сердце / С. В. Иванов // Психиатрия и психофармакотерапия. — 2005. — № 3. — С. 122–128.
18. *Исаев, С. В.* Влияние периоперационных факторов и выбора метода анестезии на частоту когнитивных расстройств в послеоперационном периоде / С. В. Исаев, В. В. Лихванцев, В. В. Кичин // Вестник интенсивной терапии. — 2004. — № 3. — С. 67–69.
19. *Козлов, И. А.* Агонист α_2 -адренорецепторов дексмедетомидин в практике современной седации / И. А. Козлов // Общая реаниматология. — 2013. — Т. 9. — № 2. — С. 55–65.
20. *Корячкин, В. А.* Послеоперационный делирий: факторы риска и профилактика в ортопедо-травматологической практике (обзор литературы) / В. А. Корячкин // Травматология и ортопедия России. — 2013. — № 2. — С. 128–135.
21. *Лихванцев, В. В.* Биспектральный индекс — новый показатель глубины анестезии / В. В. Лихванцев [и др.] // Вестник интенсивной терапии. — 1998. — № 3. — С. 3–8.
22. *Лихванцев, В. В.* Возможные причины и пути профилактики коротких послеоперационных психических нарушений при регионарной и общей анестезии / В. В. Лихванцев [и др.] // Анестезиология и реаниматология. — 2008. — № 6. — С. 71–75.
23. *Ловать, М. Л.* Действие антиоксиданта skq1 на структурно-функциональное состояние мозга в постреанимационном периоде / М. Л. Ловать [и др.] // Общая реаниматология. — 2016. — Т. 12. — № 2. — С. 6–19.
24. *Лозенко, С. П.* Мониторинг уровня седации как способ оптимизации анестезиологического обеспечения травматологических операций : автореф. дис. ... канд. мед. наук / С. П. Лозенко. — М., 2012. — С. 18–20.

25. *Лозенко, С. П.* Оптимизация уровня седации у травматологических больных, оперированных в условиях регионарной анестезии. / С. П. Лозенко [и др.] // Регионарная анестезия и лечение острой боли. — 2012. — № 1. — С. 21–27.
26. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем (МКБ-10) : в 3 т. — 10-й пересмотр. — Женева : Всемир. орг. здравоохранения, 2003.
27. *Микиртумов, Б. Е.* Послеоперационный делирий: критерии и факторы риска / Б. Е. Микиртумов, К. М. Лебединский, Н. Ю. Ибрагимов // Вестник хирургии им. И. И. Грекова. — 2008. — № 4. — С. 124–127.
28. *Овезов, А. М.* Коррекция ранних когнитивных нарушений у детей школьного возраста, оперированных в условиях тотальной внутривенной анестезии / А. М. Овезов [и др.] // Анестезиология и реаниматология. — 2012. — № 3. — С. 25–29.
29. *Овезов, А. М.* Церебропротекция в профилактике ранней послеоперационной когнитивной дисфункции при тотальной внутривенной анестезии / А. М. Овезов [и др.] // Лечащий врач. — 2013. — № 3. — С. 66–71.
30. *Овечкин, А. М.* Аналгезия и седация в интенсивной терапии / А. М. Овечкин // Вестник интенсивной терапии. — 2009. — № 1. — С. 21–26.
31. *Овечкин, А. М.* Обезболивание и управляемая седация в послеоперационный период: реалии и возможности / А. М. Овечкин, Д. В. Морозов, И. П. Жарков // Вестник интенсивной терапии. — 2001. — № 4. — С. 20–25.
32. *Острова, И. В.* Значение иммуногистохимических исследований белков теплового шока семейства HSP70 для изучения постреанимационных изменений мозга / И. В. Острова, В. В. Мороз, М. Ш. Аврущенко // Общая реаниматология. — 2007. — Т. 3. — № 6. — С. 91–96.
33. Острые психические расстройства в интенсивной терапии : практическое руководство для анестезиологов-реаниматологов, хирургов, неврологов и психиатров / под ред. Б. Р. Гельфанда, В. Н. Краснова. — М. : Медицинское информационное агентство (МИА), 2014. — 225 с.

34. *Пасечник, И. Н.* Послеоперационная когнитивная дисфункция и регионарная анестезия / И. Н. Пасечник // Вестник интенсивной терапии. — 2014. — № 3. — С. 42–48.
35. *Пасечник, И. Н.* Состояние оксидантно-антиоксидантной системы и когнитивных функций пациентов, перенесших плановые абдоминальные операции в условиях разных методов общей анестезии / И. Н. Пасечник // Анестезиология и реаниматология. — 2009. — № 4. — С. 50–54.
36. *Попугаев, К. А.* Делирий в реаниматологической практике. Обзор литературы / К. А. Попугаев [и др.] // Анестезиология и реаниматология. — 2012. — № 4. — С. 19–27.
37. Послеоперационная когнитивная дисфункция и принципы церебропротекции в современной анестезиологии : учеб. пособие для врачей / под ред. А. М. Овезова. — М. : Тактик студио, 2013. — 54 с.
38. *Шнайдер, Н. А.* Постоперационная когнитивная дисфункция (диагностика, профилактика, лечение) / Н. А. Шнайдер, В. В. Шпрах, А. Б. Салмина. — Красноярск : Краснояр. гос. мед. акад., 2005. — 95 с.
39. *Aberg, T.* Signs of brain cell injury during open heart operations: past and present / T. Aberg // The Annals of thoracic surgery. — 1995. — Vol. 59. — № 5. — P. 1312–1315.
40. *Bedford, P. D.* Adverse cerebral effects of anaesthesia on old people / P. D. Bedford // Lancet. — 1955. — Vol. 269. — № 6884. — P. 259–263.
41. *Beloosesky, Y.* Different C-reactive protein kinetics in post-operative hip-fractured geriatric patients with and without complications / Y. Beloosesky [et al.] // Gerontology. — 2004. — Vol. 50. — № 4. — P. 216–222.
42. *Bergeron, N.* Intensive Care Delirium Screening Checklist: evaluation of a new screening tool / N. Bergeron [et al.] // Intensive care medicine. — 2001. — Vol. 27. — № 5. — P. 859–864.
43. *Björkelund, K. B.* Reducing delirium in elderly patients with hip fracture: a multifactorial intervention study / K. B. Björkelund [et al.] // Acta anaesthesiologica Scandinavica. — 2010. — Vol. 54. — № 6. — P. 678–688.

44. *Boada, F. E.* Fast three dimensional sodium imaging / F. E. Boada [et al.] // *Magnetic resonance in medicine*. — 1997 — Vol. 37. — № 5. — P. 706–715.
45. *Boyer, E. W.* The serotonin syndrome / E. W. Boyer, M. Shannon // *The New England journal of medicine*. — 2005. — Vol. 352. — № 11. — P. 1112–1120.
46. *Bruce, A. J.* The incidence of delirium associated with orthopedic surgery: a meta-analytic review / A. J. Bruce [et al.] // *International psychogeriatrics*. — 2007. — Vol. 19. — № 2. — P. 197–214.
47. *Bryson, G. L.* Evidence-based clinical update: general anesthesia and the risk of delirium and postoperative cognitive dysfunction / G. L. Bryson, A. Wyand // *Canadian journal of anaesthesia*. — 2006. — Vol. 53. — № 7. — P. 669–677.
48. *Carnahan, R. M.* A critical appraisal of the utility of the serum anticholinergic activity assay in research and clinical practice / R. M. Carnahan [et al.] // *Psychopharmacology bulletin*. — 2002. — Vol. 36. — № 2. — P. 24–39.
49. *Chew, W.* Hyperglycemia augments ischemic brain injury: in vivo MR imaging/spectroscopic study with nicardipine in cats with occluded middle cerebral arteries / W. Chew [et al.] // *AJNR. American journal of neuroradiology*. — 1991 — Vol. 12. — № 4. — P. 603–609.
50. *Christenson, J. T.* Cerebral circulation during endotoxic shock with special emphasis on the regional cerebral blood flow in vivo / J. T. Christenson [et al.] // *Nuclear medicine communications*. — 1986. — Vol. 7. — № 7— P. 531–540.
51. *Clayton, D. B.* MR imaging of sodium in the human brain with a fast three-dimensional gradient-recalled-echo sequence at 4 T / D. B. Clayton, R. E. Lenkinski // *Academic radiology*. — 2003. — Vol. 10. — № 4. — P. 358–365.
52. *Cohen, I. L.* Management of the agitated intensive care unit patient / I. L. Cohen, T. J. Gallagher, A. S. Pohlman // *Critical Care Medicine*. — 2002 — Vol. 30. — № 1. — P. 97–123.
53. *Cole, M.* The prognostic significance of subsyndromal delirium in elderly medical inpatients / M. Cole [et al.] // *Journal of the American Geriatrics Society*. — 2003. — Vol. 51. — № 6. — P. 754–760.

54. *Constantinides, C. D.* Noninvasive quantification of total sodium concentrations in acute reperfused myocardial infarction using ^{23}Na MRI / C. D. Constantinides [et al.] // *Magnetic resonance in medicine*. — 2001. — Vol. 46. — № 6. — P. 1144–1151.
55. *Crippen, D.* Agitation in the ICU: part one. Anatomical and physiologic basis for the agitated state / D. Crippen // *Critical Care*. — 1999. — Vol. 3. — № 3. — P. 35–46.
56. *Czura, C. J.* Neural inhibition of inflammation: the cholinergic anti-inflammatory pathway / C. J. Czura, S. G. Friedman, K. J. Tracey // *Journal of endotoxin research*. — 2003. — Vol. 9. — № 6. — P. 409–413.
57. *Deiner, S.* Postoperative delirium and cognitive dysfunction / S. Deiner, J. H. Silverstein // *British Journal of Anaesthesia*. — 2009. — Vol. 103. — Suppl. 1. — P. 41–46.
58. *Demeure, M. J.* The elderly surgical patient and postoperative delirium / M. J. Demeure, M. J. Fain // *Journal of the American College of Surgeons*. — 2006. — Vol. 203. — № 5. — P. 752–757.
59. *Desai, M.* Variability of heart rate correction methods for the QT interval / M. Desai [et al.] // *British journal of clinical pharmacology*. — 2003. — Vol. 55. — № 6. — P. 511–517.
60. *Devlin, J. W.* Efficacy and safety of quetiapine in critically ill patients with delirium: a prospective, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study / J. W. Devlin [et al.] // *Critical care medicine*. — 2010 — Vol. 38. — № 2. — P. 419–427.
61. *Devlin, J. W.* Motor activity assessment scale: A valid and reliable sedation scale for use with mechanically ventilated patients in an adult surgical intensive care unit / J. W. Devlin [et al.] // *Critical care medicine*. — 1999. — Vol. 27. — № 7. — P. 1271–1275.
62. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* / American Psychiatric Association. — 4th ed. — Washington, DC : American Psychiatric Publishing, Inc., 2000. — 943 p.

63. *Doyle, M.* Use of SPECT to evaluate postcardiotomy delirium / M. Doyle, D. Warden // *The American journal of psychiatry*. — 1996. — Vol. 153. — № 6. — P. 838–839.
64. *Dubois, M. J.* Delirium in an intensive care unit: a study of risk factors / M. J. Dubois [et al.] // *Intensive care medicine*. — 2001. — Vol. 27. — № 8. — P. 1297–1304.
65. *Ekström-Jodal, B.* Cerebral blood flow and oxygen uptake in endotoxic shock: an experimental study in dogs / B. Ekström-Jodal, E. Häggendal, L. E. Larsson // *Acta anaesthesiologica Scandinavica*. — 1982. — Vol. 26. — № 3. — P. 163–170.
66. *Ekström-Jodal, B.* Cerebral hemodynamics, oxygen uptake and cerebral arteriovenous differences of catecholamines following *E. coli* endotoxin in dogs / B. Ekström-Jodal [et al.] // *Acta anaesthesiologica Scandinavica*. — 1982. — Vol. 26. — № 5. — P. 446–452.
67. *Ellard, L.* Type of anesthesia and postoperative delirium after vascular surgery / L. Ellard [et al.] // *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia*. — 2014. — Vol. 28. — № 3. — P. 458–461.
68. *Ely, E. W.* Delirium as a predictor of mortality in mechanically ventilated patients in the intensive care unit / E. W. Ely [et al.] // *Journal of the American Medical Association*. — 2004. — Vol. 291. — № 14. — P. 1753–1762.
69. *Ely, E. W.* Delirium in mechanically ventilated patients: validity and reliability of the confusion assessment method for the intensive care unit (CAM-ICU) / E. W. Ely [et al.] // *Journal of the American Medical Association*. — 2001. — Vol. 286. — № 21. — P. 2701–2710.
70. *Ely, E. W.* Monitoring sedation status over time in ICU patients: reliability and validity of the Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS) / E. W. Ely [et al.] // *Journal of the American Medical Association*. — 2003. — Vol. 289. — № 22. — P. 2983–2991.
71. *Ely, E. W.* The impact of delirium in the intensive care unit on hospital length of stay / E. W. Ely [et al.] // *Intensive care medicine*. — 2001. — Vol. 27. — № 12. — P. 1892–1900.

72. *Fischer, J. E.* The effect of normalization of plasma amino acids on hepatic encephalopathy in man / J. E. Fischer [et al.] // *Surgery*. — 1976. — Vol. 80. — № 1. — P. 77–91.

73. *Fischer, P.* Successful treatment of nonanticholinergic delirium with a cholinesterase inhibitor / P. Fischer // *Journal of clinical psychopharmacology*. — 2001. — Vol. 21. — № 1. — P. 118.

74. *Flacker, J. M.* Endogenous anticholinergic substances may exist during acute illness in elderly medical patients / J. M. Flacker, J. Y. Wei // *The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences*. — 2001. — Vol. 56. — № 6. — P. 353–358.

75. *Flacker, J. M.* The association of serum anticholinergic activity with delirium in elderly medical patients / J. M. Flacker [et al.] // *The American journal of geriatric psychiatry*. — 1998. — Vol. 6. — № 1. — P. 31–41.

76. *Fong, T. G.* Cerebral perfusion changes in older delirious patients using 99mTc HMPAO SPECT / T. G. Fong [et al.] // *The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences*. — 2006. — Vol. 61. — № 12. — P. 1294–1299.

77. *Fries, M.* S-100 Protein and neurohistopathologic changes in a porcine model of acute lung injury / M. Fries [et al.] // *Anesthesiology*. — 2005. — Vol. 102. — № 4. — P. 761–767.

78. *Gaudreau, J.-D.* Fast, systematic, and continuous delirium assessment in hospitalized patients: the nursing delirium screening scale / J.-D. Gaudreau [et al.] // *Journal of Pain and Symptom Management*. — 2005. — Vol. 29. — № 4. — P. 368–375.

79. *Gaudreau, J.-D.* Opioid medications and longitudinal risk of delirium in hospitalized cancer patients / J.-D. Gaudreau [et al.] // *Cancer*. — 2007. — Vol. 109. — № 11. — P. 2365–2373.

80. *Girard, T. D.* 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 / T. D. Girard [et al.] // *Lancet*. — 2008. — Vol. 371. — № 9607. — P. 126–134.

81. *Girard, T. D.* Feasibility, efficacy, and safety of antipsychotics for intensive care unit delirium: the MIND randomized, placebo-controlled trial / T. D. Girard [et al.] // *Critical care medicine*. — 2010. — Vol. 38. — № 2. — P. 428–437.

82. *Golinger R. C.* Association of elevated plasma anticholinergic activity with delirium in surgical patients / R. C. Golinger, T. Peet, L. E. Tune // *The American journal of psychiatry*. — 1987. — Vol. 144. — № 9. — P. 1218–1220.

83. *Gustafson, Y.* A geriatric-anesthesiologic program to reduce acute /confusional states in elderly patients treated for femoral neck fractures / Y. Gustafson [et al.] // *Journal of the American Geriatrics Society*. — 1991. — Vol. 39. — № 7. — P. 655–662.

84. *Hall, D. L.* Oral Clonidine Pretreatment Prior to Venous Cannulation / D. L. Hall [et al.] // *Anesthesia progress*. — 2006 — Vol. 53. — № 2. — P. 34–42.

85. *Hancu, I.* Three-dimensional triple-quantum-filtered (^{23}Na) imaging of in vivo human brain / I. Hancu, F. E. Boada, G. X. Shen // *Magnetic resonance in medicine*. — 1999. — Vol. 42. — № 6. — P. 1146–1154.

86. *Hanning, C. D.* Postoperative cognitive dysfunction / C. D. Hanning // *British Journal of Anaesthesia*. — 2005. — Vol. 95. — № 1. — P. 82–87.

87. *Hardemark, H. G.* S-100 protein and neuron-specific enolase in CSF after experimental traumatic or focal ischemic brain damage / H. G. Hardemark [et al.] // *Journal of neurosurgery*. — 1989. — Vol. 71. — № 5. — P. 727–731.

88. *Herrmann, M.* Release of glial tissue-specific proteins after acute stroke: a comparative analysis of serum concentrations of protein S-100B and glial fibrillary acidic protein / M. Herrmann [et al.] // *Stroke*. — 2000. — Vol. 31. — № 11. — P. 2670–2677.

89. *Heymann, A.* Delayed treatment of delirium increases mortality rate in intensive care unit patients / A. Heymann [et al.] // *The Journal of international medical research*. — 2010. — Vol. 38. — № 5. — P. 1584–1595.

90. *Hirano, H.* Serotonergic regulation of acetylcholine release in rat frontal / H. Hirano, J. Day, H. C. Fibiger // *Journal of neurochemistry*. — 1995. — Vol. 65. — № 3. — P. 1139–1145.
91. *Hopkins, R. O.* Hyperglycemia and neurocognitive outcome in ARDS survivors / R. O. Hopkins [et al.] // *Proceedings of the American Thoracic Society*. — 2005. — № 2. Abstracts. — A36.
92. *Hopkins, R. O.* Neuropsychological sequelae and impaired health status in survivors of severe acute respiratory distress syndrome / R. O. Hopkins [et al.] // *American journal of respiratory and critical care medicine*. — 1999 — Vol. 160. — № 1. — P. 50–56.
93. *Hopkins, R. O.* Two-year cognitive, emotional, and quality-of-life outcomes in acute respiratory distress syndrome / R. O. Hopkins [et al.] // *American journal of respiratory and critical care medicine*. — 2005 — Vol. 171. — № 4. — P. 340–347.
94. *Hudetz, J. A.* Ketamine attenuates postoperative cognitive dysfunction after cardiac surgery / J. A. Hudetz [et al.] // *Acta anaesthesiologica Scandinavica*. — 2009. — Vol. 53. — № 7. — P. 864–872.
95. *Hudetz, J. A.* Neuroprotection by ketamine: a review of the experimental and clinical evidence / J. A. Hudetz, P. S. Pagel // *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia*. — 2010. — Vol. 24. — № 1. P. 131–142.
96. *Hussain, M.* General anesthetic and the risk of dementia in elderly patients: current insights / M. Hussain [et al.] // *Clinical interventions in aging*. — 2014. — Vol. 24. — № 9. — P. 1619–1628.
97. *Ikarashi, Y.* Regulation of dopamine D1 and D2 receptors on striatal acetylcholine release in rats / Y. Ikarashi [et al.] // *Brain research bulletin*. — 1997. — Vol. 43. — № 1. — P. 107–115.
98. *Ingebrigtsen, T.* Biochemical serum markers for brain damage: a short review with emphasis on clinical utility in mild head injury / T. Ingebrigtsen, B. Romner // *Restorative neurology and neuroscience*. — 2003. — Vol. 21. — № 3–4. — P. 171–176.

99. *Inouye, S. K.* A multicomponent intervention to prevent delirium in hospitalized older patients / S. K. Inouye [et al.] // *The New England journal of medicine*. — 1999. — Vol. 340. — № 9. — P. 669–676.

100. *Inouye, S. K.* Clarifying confusion: the confusion assessment method: a new method for detection of delirium / S. K. Inouye [et al.] // *Annals of internal medicine*. — 1990. — Vol. 113. — № 12. — P. 941–948.

101. *Inouye, S. K.* Predisposing and precipitating factors for delirium in hospitalized older patients / S. K. Inouye // *Dementia and geriatric cognitive disorders*. — 1999. — Vol. 10. — № 5. — P. 393–400.

102. *Jakob, S. M.* Dexmedetomidine vs Midazolam or Propofol for Sedation During Prolonged Mechanical Ventilation: Two Randomized Controlled Trials / S. M. Jakob [et al.] // *Journal of the American Medical Association*. — 2012. — Vol. 307. — № 11. — P. 1151–1160.

103. *Jacobi, J.* Clinical practice guidelines for the sustained use of sedatives and analgesics in the critically ill adult / J. Jacobi [et al.] // *Critical care medicine*. — 2002. — Vol. 30. — № 1. — P. 119–141.

104. *Jalonen, J.* Effects of dexmedetomidine on coronary hemodynamics and myocardial oxygen balance / J. Jalonen [et al.] // *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. — 1995. — Vol. 9. — № 5. — P. 519–524.

105. *Janz, D. R.* Brain autopsy findings in intensive care unit patients previously suffering from delirium: a pilot study / D. R. Janz [et al.] // *Journal of critical care*. — 2010. — Vol. 25. — № 3. — P. 538e7–538e12.

106. *Jason, W. W.* Intensive care unit delirium is an independent predictor of longer hospital stay: a prospective analysis of 261 non-ventilated patients / W. W. Jason [et al.] // *Critical Care*. — 2005. — Vol. 9. — № 4. — P. 375–381.

107. *Jonsson, H.* Significance of serum S100 release after coronary artery bypass grafting / H. Jonsson [et al.] // *The Annals of thoracic surgery*. — 1998. — Vol. 65. — № 6. — P. 1639–1644.

108. *Justic, M. D.* Does “ICU psychosis” really exist? / M. D. Justic // *Critical care nurse*. — 2000. — № 3. — Vol. 20. — P. 28–37.

109. *Kalisvaart, K. J.* Haloperidol prophylaxis for elderly hip-surgery patients at risk for delirium: a randomized placebo-controlled study / K. J. Kalisvaart [et al.] // *Journal of the American Geriatrics Society*. — 2005. — Vol. 53. — № 10. — P. 1658–1666.

110. *Kapur, S.* High levels of Dopamine D2 receptor occupancy with low-dose haloperidol treatment: A PET study / S. Kapur [et al.] // *The American journal of psychiatry*. — 1996. — Vol. 153. — № 7. — P. 948–950.

111. *Kat, M. G.* Long-term cognitive outcome of delirium in elderly hip surgery patients / M. G. Kat [et al.] // *Dementia and geriatric cognitive disorders*. — 2008. — Vol. 26. — № 1. — P. 1–8.

112. *Kiely, D. K.* Delirium among newly admitted postacute facility patients: prevalence, symptoms, and severity / D. K. Kiely [et al.] // *The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences*. — 2003. — Vol. 58. — № 5. — P. 441–445.

113. *Knell, A. J.* Dopamine and serotonin metabolism in hepatic encephalopathy / A. J. Knell [et al.] // *British medical journal*. — 1974. — Vol. 1. — № 5907. — P. 549–551.

114. *Kress, J. P.* Daily sedative interruption in mechanically ventilated patients at risk for coronary artery disease / J. P. Kress [et al.] // *Critical care medicine*. — 2007. — Vol. 35. — № 2. — P. 365–371.

115. *Laureys, S.* Brain function in coma, vegetative state, and related disorders / S. Laureys, A. M. Owen, N. D. Schiff // *The Lancet. Neurology*. — 2004. — Vol. 3. — № 9. — P. 537–546.

116. *Lepouse, C.* Emergence delirium in adults in the post-anaesthesia care unit / C. Lepouse [et al.] // *British journal of anaesthesia*. — 2006. — Vol. 96. — № 6. — P. 747–753.

117. *Levkoff, S. E.* Delirium: the occurrence and persistence of symptoms among elderly hospitalized patients / S. E. Levkoff [et al.] // *Archives of internal medicine*. — 1992. — Vol. 152. — № 2. — P. 334–340.

118. *Lin, S. P.* Direct, longitudinal comparison of (1)H and (23)Na MRI after transient focal cerebral ischemia / S. P. Lin [et al.] // *Stroke*. — 2001. — Vol. 32. — № 4. — P. 925–932.

119. *Linstedt, U.* Does intraoperative hyperventilation improve neurological functions of older patients after general anaesthesia? / U. Linstedt [et al.] // *Anaesthetist*. — 2002. — Bd. 51. — № 6. — P. 457–462.

120. *Lonergan, E.* Antipsychotics for delirium / E. Lonergan, A. M. Britton, J. Luxenberg // *The Cochrane database of systematic reviews [electronic resource]*. — 18 apr. 2007. — URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD005594.pub2/abstract>.

121. *Lonergan, E.* Benzodiazepines for delirium / E. Lonergan, J. Luxenberg, A. A. Sastre // *The Cochrane database of systematic reviews [electronic resource]*. — 7 oct. 2009. — URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD006379.pub3/abstract>.

122. *Lundstrom, M.* A multifactorial intervention program reduces the duration of delirium, length of hospitalization, and mortality in delirious patients / M. Lundstrom [et al.] // *Journal of the American Geriatrics Society*. — 2005. — Vol. 53. — № 4. — P. 622–628.

123. *Lutz, A.* Different assessment tools for intensive care unit delirium: which score to use? / A. Lutz [et al.] // *Critical care medicine*. — 2010. — Vol. 38. — № 2. — P. 409–418.

124. *Maekawa, T.* Cerebral circulation and metabolism in patients with septic encephalopathy / T. Maekawa [et al.] // *The American journal of emergency medicine*. — 1991. — Vol. 9. — № 2. — P. 139–143.

125. *Marcantonio, E. R.* Delirium symptoms in postacute care: prevalent, persistent, and associated with poor functional recovery / E. R. Marcantonio [et al.] // *Journal of the American Geriatrics Society*. — 2003. — Vol. 51. — № 1. — P. 4–9.

126. *Marcantonio, E. R.* Reducing delirium after hip fracture: a randomized trial / E. R. Marcantonio [et al.] // *Journal of the American Geriatrics Society*. — 2001. — Vol. 49. — № 5. — P. 516–522.

127. *Marcantonio, E. R.* The relationship of postoperative delirium with psychoactive medications / E. R. Marcantonio [et al.] // Journal of the American Medical Association. — 1994. — Vol. 272. — № 19. — P. 1518–1522.

128. *Martin, J.* Evidence and consensus-based German guidelines for the management of analgesia, sedation and delirium in intensive care: short version / J. Martin [et al.] // German medical science [electronic resource]. — 2 feb. 2010. — URL: <http://www.egms.de/static/en/journals/gms/2010-8/000091.shtml>.

129. *Mason, S. E.* The impact of general and regional anesthesia on the incidence of post-operative cognitive dysfunction and post-operative delirium: a systematic review with meta-analysis / S. E. Mason, A. Noel-Storr, C. W. Ritchie // Journal of Alzheimer's disease. — 2010. — Vol. 22. — Suppl. 3. — P. 67–79.

130. *McNicoll, L.* Delirium in the intensive care unit: occurrence and clinical course in older patients / L. McNicoll [et al.] // Journal of the American Geriatrics Society. — 2003. — Vol. 51. — № 5. — P. 591–598.

131. *Meagher, D. J.* Relationship between symptoms and motoric subtype of delirium / D. J. Meagher [et al.] // The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences. — 2000. — Vol. 12. — № 1. — P. 51–56.

132. *Meltzer H. Y.* Serotonin receptors and antipsychotic drug action // Clinical Pharmacology in Psychiatry. — Berlin, 1993. — P. 70–81.

133. *Monk, T. G.* Postoperative cognitive disorders / T. G. Monk, C. C. Price // Current opinion in critical care. — 2011. — Vol. 17. — P. 376–381.

134. *Morandi, A.* Understanding international differences in terminology for delirium and other types of acute brain dysfunction in critically ill patients / A. Morandi [et al.] // Intensive care medicine. — 2008. — Vol. 34. — № 10. — P. 1907–1915.

135. *Mu, J. L.* Pharmacologic agents for the prevention and treatment of delirium in patients undergoing cardiac surgery: systematic review and metaanalysis / J. L. Mu, A. Lee, G. M. Joynt // Critical care medicine. — 2015. — Vol. 43. — № 1. — P. 194–204.

136. *Mulsant, B. H.* Serum anticholinergic activity in a community-based sample of older adults: relationship with cognitive performance / B. H. Mulsant [et al.] // Archives of general psychiatry. — 2003. — Vol. 60. — № 2. — P. 198–203.
137. *Mussi, C.* Importance of serum anticholinergic activity in the assessment of elderly patients with delirium / C. Mussi [et al.] // Journal of geriatric psychiatry and neurology. — 1999. — Vol. 12. — № 2. — P. 82–86.
138. *Oldenbeuving, A. W.* A pilot study of rivastigmine in the treatment of delirium after stroke: a safe alternative / A. W. Oldenbeuving [et al.] // BMC neurology [electronic resource]. — 2008 — Vol. 8 — P. 34. — URL: <http://www.biomedcentral.com/1471-2377/8/34>.
139. *Orlikowski, D.* The brain in sepsis / D. Orlikowski, T. Sharshar, D. Annane // Advances in Sepsis. — 2003. — Vol. 3. — № 1. — P. 8–14.
140. *Otter, H.* Validity and reliability of the DDS for severity of delirium in the ICU / H. Otter [et al.] // Neurocritical Care. — 2005. — Vol. 2. — № 2. — P. 150–158.
141. *Ouimet, S.* Subsyndromal delirium in the ICU: evidence for a disease spectrum / S. Ouimet [et al.] // Intensive care medicine. — 2007. — Vol. 33. — № 6. — P. 1007–1013.
142. *Overshott, R.* Rivastigmine in the treatment of delirium in older people: a pilot study / R. Overshott [et al.] // International psychogeriatrics. — 2010. — Vol. 22. — № 5. — P. 812–818.
143. *Page, V.* Delirium in critical care / V. Page, E. W. Ely. — Cambridge : Cambridge University Press, 2011. — 236 p.
144. *Pandharipande, P.* Lorazepam is an independent risk factor for transitioning to delirium in intensive care unit patients / P. Pandharipande [et al.] // Anesthesiology. — 2006. — Vol. 104. — № 1. — P. 21–26.
145. *Pandharipande, P.* Motoric subtypes of delirium in mechanically ventilated surgical and trauma intensive care unit patients / P. Pandharipande [et al.] // Intensive care medicine. — 2007. — Vol. 33. — № 10. — P. 1726–1731.

146. *Parker, J. L.* Cerebral hemodynamics, vascular reactivity, and metabolism during canine endotoxin shock / J. L. Parker, T. E. Emerson Jr // *Circulatory shock*. — 1977. — Vol. 4. — № 1. — P. 41–53.

147. *Patel, R. P.* Delirium and Sedation in the Intensive Care Unit (ICU): survey of behaviors and attitudes of 1,384 healthcare professionals / R. P. Patel [et al.] // *Critical care medicine*. — 2009. — Vol. 37. — № 3. — P. 825–832.

148. *Peterson, J. F.* Delirium and its motoric subtypes: a study of 614 critically ill patients / J. F. Peterson [et al.] // *Journal of the American Geriatrics Society*. — 2006. — Vol. 54. — № 3. P. 479–484.

149. *Plaschke, K.* Comparison of the Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU) with the Intensive Care Delirium Screening Checklist (ICDSC) for delirium in critical care patients gives high agreement rate(s) / K. Plaschke [et al.] // *Intensive care medicine*. — 2008. — Vol. 34. — № 3. — P. 431–436.

150. Practice guideline for the treatment of patients with delirium. American Psychiatric Association // *The American journal of psychiatry*. — 1999. — Vol. 156. — № 5. — Suppl. — P. 1–20.

151. *Pun, B. T.* The importance of diagnosing and managing ICU delirium / B. T. Pun, E. W. Ely // *Chest*. — 2007. — Vol. 132. — № 2. — P. 624–636.

152. *Raabe, A.* Correlation of computed tomography findings and serum brain damage markers following severe head injury / A. Raabe [et al.] // *Acta neurochirurgica (Wien)*. — 1998. — Vol. 140. — № 8. — P. 787–791.

153. *Raabe, A.* Serum S-100B protein in severe head injury / A. Raabe [et al.] // *Neurosurgery*. — 1999. — Vol. 45. — № 3. — P. 477–483.

154. *Radtke, F. M.* A comparison of three scores to screen for delirium on the surgical ward / F. M. Radtke [et al.] // *World journal of surgery*. — 2010. — Vol. 34. — № 4. — P. 487–494.

155. *Radtke, F. M.* Comparison of three scores to screen for delirium in the recovery room / F. M. Radtke [et al.] // *British journal of anaesthesia*. — 2008. — Vol. 101. — № 3. — P. 338–343.

156. *Radtke, F. M.* Risk factors for inadequate emergence after anesthesia: emergence delirium and hypoactive emergence / F. M. Radtke [et al.] // *Minerva anesthesiologica*. — 2010. — Vol. 76. — № 6. — P. 394–403.

157. *Reade, M. C.* Dexmedetomidine vs haloperidol in delirious, agitated, intubated patients: a randomised open-label trial / M. C. Reade [et al.] // *Critical care (London, England)*. — 2009. — Vol. 13. — № 3. — P. 75.

158. *Riker, R. R.* Dexmedetomidine vs midazolam for sedation of critically ill patients: a randomized trial / R. R. Riker [et al.] // *Journal of the American Medical Association*. — 2009. — Vol. 301. — № 5. — P. 489–499.

159. *Riker, R. R.* Prospective evaluation of the Sedation-Agitation Scale for adult critically ill patients / R. R. Riker, J. T. Picard, G. L. Fraser // *Critical care medicine*. — 1999. — Vol. 27. — № 7. — P. 1325–1329.

160. *Rudinsky, B. F.* Group B streptococcal sepsis impairs cerebral vascular reactivity to acute hypercarbia in piglets / B. F. Rudinsky [et al.] // *Pediatric research*. — 1996. — Vol. 39. — № 5. — P. 55–63.

161. *Sanders, R. D.* Anticipating and managing postoperative delirium and cognitive decline in adults / R. D. Sanders [et al.] // *British medical journal*. — 2011. — Vol. 343. — P. 331–343.

162. *Sauder, P.* Sedation and analgesia in intensive care / P. Sauder [et al.] // *Annales Françaises d'Anesthésie Et de Réanimation*. — 2008. — Vol. 27. — P. 541–551.

163. *Sauder, P.* The evidence and consensus-based UK delirium guideline is one of the most important cornerstones for prevention, detection and treatment delirium. Sedation and analgesia in intensive care / P. Sauder [et al.] // *Annales Françaises d'Anesthésie Et de Réanimation*. — 2008. — Vol. 27. — P. 541–551.

164. *Scholz, J.* Alpha2-adrenoceptor agonists in anaesthesia: a new paradigm / J. Scholz, P. H. Tonner // *Current opinion in anaesthesiology*. — 2000. — Vol. 13. — № 4. — P. 437–442.

165. *Schweickert, W. D.* Daily interruption of sedative infusions and complications of critical illness in mechanically ventilated patients / W. D. Schweickert [et al.] // *Critical care medicine*. — 2004. — Vol. 32. — № 6. — P. 1272–1276.

166. *Sessler, C. N.* The Richmond Agitation-Sedation Scale: validity and reliability in adult intensive care unit patients / C. N. Sessler [et al.] // *American journal of respiratory and critical care medicine*. — 2002. — Vol. 166. — № 10. — P. 1338–1344.

167. *Sharma, N. D.* Torsades de Pointes associated with intravenous haloperidol in critically ill patients / N. D. Sharma [et al.] // *The American journal of cardiology*. — 1998. — Vol. 81. — № 2. — P. 238–240.

168. *Sharma, P. T.* Recovery room delirium predicts postoperative delirium after hip-fracture repair / P. T. Sharma [et al.] // *Anesthesia and analgesia*. — 2005. — Vol. 101. — № 4. — P. 1215–1220.

169. *Sharshar, T.* Apoptosis of neurons in cardiovascular autonomic centres triggered by inducible nitric oxide synthase after death from septic shock / T. Sharshar [et al.] // *Lancet*. — 2003. — Vol. 362. — № 9398. — P. 1799–1805.

170. *Sharshar, T.* Multifocal necrotizing leukoencephalopathy in septic shock / T. Sharshar [et al.] // *Critical care medicine*. — 2002. — Vol. 30. — № 10. — P. 2371–2375.

171. *Sharshar, T.* The neuropathology of septic shock / T. Sharshar [et al.] // *Brain pathology*. — 2004. — Vol. 14. — № 1. — P. 21–33.

172. *Shehabi, Y.* Delirium duration and mortality in lightly sedated, mechanically ventilated intensive care patients / Y. Shehabi [et al.] // *Critical care medicine*. — 2010. — Vol. 38. — № 12. — P. 2311–2318.

173. *Siddiqi, N.* Interventions for preventing delirium in hospitalised patients / N. Siddiqi [et al.] // *The Cochrane database of systematic reviews [electronic resource]*. — 18 apr. 2007. — URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD005563.pub2/full>.

174. *Skrobik, Y.* Protocolized intensive care unit management of analgesia, sedation, and delirium improves analgesia and subsyndromal delirium rates / Y. Skrobik [et al.] // *Anesthesia and analgesia*. — 2010. — Vol. 111. — № 2. — P. 451–463.

175. *Sommer, B. R.* Is dopamine administration possibly a risk factor for delirium? / B. R. Sommer, L. C. Wise, H. C. Kraemer // *Critical care medicine*. — 2002. — Vol. 30. — № 7. — P. 1508–1511.

176. *Spies, C.* Alcohol withdrawal in the surgical patient: prevention and treatment / C. Spies, H. Rommelspacher // *Anesthesia and analgesia*. — 1999. — Vol. 88. — № 4. — P. 946–954.

177. *Spies, C.* Prophylaxis of alcohol withdrawal syndrome in alcohol-dependent patients admitted to the intensive care unit after tumour resection / C. Spies [et al.] // *British journal of anaesthesia*. — 1995. — Vol. 75. — № 6. — P. 734–739.

178. *Spiller, J. A.* Hypoactive delirium: assessing the extent of the problem for inpatient specialist palliative care / J. A. Spiller, J. C. Keen // *Palliative medicine*. — 2006. — Vol. 20. — № 1. — P. 17–23.

179. *Spronk, P. E.* NVIC Richtlijn op de Intensive Care / P. E. Spronk [et al.] // *NVIC De Nederlandse Vereniging voor Intensive Care* [electronic resource]. — URL: https://nvic.nl/sites/default/files/Richtlijnen%20aanmaken/NVIC-richtlijn-delirium-14-5-2010_0.pdf.

180. *Spronk, P. E.* Occurrence of delirium is severely underestimated in the ICU during daily care / P. E. Spronk [et al.] // *Intensive care medicine*. — 2009. — Vol. 35. — № 7. — P. 1276–1280.

181. *Stühmeier, K. D.* Small, oral dose of clonidine reduces the incidence of intraoperative myocardial ischemia in patients having vascular surgery / K. D. Stühmeier [et al.] // *Anesthesiology*. — 1996. — Vol. 85. — № 4. — P. 706–712.

182. *Svenmarker, S.* Is there an association between release of protein S100B during cardiopulmonary bypass and memory disturbances? / S. Svenmarker [et al.] // *Scandinavian cardiovascular journal*. — 2002. — Vol. 36. — № 2. — P. 117–122.

183. *The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders: Clinical Descriptions and Diagnostic Guidelines*. — Geneva : World Health Organization, 1992.

184. *Tonner P. H.* Alpha 2-adrenoceptor agonists in anaesthesia // *Euroanaesthesia : refresher course lectures*. — Glasgow, 2003. — P. 43–49.

185. *Tonner, P. H.* Inhibition of nitric oxide metabolism enhances the hypnotic anesthetic action of the alpha2-adrenoceptor agonist dexmedetomidine in vivo / P. H. Tonner [et al.] // *Journal of Neurosurgical Anesthesiology*. — 1999. — Vol. 11. — № 1. — P. 37–41.

186. *Triltsch, A. E.* Bispectral index-guided sedation with dexmedetomidine in intensive care: a prospective, randomized, double blind, placebo-controlled phase II study / A. E. Triltsch [et al.] // *Critical care medicine*. — 2002. — Vol. 30. — № 5. — P. 1007–1014.

187. *Tune, L.* Association of postoperative delirium with raised serum levels of anticholinergic drugs / L. Tune [et al.] // *Lancet*. — 1981. — Vol. 2. — № 8248. — P. 651–653.

188. *Tune, L.* Serum levels of anticholinergic drugs in treatment of acute extrapyramidal side effects / L. Tune, J. T. Coyle // *Archives of general psychiatry*. — 1980. — Vol. 37. — № 3. — P. 293–297.

189. *van Eijk, M. M.* Effect of rivastigmine as an adjunct to usual care with haloperidol on duration of delirium and mortality in critically ill patients: a multicentre, double-blind, placebo-controlled randomised trial / M. M. van Eijk [et al.] // *Lancet*. — 2010. — Vol. 376. — № 9755. — P. 1829–1837.

190. *van Eijk, M. M.* The Janus face of glial-derived S100B: beneficial and detrimental functions in the brain / M. M. van Eijk, Wainwright M. S. // *Restorative neurology and neuroscience*. — 2003. — Vol. 21. — № 3–4. — P. 97–108.

191. *van Gool, W. A.* Systemic infection and delirium: when cytokines and acetylcholine collide / W. A. van Gool, D. van de Beek, P. Eikelenboom // *Lancet*. — 2010. — Vol. 375. — № 9716. — P. 773–775.

192. *Weinhouse, G. L.* Sedation and sleep disturbances in the ICU / G. L. Weinhouse, P. L. Watson // *Critical care clinics*. — 2009. — Vol. 25. — № 3. — P. 539–549.

193. *Whitchel, H. J.* Psychotropic drugs, cardiac arrhythmia, and sudden death / H. J. Whitchel, J. C. Hancox, D. J. Nutt // *Journal of clinical psychopharmacology*. 2003. — Vol. 23. — № 1. — P. 58–77.

194. *Wijdicks, E. F.* The role of hypotension in septic encephalopathy following surgical procedures / E. F. Wijdicks, M. Stevens // *Archives of neurology*. — 1992. — Vol. 49. — № 6. — P. 653–656.

195. *Yokota, H.* Regional cerebral blood flow in delirium patients / H. Yokota [et al.] // *Psychiatry and clinical neurosciences*. — 2003. — Vol. 57. — № 3. — P. 337–339.

196. *Young, J.* Delirium in older people / J. Young, S. K. Inouye // *British medical journal*. — 2007. — Vol. 334. — № 7598. — P. 842–846.

197. *Young, J.* Diagnosis, prevention, and management of delirium: summary of NICE guidance / J. Young [et al.] // *British medical journal*. — 2010. — Vol. 341. — P. 3704.

198. *Yu, D.* Emergence agitation in adults: risk factors in 2,000 patients / D. Yu [et al.] // *Canadian journal of anaesthesia*. — 2010. — Vol. 57. — № 9. — P. 843–848.