Psychomotor Agitation in Critically Ill Patients and the Role of Sedation: A Review of Literature

M. Fedarau¹, F. Compolo¹, P. J. Papadakos²

¹ Department of Anesthesiology, University of Rochester, Rochester, New York USA

² Departments of Anesthesiology, Surgery and Neurosurgery University of Rochester, Rochester, New York USA

Психомоторное возбуждение и делирий у больных в критических состояниях и роль седации

М. Федарау¹, Ф. Комполо¹, П. Пападокос²

¹ Отделение анестезиологии, Университет Рочестер, США

² Отделение анестезиологии, хирургии и нейрохирургии, Университет Рочестер, США

Critically ill patients often receive analgesia and sedation to keep them comfortable and to prevent agitation and delirium, which are serious, common and yet frequently underdiagnosed forms of brain dysfunction in intensive care environment with unclear but often unfavorable contribution to patient outcomes. Apart from delirium assessment and screening the most important aspect of ICU management is understanding the drugs given to patients and their specific advantages and disadvantages. It is crucial for clinicians and units to develop guidelines and protocols for the administration of sedatives depending on the type of patient population. Newer drugs, such as dexmedetomidine and remifentanyl, should be introduced and extensively studied. The immunomodulating effects of sedation also must be explored, as these properties may greatly affect outcome. With an increased understanding of sedative drugs will come an improved ability to use multiple drugs at specific times during the course of hospital treatment. **Key words:** delirium, sedation, analgesia.

Делирий и возбуждение являются распространенными, серьезными и часто недостаточно распознанными и диагностированными состояниями у больных в отделениях реаниматологии, и, потенциально, могут оказывать неблагоприятное влияние на результаты лечения. Как правило, для предотвращения этих состояний, больные в отделениях реаниматологии находятся под влиянием седативных препаратов и анальгетиков. Помимо диагностики делириозных состояний, одним из наиболее важных аспектов лечения в отделениях реаниматологии является четкое понимание механизмов действия отдельных препаратов, а также условий их применения с учетом преимуществ, недостатков и побочных эффектов. Мы считаем критически важным для врачей-клиницистов и руководства отделений реаниматологии разработку протоколов, регламентирующих назначение седативных препаратов, которые зависели бы от специфики и направленности каждого отделения и учреждения здравоохранения. Усилия должны быть также направлены на внедрение в практику новейших препаратов, таких как дексметомидин и ремифентанил. Ранее не принимавшиеся во внимание иммуномодулирующие свойства седативных веществ могут оказывать значительное влияние на результаты лечения и заслуживают тщательного изучения. Параллельно с улучшением нашего понимания того, как действуют те или иные препараты, будут расширяться и наши возможности по их использованию в зависимости от специфики заболевания и условий лечения. **Ключевые слова:** делирий, седация, анальгезия.

Существующая проблема психомоторных расстройств, таких как возбуждение, тревога и делирий, многие годы привлекает внимание врачей и сестер отделений реаниматологии, а также руководства больниц. Эти состояния могут напрямую влиять на оказание медицинской помощи больным, увеличивать их метаболические потребности и в конечном счете увеличивать заболеваемость и летальность. Данные состояния также связаны с увеличением продолжительности и стоимости нахождения больных в отделениях реаниматологии. В настоящее время дыхательная недостаточность является наиболее частой причиной поступления больных в отделение реаниматологии и сопровождается высокой летальностью. Однако только 16% больных, которым проводится искусственная вентиляция легких, умирают непосредственно от дыхательной недостаточности [1–3]. Среди внелегочных факторов, влияющих на летальность боль-

ных в критическом состоянии, возбуждение и делирий остаются недооцененными и плохо изученными. В связи с этим необходима разработка и применение рекомендаций с системным и организационным подходом, направленных на профилактику и лечение данных нарушений.

В течение последнего десятилетия были приняты рекомендации и протоколы, посвященные проведению седации в отделении реаниматологии и направленные на поддержание оптимального уровня комфорта и безопасности больных в критическом состоянии [4, 5]. Седация и обезболивание рассматриваются как жизненно важные мероприятия в течение всего периода госпитализации. Это приводит к увеличению усилий медицинского персонала, направленных на седацию и анальгезию у этой категории больных. В последнее время клиницисты столкнулись со значительной нехваткой седативных препаратов, что повлияло на локальные протоколы отделений реаниматологии по всему миру. Наше растущее понимание важности изменений ментального статуса у больных в критическом состоянии и их влиянии на исход в свою очередь повлияло на тактику седации в отделениях реаниматологии. Это привело к изменению оценки и методов лечения больных.

Адрес для корреспонденции (Correspondence to):

Papadakos P. J.
E-mail: Peter_Papadakos@URMC.Rochester.edu

Перевод данного обзора литературы публикуется с разрешения авторов

Большое количество современных седативных препаратов и анальгетиков предоставило возможность врачам подбирать специфические препараты, позволяющие больным чувствовать себя комфортно в течение всего периода нахождения в отделении реаниматологии. Широкий выбор препаратов привел к снижению длительности госпитализации, и позволил больным участвовать в снижении дозы препаратов, а также получать физио- и трудотерапию.

Этиология нарушений сознания в отделении реаниматологии

Возбуждение и тревога могут возникать у больных любого возраста, находящихся в отделении реаниматологии. Эти нарушения встречаются как минимум один раз у 71% пациентов терапевтического и хирургического профиля, поступающих в отделение реаниматологии [6]. Частота возникновения делирия от 30 до 50% и возрастает до 80% у интубированных больных [7–10]. Возбуждение — это психомоторное нарушение, характеризующееся заметным усилением моторной и физиологической активности у больных. С другой стороны, делирий определяется как острое изменение ментального статуса, которое часто происходит в течение часов и дней. Одним из отличительных признаков делирия является нарушение сознания и флюктуации когнитивных способностей (память, речь и организация) [11]. Несмотря на то что возбуждение, тревогу и делирий можно рассматривать как различные типы мозговых нарушений, в условиях отделения реаниматологии они, скорее всего, отражают только различную степень поражения головного мозга и имеют сходную причину.

Неадекватная аналгезия является фактором развития возбуждения у больных в критическом состоянии, что наиболее часто имеет место в послеоперационном периоде. Недостаточное обезболивание часто является результатом назначения субоптимальных доз опиоидных анальгетиков из-за боязни угнетения дыхания и развития зависимости. В норме при непродолжительном применении и подборе адекватных доз опиоидов развитие этих побочных эффектов маловероятно.

Гипоксемия может приводить к возбуждению и делирию. Мониторинг оксигенации важен для всех больных в отделении реаниматологии. Парциальное напряжение кислорода 60 mm Hg и ниже (или сатурация ниже 90%) может приводить к возбуждению вследствие гипоксемии. Гипотензия также может приводить к нарушениям сознания в связи с гипоперфузией головного мозга. Часто встречающиеся нарушения метаболизма, такие как гипергликемия и в особенности гипогликемия, могут способствовать развитию возбуждения и делирия. Уремия и повышенный уровень тяжелых металлов (например, свинца, ртути) также являются причиной психомоторных нарушений. Сепсис является распространенной причиной этих нарушений и должен быть немедленно исключен.

У пострадавших с закрытой черепно-мозговой травмой может возникать как умеренное, так и сильное возбуждение. У больных без травматических повреждений головы, включая тех, у которых развилось субарахноидальное кровоизлияние, также может развиваться возбуждение. Ишемический инсульт может вызывать возбуждение. Наличие у больного новообразований головного мозга, эпилепсии, инфекционного процесса (например, менингита) или воздушной эмболии связано с устойчивым и выраженным возбуждением и делирием.

Одной из распространенных проблем для врачей отделения реаниматологии является абстинентный синдром у больных с зависимостью от алкоголя или других веществ: кокаин, опиоидные препараты, никотин, седативные препараты — бензодиазепины и пропофол (так называемая «парадоксальная реакция»). Все эти вещества приводят к повреждению мозга и являются независимыми факторами для развития возбуждения и делирия [12]. Длительная седация сама по себе связана с увеличением частоты развития делирия и д-

тельных когнитивных нарушений. Одновременное назначение нескольких лекарственных препаратов, лекарственные реакции, взаимодействия увеличивают частоту развития возбуждения и делирия у больных в отделении реаниматологии. Необходимо учитывать нежелательные лекарственные взаимодействия при назначении большого количества лекарственных препаратов для лечения боли, возбуждения, инфекций и аритмий, особенно при их антихолинергической активности (краткий лист медицинских препаратов, связанных с возбуждением, представлен в табл. 1). Даже после отмены седативных препаратов, считающихся причиной возбуждения, необходимо несколько дней для получения положительного результата. Данная задержка обусловлена временем, необходимым для элиминации лекарственного препарата и его метаболитов из организма.

Выраженная десинхронизация пациента с аппаратом искусственной вентиляции легких (ИВЛ) является другой частой причиной возбуждения больных в отделении реаниматологии. Десинхронизация часто является результатом плохо подобранных настроек аппарата ИВЛ, которые приводят к задержке ответа аппарата на попытку спонтанного дыхания больного. Данная проблема становится менее распространенной благодаря наличию современных, оснащенных компьютерами аппаратов ИВЛ и

Таблица 1
Лекарственные препараты, вызывающие возбуждение у больных в отделении реаниматологии

Антибиотики
Ацикловир
Амфотерицин В
Цефалоспорины
Ципрофлоксацин
Имипенем-циластатин
Кетоконазол
Метронидазол
Пенициллин
Рифампицин
Триметоприм-сульфаметоксазол
Антиконвульсанты
Фенобарбитал
Фенитоин
Препараты, влияющие на сердечно-сосудистую систему
Каптоприл
Клонидин
Дигоксин
Допамин
Лабетолол
Лидокаин
Нифедипин
Нитропруссид
Прокаинамид
Пропранолол
Хинидина сульфат
Кортикостероиды
Дексаметазон
Метипреднизолон
Опиоидные анальгетики
Кодеин
Мепердин
Морфина сульфат
Другие препараты
Антихолинергические препараты
Бензодиазепины
Гидроксицин
Кетамин
Метоклопрамид
Нестероидные противовоспалительные средства
Теofilлин

Таблица 2

Компоненты и критерии шкалы Confusion Assessment Method (CAM)

Симптомы	Да	Нет
1. Острое начало и флюктуирующее течение Обычно выясняются при общении с родственниками или медицинской сестрой и подтверждается положительными ответами на следующие вопросы: а) есть ли острые изменения в поведении по сравнению с его базовым уровнем; б) менялось ли патологическое поведение больного в течение дня	—	—
2. Невнимательность Определяется положительными ответами на следующие вопросы: а) имел ли больной трудности с фокусированием внимания; б) легко ли больной отвлекался; в) сложно ли больному было следить за тем, что ему говорят?	—	—
3. Дезорганизованное мышление Подтверждается положительными ответами на следующие вопросы: а) были ли мысли больного бессвязными (хаотичный, неподходящий, неясный или нелогичный поток идей); б) переходил ли больной с одной темы на другую непредсказуемо	—	—
4. Нарушенный уровень сознания Диагностируется при отсутствии ясного сознания Как вы определяете уровень сознания больного: (а) ясное-нормальное; (б) бессонница — тревожность; (в) вялый — сонный, легко разбудить; (г) сопор — трудно разбудить или кома — невозможно разбудить	—	—

Примечание. Для постановки диагноза делирия необходимо наличие первого, второго + третьего или четвертого симптомов.

использования графического отображения дыхания при настройке вентиляции. Нахождение интубационной трубки в трахее в течение короткого или длительного периода может приводить к возбуждению. Интубированные больные в состоянии возбуждения могут испытывать дискомфорт в связи с их неспособностью общаться с медицинским персоналом и семьей, что может приводить к развитию длительного возбуждения и последующему делирию. Само нахождение в отделении реаниматологии с наличием высокотехнологичного оборудования, света, шума и постоянных раздражителей может способствовать развитию ментальных нарушений.

Дифференцирование причин психомоторных нарушений начинается с изучения анамнеза заболевания, механизма поражения, лабораторных данных, лечения, лекарственного анамнеза и истории хронических заболеваний (например, хронических заболеваний печени и почек). Только после этой короткой оценки состояния больного возможно правильное лечение возбуждения и делирия.

Определение и шкалы делирия

Постановка диагноза делирия может быть затруднительной. Часто больным с делирием ошибочно устанавливают другие психические заболевания (например, деменция, депрессия, психоз). Тот факт, что не все симптомы и признаки делирия могут присутствовать одновременно, может приводить к затруднению в постановке диагноза и последующей задержке начала лечения. Таким образом, проведение ежедневного скрининга делирия в отделениях реаниматологии является важным этапом для улучшения качества и исходов оказания медицинской помощи. «Золотым стандартом» для диагностики делирия остается сбор истории заболевания и осмотр согласно Руководству по диагностике и статистике психических расстройств (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders — DSM-IV) [11]. Однако эти диагностические критерии требуют взаимодействия со стороны пациента, что часто невыполнимо в условиях отделения реаниматологии и может применяться исключительно врачами-психиатрами.

Метод оценки спутанности сознания (Confusion Assessment Method-CAM) был разработан Inoue более 10 лет назад и модифицирован Ely и коллегами как CAM-ICU (метод оценки спутанности сознания в условиях отделения реаниматологии) для оценки пациентов с отсутствием речи, но при этом способных к пробуждению и взаимодействию [13]. CAM-ICU состоит из 4-х пунктов, включающих важные симптомы. Для постановки диагноза требуется наличие 3-х симптомов

(табл. 2). Эта шкала проста в применении и показала высокий уровень надежности, чувствительности, специфичности.

Другие важные и принятые шкалы для скрининга делирия, такие как скрининг для делирия в условиях отделения реаниматологии (Intensive Care Screening Checklist — ICDSC), Шкала оценки делирия для медсестер (Nursing delirium Screening Scale — Nu-DESC) и шкалы выявления делирия (The Delirium Detection Score — DDS) также эффективны в оценке больных в критическом состоянии [14] (табл. 3 и 4).

Оценка возбуждения и шкалы седации

У больных отделения реаниматологии со сложными патологическими процессами часто возникают быстрые изменения параметров гемодинамики. Таким образом, необходимость в лечении возбуждения меняется в течение времени. У постели больного клиницистам часто приходится менять цель терапии, таким образом, уровень седации больных в отделении реаниматологии должен оцениваться в реальном времени. Инструменты и шкалы для мониторинга возбуждения в отделениях реаниматологии должны быть просты в использовании. Они также должны четко описывать изменения в уровнях седации, позволяя дозировать медикаментозные и немедикаментозные воздействия, в зависимости от состояния больных.

Одной из самых важных задач любого отделения реаниматологии является разработка протоколов и рекомендаций для применения обезболивающих и седативных препаратов. Несколько исследований показали, что при использовании протокола седации сокращается длительность проведения ИВЛ и срок пребывания больных в отделении реаниматологии и больнице [15]. Другой простой подход для оптимизации исхода у больных, получающих лечение в связи с возбуждением, включает ежедневную оценку ментального состояния и прерывание инфузии седативных препаратов [16, 17].

В литературе описано большое количество шкал и инструментов для оценки возбуждения и седации у больных в отделении реаниматологии. Многие из них оценивают уровень сознания с описанием реакции больного на определенное воздействие. Например, при возрастании концентрации лекарства состояние больного изменяется. Не существует шкал, являющихся «золотым стандартом», и большинство отделений реаниматологии используют модификации шкал. Разработка адаптированных для отделения шкал, протоколов и рекомендаций очень важна для их продвижения и одобрения всеми участниками лечебного процесса.

Наиболее часто используемая шкала седации — Шкала оценки степени седации Ramsay (Ramsay Sedation Scale) [18],

Таблица 3

Компоненты и критерии. Шкала оценки делирия для медсестер (Nursing delirium Screening Scale- Nu-DESC).
Модифицированная Gaudreau et al. Делирий диагностируется при сумме баллов > 2.
Отсутствие делирия при сумме баллов < 2.

Симптомы	Балл (0–3)
1. Дезориентация Вербальные или поведенческие проявления нарушения ориентации во времени или неадекватное восприятие окружающей среды.	—
2. Неадекватное поведение Неадекватное поведение в отношении места и/или человека. Например, выдергивание дренажей или повязок, попытки вставания с кровати, когда они противопоказаны.	—
3. Неадекватное общение Неадекватное общение в отношении места и/или человека. Например, бессвязность, необщительность, бессмысленная/непонятная речь и т.д.	—
4. Иллюзии/или галлюцинации Больной видит или слышит то, чего нет на самом деле, искаженные визуальные объекты.	—
5. Психомоторное торможение Замедленная реакция, небольшое количество или отсутствие спонтанных действий/слов. Например, при прикосновении к больному реакция замедленная или больной не просыпается	—

Таблица 4

Компоненты и критерии шкалы выявления делирия (The Delirium Detection Score – DDS).
Модифицированная Otter et al. Для постановки делирия необходима сумма баллов > 8.

Симптомы	Баллы
1. Ориентация	
• Ориентирован во времени, месте, личности, способен к концентрации	0
• Неуверенно ориентируется во времени и/или месте, неспособность к концентрации	1
• Не ориентирован во времени и/или месте	4
• Не ориентирован во времени, месте, личности	7
2. Галлюцинации	
• Нет	0
• Иногда небольшие галлюцинации	1
• Постоянные галлюцинации от небольшой до средней выраженности	4
• Постоянные ярко выраженные галлюцинации	7
3. Возбуждение	
• Нормальная активность	0
• Небольшое увеличение активности	1
• Умеренное возбуждение	4
• Выраженное возбуждение	7
4. Тревога	
• Отсутствие тревоги в покое	0
• Слегка тревожный	1
• Иногда умеренная тревожность	4
• Острые панические атаки	7
2. Пароксизмальное потение	
• нет потения	0
• почти не определяется, только ладони	1
• капли пота на лбу	4
• выраженное потоотделение	7

которая определяет шесть уровней седации: от сильного возбуждения до глубокой комы (табл. 5). Несмотря на частое использование этой шкалы, она имеет некоторые недостатки при применении у больных с комплексным заболеванием. Например, кажущийся спящим больной с вялым ответом на легкое постукивание по переносице (Ramsay 5) может оставаться беспокойным и возбужденным (Ramsay 1). Шкала Ramsay проста, но, несмотря на это, широко используется по всему миру.

Шкала седации/возбуждения по Riker (Riker Sedation-Agitation Scale – SAS) была первой шкалой, разработанной и апробированной в отделениях реаниматологии (табл. 6). SAS определяет семь симметричных уровней: от опасного возбуждения до глубокой седации. Эта шкала дает описание поведения пациентов, что может помочь клиницистам в дифференциации между уровнями седации [19].

Шкала оценки двигательной активности (Motor Activity Assessment Scale – MAAS), которая сходна по струк-

туре с SAS, использует поведение пациентов для описания различных уровней возбуждения [20]. MAAS определяет семь уровней двигательной активности: от состояния, при котором больные не реагируют на раздражители, до опасного возбуждения (табл. 7)

Существует мнение, что компьютерное мониторирование функций головного мозга в реальном времени может исключить вариативность при оценке больных с возбуждением. Одним из таких популярных мониторов в условиях операционной является Биспектральный индекс (BIS, Covidien). Этот монитор особенно полезен для глубоко седатированных пациентов с нейромышечной блокадой. BIS монитор предоставляет дискретные значения: 100 (полностью в сознании), менее 60 (глубокая седация), 40 и менее (глубокое гипнотическое состояние или барбитуровая кома), регистрируя несколько энцефалографических компонентов [21]. Хотя эта методика показала свою эффективность в условиях операционной, до сих пор не

Таблица 5

Шкала оценки степени седации Ramsay (Ramsay Sedation Scale) (см. 18)

Уровень	Ответ
1	Можно разбудить, тревожность, возбудимость и/или беспокойство
2	Можно разбудить, сотрудничество, не сопротивляется аппарату ИВЛ, ориентированность и спокойствие
3	Можно разбудить, реакция только на команды
4	Больной спит; выраженный ответ на легкое поколачивание по переносице или громкий звуковой стимул
5	Больной спит; вялый ответ на легкое поколачивание по переносице или громкий звуковой стимул, но присутствие реакции на болевой стимул
6	Больной спит; отсутствие ответа на легкое поколачивание по переносице или громкий звуковой стимул

Таблица 6

Шкала седации/возбуждения по Riker (Riker Sedation-Agitation Scale — SAS)

Баллы	Диагноз	Описание
7	Опасно возбужден	Тянет за эндотрахеальную трубку; пытается вытащить катетеры; попытки слезть с кровати, ударяет медицинский персонал, ворочается в кровати
6	Очень возбужден	Не успокаивается, несмотря на просьбы; требует ограничения физической активности; кусает эндотрахеальную трубку
5	Возбуждение	Беспокоен или умеренно возбужден; попытки встать; успокаивается в ответ на вербальные инструкции
4	Спокоен и взаимодействует	Спокоен, легко разбудить, выполняет команды
3	Седатирован	Сложно разбудить; пробуждается в ответ на вербальные стимулы или легкое потряхивание, но быстро засыпает снова; выполняет простые команды
2	Глубокая седация	Пробуждается в ответ на физические стимулы, но не взаимодействует и не выполняет команды; может присутствовать спонтанная двигательная активность
1	Невозможность разбудить	Минимальный ответ или его отсутствие на угрожающие стимулы; не общается и не выполняет команды

Таблица 7

Шкала оценки двигательной активности (Motor Activity Assessment Scale — MAAS) (см 20 и 25)

Баллы	Описание	Определение
0	Ареактивность	Отсутствует двигательная реакция на угрожающие стимулы
1	Реакция только на угрожающие стимулы	Открывает глаза или поднимает брови, или поворачивает голову в сторону раздражителя, или двигает конечностями при угрожающих стимулах
2	Реакция на прикосновение или называние имени	Открывает глаза или поднимает брови, или поворачивает голову в сторону раздражения, или движение конечностей при прикосновении, или громком произнесении имени
3	Спокоен и взаимодействует	Не требует внешнего стимула для выполнения двигательной активности; выполняет команды
4	Беспокоен, но взаимодействует	Не требует внешнего стимула для выполнения двигательной активности; разрывает простыню, одежду или раскрывается; выполняет команды
5	Возбужден	Не требует внешнего стимула для выполнения двигательной активности; попытки встать, движение конечностями вне койки; не выполняют последовательно команды
6	Крайне возбужден, не способен к взаимодействию	Не требует внешнего стимула для выполнения двигательной активности; выдергивание трубок или катетеров, агрессия по отношению к медицинскому персоналу или попытки встать с кровати, не успокаивается при просьбе

было достаточно изучено применение этого метода в условиях отделения реаниматологии. Применение этого прибора должно быть тщательно исследовано у широкого спектра больных, находящихся в различных типах отделений реаниматологии.

Обзор распространенных лекарственных препаратов, используемых для седации

Анальгетики и седативные препараты являются важной частью поддерживающей терапии у больных в отделениях реаниматологии, где они являются наиболее часто используемыми препаратами. В течение последних лет было введено в практику несколько новых титруемых препаратов, которые значительно повлияли на качество медицинской помощи. Фармакологические свойства некоторых из этих широко используемых препаратов вместе с классическими препаратами описаны в табл. 8.

Опиоидные анальгетики

Опиоиды являются главными препаратами, используемыми для анальгезии в отделении реаниматологии. Анальгезия оказывает большое влияние на седацию и другие методы лечения. Некупированная боль вызывает выраженный стресс-ответ, характеризующийся тахикардией, увеличением потребления кислорода миокардом, повышенной свертываемостью, иммуносупрессией, стойким катаболизмом [22]. Эффективная анальгезия также может снижать риск легочных осложнений у больных в послеоперационном периоде.

Опиоиды липофильны и связываются с опиоидными рецепторами в центральной нервной системе (ЦНС) и периферической нервной системе. В низкой дозировке опиоиды обеспечивают анальгезию, но не анксиолитический эффект, в то время как в более высоких дозах они действуют как седативные препараты. Все опиоиды имеют одинаковые терапевтические свойства, но отличаются по эффективности и фармакокинетике.

Таблица 8

Фармакология анальгетиков и седативных препаратов

Лекарственный препарат	Эквивалентная гетическая доза (в/в)	Время полураспада	Метаболизм	Активные метаболиты (эффекты)	Вредные эффекты	Болюсная доза*	Инфузионная доза	Стоимость 1 дня на вес 70 kg**
Анальгетики								
Ацетаминофен	NA	2 ч	Конъюгирование	NA	NA	325–650 мг <i>per os</i> каждые 4–6 часов; избегать >4 г/день	NA	NA
Кодеин	120 мг	3 ч	Деметилирование и глюкоронирование седация)	Да (анальгезия, седация)	Недостаточная эффективность, высвобождение гистамина	Не рекомендуется	Не рекомендуется	NA
Фентанил	200 мкг	1,5–6 ч	Окисление	Отсутствие метаболитов, аккумуляция фентанила	Ригидность при высоких дозах	0,35–1,5 мкг/кг в/в каждые 0,5–1 часов	0,7–10 мкг/кг/час	100 mcg/h; \$26
Гидроморфон	1,5 мг	2–3 ч	Глюкоронирование	Нет	NA	10–30 мкг/кг в/в каждые 1–2 часа 400 мг <i>per os</i> каждые 4–6 часов	7–15 мкг/кг/час	0,75 мг/час; \$5–\$11 NA
Ибупрофен	NA	1,8–2,5 ч	Окисление	Нет	Риск для кровотечений, вредный эффект на желудочно-кишечный тракт и почки		NA	
Кеторолак	NA	2,4–8,6 ч	Выведение почками	Нет	Риск кровотечения, вредный эффект на желудочно-кишечный тракт и почки	15–30 мг в/в каждые 6 часов; снизить, если возраст >65 лет или вес <50 кг; не использовать более 5 /день	Не одобрено FDA	NA
Мепиридин	75–100 мг	3–4 ч	Деметилирование и гидроксиглирование	Да (активизация нейронов, особенно при почечной недостаточности или высоких дозах)	Избегать применения с MAOIs and SSRIs	Не рекомендуется	Не рекомендуется	NA
Метогекситал	NA	4 ч (до 5 ч у молодых пациентов)	Деметилирование и окисление	NA	Сердечная и дыхательная депрессия, вознижения делирия	1% раствор (10 мг/мл)	0,2% раствор (2 мг/мл)	500 mg WAC=\$43 2,5 g WAC=\$184
Морфин	10 мг	3–7 ч	Глюкоронирование	Да (седация, особенно при почечной недостаточности)	Высвобождение гистамина	0,01–0,15 мг/кг в/в каждые 1–2 часа	0,07–0,5 мг/кг/час	5 мг/час; \$3,50–\$12
Ремифентанил	NA	3–10 мин	Эстераза плазмы	Нет	NA	NA	0,6–15 мкг/кг/час (0,1 мкг/кг/мин)	10 мкг/кг/час; \$170

Хотя опиоиды могут вводиться несколькими путями, внутривенный метод является самым распространенным в отделении реаниматологии. Очень важно консультироваться с анестезиологами при нестандартном использовании этих препаратов (например, при эпидуральном введении). При внутривенном введении в терапевтических дозах опиоидные анальгетики вызывают седацию, воздействуя на чувствительный центр, но при этом не воздействуют на память [23].

Сравнительных исследований действия опиоидов у больных в критическом состоянии выполнено не было. Выбор конкретного опиоидного анальгетика зависит от его фармакологических свойств и потенциальных побочных эффектов. Преимущество опиоидов: быстрое наступление эффекта, простота дозирования, отсутствие аккумуляции лекарственного препарата и его метаболитов, а также низкая стоимость.

Морфина сульфат — опиоидный анальгетик выбора у пациентов со стабильной гемодинамикой. Его относительно низкая растворимость в липидах может приводить к отсроченному началу действия. Морфин также индуцирует высвобождение гистамина и увеличивает вероятность гипотензии из-за развития вазодилатации. Морфин-6-глюкоронид (метаболит морфина) выводится почками и может накапливаться у больных с почечной недостаточностью. Опиатная активность этого метаболита в несколько раз выше, чем у морфина, его аккумуляция у больных с почечной недостаточностью пролонгирует наркоз.

Из всех опиоидов Фентанил вызывает наиболее быстрый и кратковременный эффект. Однако повторная доза может вызывать аккумуляцию и пролонгировать эффект. Фентанил цитрат (синтетический наркотический анальгетик) в 100 раз сильнее морфина, хорошо растворимый в жирах, быстро начинает действовать благодаря быстрому прохождению через гематоэнцефалический барьер. Фентанил не имеет активных метаболитов и не связан с высвобождением гистамина и вазодилатацией. Благодаря этим характеристикам, фентанил стал широко применяться в отделениях реаниматологии. Он идеально подходит для использования у больных с нестабильной гемодинамикой. В связи с непродолжительным действием для достижения непрерывного эффекта Фентанил желателен назначать продленной инфузией [24].

Ремифентанил — новый препарат, который не имеет широкого распространения в отделениях реаниматологии. Это препарат-агонист мю-опиоидных рецепторов с анальгетической активностью, сходной с фентанилом. Данный препарат имеет очень короткое время полувыведения (3–10 мин) и может использоваться у больных, требующих периодических осмотров и оценок неврологического статуса. Ремифентанил также полезен, когда планируется экстубация трахеи, и седация может повлиять на спонтанное дыхание и защитные рефлексы воздухоносных путей. В связи с коротким периодом действия для проведения анальгезии данным препаратом требуется проведение постоянной инфузии [25].

Гидроморфон обладает высокой анальгетической активностью и не имеет активных метаболитов. Он может применяться в отделениях реаниматологии, однако не нашел широкого применения у больных в критическом состоянии.

Примечание. D5W — 5% декстроза (5% dextrose in water), ингибиторы моноаминоксидазы — MAOIs (monoamine oxidase inhibitors); NA — неприменимо (not applicable); селективные ингибиторы захвата серотонина — SSRIs (selective serotonin reuptake inhibitors); средняя — оптовая цена — WAC (wholesale acquisition cost). * — могут быть необходимы более высокие дозы при проведении искусственной вентиляции легких; ** — цены указаны на 2003 год; # — строгие асептические условия.

Продолжение табл. 8						
Лекарственный препарат	Эквивалентная гетическая доза (в/в)	Время полураспада (ределения)	Метаболизм	Активные метаболиты (эффекты)	Вредные эффекты	Болосная доза*
Анальгетические-седативные						
Дексметомидин	NA	~6 мин	Глюкокортикоидное, гидроксилирование и метилирование	Нет	Гипотензия, временная гипертензия, брадикардия	Не одобрено FDA
Седативные препараты						
Диазепам	NA	30–66 мин	Печеночные микросомальные ферменты	Да	Угнетение центральной нервной системы, «паралоксальная» реакция	5 мг по требованию каждые 2–5 мин; максимальная доза 0,25 мг/кг
Лоразепам	NA	3–20 мин	Глюкокортикоидное	Нет	Угнетение дыхания	2 мг по требованию каждые 2–5 мин; максимальная доза 1 мг/кг
Мидазолам	NA	6–15 мин	Гидроксилирование	Да	Угнетение дыхания, остановка дыхания, гипотензия	25% от индукционной дозы
Пропофол	NA	2–3 мин	Глюкокортикоидное	Нет	Апноэ, гипотензия#	Увеличение на 20–50 мг при необходимости
Инфузионная доза						
Дексметомидин	NA	~6 мин	Глюкокортикоидное, гидроксилирование и метилирование	Нет	Гипотензия, временная гипертензия, брадикардия	0,2–0,7 мг/кг/мин
Диазепам	NA	30–66 мин	Печеночные микросомальные ферменты	Да	Угнетение центральной нервной системы, «паралоксальная» реакция	2 мг/кг/день
Лоразепам	NA	3–20 мин	Глюкокортикоидное	Нет	Угнетение дыхания	2–4 мг (0,044–0,05 мг/кг)
Мидазолам	NA	6–15 мин	Гидроксилирование	Да	Угнетение дыхания, остановка дыхания, гипотензия	0,02–0,10 мг/кг/час (1–7 мг/час)
Пропофол	NA	2–3 мин	Глюкокортикоидное	Нет	Апноэ, гипотензия#	100–200 мг/кг/мин
Стоимость						
Дексметомидин	NA	~6 мин	Глюкокортикоидное, гидроксилирование и метилирование	Нет	Гипотензия, временная гипертензия, брадикардия	200 мкг; \$57,20
Диазепам	NA	30–66 мин	Печеночные микросомальные ферменты	Да	Угнетение центральной нервной системы, «паралоксальная» реакция	варьирует
Лоразепам	NA	3–20 мин	Глюкокортикоидное	Нет	Угнетение дыхания	40 мг/500 мл, D5W: \$43,07
Мидазолам	NA	6–15 мин	Гидроксилирование	Да	Угнетение дыхания, остановка дыхания, гипотензия	100 мг/100 мл; \$39
Пропофол	NA	2–3 мин	Глюкокортикоидное	Нет	Апноэ, гипотензия#	100 мл бутылка: \$37,10

Меперидин не рекомендуется для повторного использования. У него имеется активный метаболит, который вызывает активацию нервной системы (чувство страха, делирий, судороги) и может взаимодействовать с антидепрессантами.

Некоторые вредные эффекты опиоидных анальгетиков часто встречаются у больных отделений реаниматологии. Самыми важными являются эффекты опиоидов на дыхание, гемодинамику, ЦНС и пищеварительную систему. Угнетение дыхания — это проблема, встречающаяся у больных со спонтанным дыханием или с частичной респираторной поддержкой. Имеются данные, что опиоиды могут увеличивать внутричерепное давление у пострадавших с черепно-мозговой травмой, хотя данные противоречивы и их клиническая значимость неизвестна [26].

Неопиодные анальгетики

Бензодиазепины являются самыми распространенными седативными лекарственными препаратами в медицине [27]. Они обладают седативным и гипнотическим, но не анальгетическим эффектом. Бензодиазепины блокируют преобразование и кодирование новой информации и потенциально неприятного опыта (антероградная амнезия), при этом не вызывая ретроградную амнезию. Они имеют опиоид-сберегающий эффект благодаря изменению предварительного болевого ответа [28]. Бензодиазепины различаются по активности, скорости наступления эффекта и количеству активных метаболитов. Второй преобладающий механизм действия бензодиазепинов на нервную систему связан с их влиянием на ГАМК (гамма-аминомасляная кислота) — рецепторы. Потенцирование ГАМК-медиаторной передачи бензодиазепинами — приводит к сонливости, анксиолитическому и противосудорожному эффектам. В то время как влияние на память связано с ГАМК-агонистической активностью в лимбической коре [5, 24].

Бензодиазепины активно метаболизируются в печени. У пациентов в критическом состоянии эффекты от этих препаратов могут быть пролонгированными из-за наличия сниженного уровня метаболизма или печеночной недостаточности. Пролонгированная и постоянная инфузия бензодиазепинов должна проводиться с осторожностью. Аккумуляция вводимого препарата и его активных метаболитов может приводить к непреднамеренной и пролонгированной седации, также, как и у пожилых пациентов. Следовательно, самое главное, чтобы бензодиазепины тщательно титровались и использовались в низких дозах, иначе больные будут находиться в сомнолентии в течение нескольких дней после прекращения инфузии препарата.

Бензодиазепины желательно титровать до определенной «конечной точки», используя серии нагрузочных болюсных доз. С началом седации у больных с нестабильной гемодинамикой может развиваться гипотензия. Непостоянные или по потребности вводимые дозы диазепам, лоразепам или мидазолам могут быть адекватными для поддержания седации благодаря их большому времени полувыведения [27, 29].

Общество критической медицины рекомендует лоразепам, вводимый внутривенно болюсно или постоянной инфузией, для седации у большинства больных [4, 5]. Лоразепам — препарат со средней продолжительностью действия и является менее липофильным, чем диазепам, и, таким образом, меньше аккумулируется. Введение лоразепам не приводит к изменению гемодинамического профиля, даже когда одновременно с ним назначаются опиоиды. У лоразепам нет активных метаболитов, и его метаболизм зависит в меньшей степени от возраста или нарушения функции печени, чем у мидазолама [30]. Однако лоразепам должен применяться с осторожностью. Проявление токсичности пропиленгликоля, выражающаяся ацидозом и почечной недостаточностью, связана с длительной инфузией этого препарата в высокой дозе [31].

Другой распространенный бензодиазепин — мидазолам, который более широко используется в операционных, чем в отделениях реаниматологии. Мидазолам является короткодействующим водорастворимым бензодиазепином, который превра-

щается в липофильный раствор в крови. Мидазолам имеет дозозависимый гипнотический, анксиолитический, амнестический и противосудорожный эффекты. Этот препарат имеет дозозависимый угнетающий эффект на дыхание, и более высокие его дозы могут приводить к гипотензии и вазодилатации. Мидазолам метаболизируется в печени до активного метаболита, который имеет менее продолжительный и выраженный эффект, чем сам препарат. Общество критической медицины рекомендует мидазолам для быстрой седации возбужденных больных [4], но без его длительного использования. При инфузии более 48–72 часов он связан с непредсказуемым пробуждением и пролонгированным временем перед экстубацией трахеи.

Парадоксальное возбуждение было отмечено при использовании бензодиазепинов у пожилых больных для неглубокой седации, что может быть связано с индуцированной амнезией и дезориентацией. Эффект этих препаратов может устраняться с помощью антагониста бензодиазепиновых рецепторов — флумазенила. Рутинное использование флумазенила после пролонгированного использования бензодиазепина не рекомендуется. Имеется риск развития синдрома отмены, увеличения потребления кислорода миокардом при введении 0,5 мг флумазенила [32]. Рекомендована начальная доза флумазенила 0,15 мг, которая связана с небольшим риском развития симптома отмены.

Пропофол имеет короткое время начала действия (от 1 до 2 минут после в/в введения), короткую продолжительность действия (10–15 минут) после прекращения инфузии [17, 33]. Это является результатом его быстрого прохождения в ЦНС и последующего перераспределения. В связи с этим пропофол для седации используется в виде постоянной инфузии. Длительная инфузия приводит к его накоплению в липидах, длительной фазе элиминации и времени полувыведения от 300 до 700 минут. Необходимо отметить, что субтерапевтическая плазменная концентрация данного препарата поддерживается после прекращения инфузии из-за быстрого клиренса. Это ограничивает клиническую значимость времени полувыведения пропофола. Хотя механизм действия пропофола остается неизвестным, представляется, что он активирует ГАМК-рецепторы в ЦНС.

Пропофол быстро и дозозависимо влияет на sensorium головного мозга, от неглубокой седации до общей анестезии, что делает его очень полезным. Он также может вызывать угнетение дыхания, уменьшение системного сосудистого сопротивления и гипотензию, особенно при введении болюсных доз. У больных с гиповолемией пропофол желателен назначать с осторожностью. Он оказывает очень интересный эффект на физиологию нервной системы, соответствующий уровню пробуждения больных. Пропофол снижает церебральный метаболизм, приводя к снижению церебрального кровотока и внутричерепного давления.

Одним из положительных эффектов использования пропофола является уменьшение времени, необходимого перевода больных на самостоятельное дыхание. В крупном испанском исследовании [34], использующем экономический подход, сравнивались пропофол и мидазолам в отношении стоимости длительной седации и отлучения от ИВЛ. Хотя эти два препарата вызвали одинаковый уровень седации, введение пропофола сопровождалось более коротким периодом отлучения от ИВЛ, приводя к снижению затрат. Из-за быстрого пробуждения после применения пропофола он рассматривается как основной лекарственный препарат для непродолжительных оперативных вмешательств, включая сердечно-сосудистую хирургию [17].

В течение года после начала использования пропофола в США в 1990 году была отмечена большая частота возникновения инфекционных процессов у получающих пропофол больных [35]. Большинство случаев было связано с контаминацией лекарства из-за несоблюдения правил асептики. С целью предотвращения контаминации в состав препарата была включена этилендиаминтетрауксусная кислота (ЭДТА) для подавления роста микроорганизмов. ЭДТА в концентрации

0,005% не оказывает эффект на физическую или химическую стабильность эмульсии пропофола. После начала добавления ЭДТА частота лихорадки и инфекционного процесса снизилась до нуля.

ЭДТА является хелатором различных ионов, включая кальций. В одном рандомизированном многоцентровом исследовании проводилось сравнение инфузии пропофола с ЭДТА и без нее [36]. ЭДТА — содержащий препарат не оказывал эффект на гомеостаз кальция и магния, функцию почек и имел седативный эффект, эквивалентный пропофолу без ЭДТА.

Пропофол не рекомендован для применения в педиатрии из-за случаев развития метаболического ацидоза с липемией, брадиаритмией и фатальной сердечной недостаточностью на фоне введения избыточных доз препарата [37]. У больных с серьезной черепно-мозговой травмой пролонгированное использование пропофола в высоких дозах может приводить к сердечной недостаточности (хотя исследование включало случаи с высоким показателем смертности) [38].

Общество Критической Медицины (SCCM) рекомендует пропофол как препарат выбора, если запланировано пробуждение и ранняя экстубация [4]. Поскольку пропофол является эмульсией, желательно контролировать уровень триглицеридов после двух дней инфузии. Общая калорийность жиров, получаемых с пропофолом, должна быть включена в нутритивную поддержку и может снижать стоимость питания.

Фоспропофол — пролекарство, которое гидролизует до производного пропофола. В свою очередь, он взаимодействует с ГАМК-А рецепторами (предполагаемый механизм седативного/гипнотического действия пропофола). Нет данных об использовании фоспропофола с целью седации у больных в отделении реаниматологии. Большинство исследований фоспропофола касаются его использования для седации при эндоскопических манипуляциях. Единственным показанием для фоспропофола является седация при анестезии у взрослых во время диагностических и терапевтических процедур. Не существует абсолютных противопоказаний для его использования [39, 40]. Начало действия фоспропофола отсрочено по сравнению с пропофолом в связи с необходимостью его превращения в активную форму. Эта задержка увеличивает риск накопления препарата, что может приводить к непреднамеренно глубокой седации [39, 40]. Самый частый побочный эффект при использовании этого препарата — парестезия и зуд. Фоспропофол относится к группе В по воздействию на беременных и неизвестно, проникает ли он через плаценту. Пропофол, однако, проходит через плаценту и проникает в грудное молоко [39, 40].

Фоспропофол на 98% связывается с белками. Он полностью метаболизируется щелочной фосфатазой до пропофола, формальдегида (который быстро превращается в муравьиную кислоту) и фосфат. Хотя накопление муравьиной кислоты является основным механизмом токсичности при употреблении метанола, не было отмечено его токсичности на фоне применения фоспропофола [41]. На настоящий момент существуют только ограниченные данные о применении данного препарата у больных печеночной и почечной недостаточностью [39, 40].

Галоперидол (нейролептик, производное бутирфенона) — препарат выбора для лечения делирия у больных в критическом состоянии. Больные, получающие галоперидол, обычно спокойнее и лучше выполняют команды [17]. Галоперидол не вызывает сильное угнетение дыхания. Этот препарат не может использоваться одиночно у интубированных пациентов. Отрицательные эффекты, связанные с галоперидолом, включают гипотензию из-за его альфа-адреноблокирующих свойств. Галоперидол иногда может вызывать экстрапирамидные нарушения (сомноленция, фиксированный взгляд, ригидность и акатизию). Его очень опасный побочный эффект, нейролептический злокачественный синдром (НЗС), связан с летальностью от 20 до 30%. НЗС развивается медленно, в течение от 24 до 72 часов, и может длиться до 10 дней после прекращения введения препарата [42]. Вероятность развития НЗС может быть выше при постоянной инфузии, которая не рекомендована.

Дексмететомидин является селективным агонистом альфа-2 адренорецепторов, обладающим симпатолитическим, седативным и анальгетическим эффектом. Его аффинитет к альфа-2-адренорецепторам в 8 раз выше, чем у клонидина. Дексмететомидин одобрен для кратковременной седации и анальгезии в отделении реаниматологии, так же как и у неинтубированных больных до или после операции и других процедур. Данный препарат имеет как седативный, так и анальгетический эффект, что делает его перспективным лекарственным препаратом.

Дексмететомидин имеет две точки приложения: пресинаптическая активация альфа-2-адренорецепторов (ингибирует высвобождение норадреналина и блокирует распространение болевого сигнала), а также он влияет на постсинаптическую активацию этих рецепторов в ЦНС. Данный препарат ингибирует симпатическую активность, приводя к снижению артериального давления и частоты сердечных сокращений. Вместе эти два эффекта могут приводить к седации, анксиолизису, симпатолизису и анальгезии [43].

Дексмететомидин имеет несколько преимуществ в качестве седативного препарата в отделении реаниматологии. Поскольку он не вызывает угнетение дыхания, можно производить экстубацию трахеи без предварительного отсоединения от аппарата ИВЛ. Данный препарат, снижая потребность в опиоидах, может ослаблять побочные эффекты наркотических анальгетиков. Другое достоинство дексмететомидина — быстрое пробуждение, что делает его очень полезным для оценки уровня сознания у пострадавших с черепно-мозговой травмой (ЧМТ) [44]. Дексмететомидин также имеет способность ослаблять симпатическую реакцию и увеличивать частоту успешных экстубаций [45].

Поскольку дексмететомидин выводится в основном печенью, его доза должна быть снижена у больных с печеночной дисфункцией. Использование дексмететомидина может усиливать нарушения в проводящей системе миокарда, т. е. данный препарат противопоказан для больных с гиповолемией, брадикардией, с низким сердечным выбросом или наличием блокад в проводящей системе сердца. Назначение дексмететомидина в течение более 24-х часов у больных в критическом состоянии доказало свою эффективность и безопасность [46].

Для данного препарата может быть использована начальная нагрузочная доза 1 мкг/кг в течение 10 мин. Однако эта доза используется редко, так она может приводить к гипотонии или гипертензии. Направленность реакции зависит от того, какие рецепторы преобладают: центральные альфа-2 рецепторы (вазодилатация), периферические альфа-2 рецепторы (вазоконстрикция). Обычная поддерживающая доза дексмететомидина от 0,2 до 0,7 мкг/кг/час с увеличением не чаще, чем каждые 30 минут. Сообщается о применении дексмететомидина в дозе до 1,4 мкг/кг/час [47]. Для больных старше 65 лет применяется нагрузочная доза 0,5 мкг/кг в течение 10 минут с поддерживающей дозой менее 0,6 мкг/кг/час. Не существует специальных рекомендаций для подбора доз у пожилых или больных с дисфункцией почек или печени [48].

Кветиапин. Пероральный атипичный антипсихотик, привлекающий внимание специалистов для лечения делирия. В нескольких исследованиях сравнивали эффективность и безопасность кветиапина с галоперидолом. В недавнем проспективном рандомизированном исследовании было показано, что кветиапин, добавленный к галоперидолу, приводил к быстрому разрешению делирия, меньшему возбуждению, большей частоте выписок домой и реабилитации. Рекомендуемая дозировка для кветиапина в этом исследовании была 50 мг дважды в день, которую увеличивали по потребности по 50 мг, до максимальной дозировки 400 мг в день [49]. Исследование 2007 года показало, что при назначении кветиапина от 25 до 100 мг/сут уменьшаются симптомы делирия в течение 24-х часов лечения. Больные хорошо переносили назначение данного препарата, экстрапирамидные нарушения отмечались редко [50].

Кветиапин является дибензодиазепиновым атипичным антипсихотиком. Как полагают, его антипсихотическая активность связана антагонистическим воздействием на дофаминовые рецепторы 2 типа (D2) и серотониновые рецепторы 2 типа

(5-HT₂). Другие рецепторы для антагонистов в ЦНС: 5HT_{1A}, дофаминовые (D₁), гистаминовые H₁, альфа-1 и альфа-2 адренорецепторы. Кветиапин не проявляет аффинитета к бензодиазепиновым или мускариновым M₁ холинергическим рецепторам. В то же время Норкветиапин (активный метаболит кветиапина) имеет сродство к M₁ рецепторам [51].

Основное показание к назначению кветиапина — лечение больных с шизофренией и острыми маниакальными или депрессивными эпизодами, связанными с биполярными нарушениями. В показаниях у этого препарата нет лечения делирия у больных в критическом состоянии. Выраженными отрицательными эффектами являются центральные (сомноленция, головная боль), сердечно-сосудистые (ортостатическая гипотензия, тахикардия), метаболические (гипергликемия) эффекты [51]. Производитель указывает на увеличение риска смерти по сравнению с плацебо у пожилых пациентов с деменцией-зависимым психозом и леченным антипсихотическими препаратами [51].

Кветиапин быстро адсорбируется. Около 80% препарата связывается с белками и метаболизируется в основном CYP3A4 (фермент печени) со временем полувыведения 6 часов. Метаболит кветиапина — N-деалкилкетиапин имеет время полувыведения от 9-и до 12-и часов. Экскретируется почками (в основном в виде его метаболитов и 1% неизмененный кветиапин). Фекальная экскреция около 20%. Стоимость 60 таблеток варьирует от \$290 до \$560, в зависимости от его дозы и формы (с быстрым или медленным высвобождением) [51].

Лечение делирия

Ведение больных с делирием в отделении реаниматологии должно основываться на медикаментозном и немедикаментозном подходе. Выявление и лечение заболеваний, лежащих в основе делирия, вместе с его профилактикой должны быть начаты незамедлительно при поступлении больного в отделение реаниматологии. Это включает профилактику депривации сна, поддержание физической активности, ориентирование больного. Неадекватный режим седации и анальгезии может обострять делирий, делая сознание пациентов более спутанным. На фоне получения седативных препаратов может происходить парадоксальное усиление возбуждения. Следовательно, в отделении реаниматологии необходимо оценивать уровень седации каждые 8 часов, а также необходимо применять системы скрининга делирия. [52]. У больных сепсисом антимикробная терапия должна проводиться незамедлительно, без задержки. Для улучшения исхода терапии делирия должна начинаться незамедлительно.

Нейролептические препараты (хлорпромазин и галоперидол) являются самыми распространенными препаратами для лечения делирия. Их эффект объясняется воздействием на церебральную функцию путем антагонистического действия на дофаминовые структуры в головном мозге. Психотические симптомы, такие как галлюцинации, бред, неструктурное мышление подавляются, заинтересованность больного окружающей средой снижается путем создания плавного эффекта и седации. Хлорпромазин не распространен в отделениях реаниматологии, поскольку он обладает сильным антихолинергическим и антиальфа-адренергическим эффектом (седация и гипотензия). Галоперидол имеет менее выраженные побочные эффекты и обычно применяется в виде внутривенных инъекций [53]. Большое время полувыведения галоперидола (18–54 часа) обуславливает необходимость нагрузочной дозы для достижения быстрого ответа. Начальная доза 2 мг, с последующим повторным введением доз (в 2 раза больших) каждые 15–20 минут [54]. Высокие дозы (более 400 мкг/день) могут использоваться, но вызывают удлинение интервала QT и высокий риск экстрапирамидных расстройств. При соответствующем контроле может быть начато регулярное введение препарата (каждые 4–6 часов) с последующим снижением в течение нескольких дней. Другой подход в лечении делирия — использование длительной инфузии галоперидола (3–25 мг/час). Необходимо проводить контроль электрокардиограммы (ЭКГ) при начале такой терапии. Альтерна-

тивно можно применять атипичные нейролептики (оланзапин и рисперидон). Кетамин редко применяется для лечения делирия. Было показано, что он эффективен в лечении делирия и постоперационных когнитивных нарушений у больных в сердечно-сосудистой хирургии [55].

Использование миорелаксантов в лечении нарушений поведения должно оставаться редким исключением и применяться только у больных после обширной травмы нервной системы и нестабильности позвоночника (требуются жесткий контроль их движения), у больных с нестабильной ишемией миокарда (до коронарного шунтирования), а также у больных с острым респираторным дистресс-синдромом (для улучшения вентиляции). Для ведения больных с делирием необходимы следующие подходы: обеспечение адекватного обезболивания с помощью опиоидов, лечение тревоги бензодиазепинами, применение нейролептиков при развитии делирия.

Распознавание и лечение алкогольного абстинентного синдрома в отделении реаниматологии

Алкогольная зависимость отмечается приблизительно у 9–39% поступающих в отделение реаниматологии в США (выше в других странах). Острый алкогольный синдром отмены вызывает большое количество осложнений в отделениях реаниматологии, что требует его быстрого распознавания и лечения [56]. У большинства пациентов с синдромом отмены развиваются общие симптомы: возбуждение, тремор, бессонница, гипертензия и тахикардия. Приблизительно у 5% с синдромом отмены состояние может быстро прогрессировать до судорог и алкогольного делирия: нарушение сознания, вегетативная нестабильность, возбуждение и галлюцинации [57, 58]. В связи с тем, что возбуждение и делирий часто отмечаются у больных в критическом состоянии, эти больные должны быть тщательно обследованы для исключения алкогольного абстинентного синдрома как причины их состояния.

Основной тормозной медиатор в ЦНС — ГАМК (гамма-аминомасляная кислота). Один из главных возбуждающих медиаторов — глутамат, который действует через N-метил-D-аспартат (NMDA) рецепторы. Этанол, бензодиазепины и некоторые антиконвульсанты напрямую усиливают эффект ГАМК на ГАМК-А рецепторы, вызывая сходный анксиолитический, седативно-гипнотический и антиконвульсантный эффекты. Алкоголь ингибирует NMDA рецепторы, а хроническое употребление алкоголя приводит к увеличению количества этих рецепторов вместе с компенсаторным снижением чувствительности ГАМК-А рецепторов на ГАМК. При внезапной отмене алкоголя происходит увеличение возбуждения головного мозга из-за быстрого снижения ингибиторного эффекта алкоголя на ГАМК рецепторы.

Так как ГАМК рецепторы — первичная цель для бензодиазепинов, они широко используются для лечения алкогольного синдрома отмены и являются препаратом выбора при этом состоянии. В связи с возможностью привыкания и опасностью при сочетании с алкоголем, бензодиазепины обычно не рекомендуются для поддерживающего лечения.

Появляется большое количество доказательств, что небензодиазепиновые ГАМК-эргические препараты имеют большие перспективы в лечении алкогольного абстинентного синдрома. В 2009 году в двойном слепом рандомизированном исследовании сравнивали габапентин с лоразепамом. Габапентин имел хорошую переносимость и уменьшал выраженность симптомов алкогольного абстинентного синдрома у амбулаторных пациентов. Было показано, что габапентин снижает частоту употребления алкоголя в течение синдрома отмены и в течение недели после синдрома отмены по сравнению с лоразепамом [59]. Недавнее исследование показало, что габапентин в дозе до 3200 мг в первые 24 часа был эффективен в снижении менее острого и тяжелого алкогольного абстинентного синдрома [60].

Габапентин структурно схож с ГАМК, но не связывается с ГАМК-а или ГАМК-в рецепторами и не влияет на синтез или захват ГАМК. Места для связывания были найдены во всем головном мозге и соответствуют потенциал зависимым кальциевым каналам, имеющим альфа-1 и альфа-2 субъединицы. Эти каналы локализируются пресинаптически и модулируют высвобождение возбуждающих медиаторов, участвующих в развитии судорог и восприятии боли [61]. Габапентин не обладает высокой способностью связываться с белками, выводится почками и абсорбируется из проксимальной части тонкого кишечника. Его время полувыведения составляет от 5 до 7 часов [61]. Самые распространенные отрицательные эффекты данного препарата (встречаются у менее 10% больных) связаны с ЦНС и включают: сонливость, головокружение, атаксию и слабость. Габапентин может усиливать эффекты других депрессантов ЦНС, включая растительные препараты (валерианы и зверобоя продырявленного). Показаний или дозировки данного препарата для лечения алкогольного абстинентного синдрома производителем не указано.

Ежедневная доза зависит от показаний: стандартное и нестандартное использование габапентина (судороги и невропатическая боль, соответственно). В зависимости от клиренса креатинина (CrCl) препарат назначают в следующих дозировках: CrCl больше или равен 60: от 300 до 1200 мг трижды в день, CrCl от 39 до 59: 200 до 700 мг дважды в день, CrCl от 15 до 29: 200 до 700 мг ежедневно. CrCl 15: от 100 до 300 мг с ежедневным уменьшением дозы пропорционально снижению клиренса. Для гемодиализа эти дозы варьируют от 125 до 350 мг после 4 часового гемодиализа. Цена данного препарата от \$40 до \$400 на 30 дней, в зависимости от формы (капсулы, таблетки) и производителя [61].

Альфа-2 агонисты. В то время как ГАМК рецепторы — первичная цель для бензодиазепинов и габапентина, норадренергическая система является другим важным путем в развитии алкогольного абстинентного синдрома. При нормальном состоянии альфа-2 рецепторы ингибируют работу пресинаптического норадреналинового нейрона. При абстинентном синдроме альфа-2 рецепторы становятся менее чувствительными, что приводит к неспособности норадренергической системы регулировать свою работу [62, 63]. Многочисленные исследования подтверждают эффективность применения перорального и трансдермального клонидина (старейшего альфа-2 агониста), в снижении симптомов синдрома отмены, относящихся к симпатической активации (особенно гипертензии и тахикардии) [64]. Возможность монотерапии клонидином для предотвращения судорожного синдрома или делирия не было показано. Так же существует мало доказательств эффективности монотерапии абстинентного синдрома путем внутривенного введения клонидина.

Одна из самых важных проблем в назначении седативных препаратов больным с наличием в анамнезе злоупотребления алкоголем или наркотиками — поддержание баланса между избыточной седацией и возбуждением/синдромом отмены. Был получен положительный результат от применения дексметомидина в отношении седации, анальгезии, развития делирия, продолжительности интубации трахеи и продолжительности нахождения в отделении реаниматологии при лечении абстинентного синдрома [47, 65, 66]. Свойства дексметомидина воздействовать на альфа-2 адренорецепторы могут быть очень полезны в этой популяции пациентов. У нас был удачный опыт при применении данного препарата в отделении реаниматологии при абстинентном синдроме (особенно с алкогольным и кокаиновым). Дальнейшие исследования на большой популяции необходимы для определения физиологических эффектов седации.

Седация и иммуномодуляция

Хорошо известно, что иммунная система существенным образом вовлечена в патогенез критических состояний. Ос-

ложнения инфекционного процесса, такие как сепсис, острый респираторный дистресс — синдром, острая почечная недостаточность, нарушения свертываемости оказывают большое влияние на смертность и заболеваемость в условиях отделения реаниматологии. Авторы данного обзора входят в группу исследователей (Роттердам, Нидерланды), которая изучала высвобождение цитокинов и миграцию бактерий на модели животных при применении различных седативных препаратов. Имеющиеся исследования показали, что седативные препараты имеют как противовоспалительный эффект, так могут и увеличивать чувствительность к инфекции.

Одна из интересных особенностей пропофола применение с ЭДТА — это его способность модулировать системный воспалительный ответ. В исследовании в условиях хирургического отделения реаниматологии пациенты, получавшие пропофол с ЭДТА, имели меньшую летальность на 7-е и 28-е сутки, чем те, которые получали пропофол без нее [67]. Потенциально положительный эффект от пропофола с ЭДТА может быть связан со способностью ЭДТА связывать катионы. ЭДТА-содержащий пропофол увеличивает экскрецию цинка, таким образом уменьшая воспалительный ответ на инфекцию, снижая продукцию и высвобождение цитокинов, вовлеченных в воспаление (например, фактор некроза опухоли) и ингибируя функцию нейтрофилов. Пропофол ингибирует образование активных форм кислорода *in vitro* и имеет противовоспалительный эффект в различных моделях животных и людей [68–70].

Бензодиазепины проявляют иммуносупрессивный эффект, сходный с пропофолом. Однако влияние бензодиазепинов на ответную реакцию организма на липополисахарид (ЛПС) не было так хорошо изучено, как для пропофола. Мидазолам ингибирует ЛПС-индуцируемую активацию циклооксигеназы-2 и индуцибельной NO-синтазы в макрофагах, а так же продукцию свободных радикалов [71]. Длительное применение бензодиазепинов приводит к стойкому иммуносупрессивному эффекту [72, 73].

Иммуносупрессивный эффект опиоидов впервые был продемонстрирован в 1898 году. Наиболее изученный опиоидный анальгетик — морфин показал противовоспалительный эффект *in vitro* и увеличение летальности *in vivo* на моделях животных [74]. Имеются многочисленные доказательства, что иммуносупрессивный эффект морфина связан с мю-рецепторами, которые находятся на поверхности макрофагов и лимфоцитов. В то же время было предложено наличие непрямого гипоталамо-гипофизарного механизма влияния морфина на иммунную систему. Эффект морфина на лимфоциты может иметь большое клиническое значение, так как усиление выделения цитокинов Т-хелперами второго типа (интерлейкин-4 и интерлейкин-5) связан с усилением инфекционного процесса при внутриклеточных микроорганизмах и был отмечен на поздних стадиях сепсиса [75]. Опиоиды подавляют переход В-клеток в плазматические, и таким образом ингибируют адаптивный иммунный ответ у больных в критическом состоянии, что приводит к иммунодепрессии.

Как известно, симпатическая нервная система оказывает противовоспалительный эффект, напрямую стимулируя альфа-1 и бета-2 рецепторы иммунных эффекторов. Это, в свою очередь, приводит к снижению экспрессии провоспалительных цитокинов и увеличению экспрессии противовоспалительного цитокина интерлейкина-10. Стимуляция альфа-2 рецепторов вызывает провоспалительный ответ *in vitro*. Однако в моделях животных и человека *in vivo* альфа-2 агонисты показывают противовоспалительный эффект, который может быть объяснен различным действием этого лекарства на периферическую и центральную нервную систему [76]. Противоположно пропофолу и бензодиазепинам, агонисты альфа-2 адренорецепторов вызывают образование супероксида, NO и провоспалительных цитокинов в макрофагах. В клинически значимых дозах они не влияют на функцию нейтрофилов. В противоположность провоспалительному отве-

ту, индуцированному в макрофагах *in vitro*, лимфоцитарный ответ — уменьшение воспаления *in vivo*. Резко выраженный противовоспалительный эффект, улучшение функции макрофагов, антиапоптотический эффект на нейроны и лучший седативный профиль делают дексмететомидин очень полезным и обоснованным выбором для седации у больных в отделениях реаниматологии.

Так как возможности для седации у больных в критическом состоянии расширяются, будут предложены различные подходы в попытке модулирования иммунного ответа (прямое влияние на иммунную систему или нейро-иммунное взаимодействие седативных препаратов). Использование седативных препаратов для модулирования системного воспалительного ответа у больных в отделениях реаниматологии является интересным полем для будущих исследований.

Заключение

Самый важный аспект седации в отделении реаниматологии — это знание препаратов, назначаемых пациенту, а так-

же их преимуществ и недостатков. Каждое лекарство идеально для определенной ситуации. Для клиницистов очень важно разработать руководства и пути для назначения этих лекарств при определенных условиях. Каждое отделение должно иметь свой протокол, позволяющий титровать эффект согласно типу больных в отделении. Новый лекарственный препарат дексмететомидин должен быть введен в практику и изучен в контролируемых исследованиях в специфических группах. Таким образом, протоколы могут позволить больным чувствовать себя комфортно и не испытывать тревогу в отделениях реаниматологии. Плохой уровень седации должен остаться проблемой прошлого.

Иммуномодулирующие свойства седативных препаратов также должны изучаться, так они могут влиять на исход. С увеличивающимся пониманием влияния действия седативных препаратов станет возможным использовать многие лекарства в определенное время у больных на стационарном лечении.

Литература

1. Angus D.C., Linde-Zwirble W.T., Lidicker J., Clermont G., Carcillo J., Pinsky M.R. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated cost of care. *Crit. Care Med.* 2001; 29 (7): 1303–1310.
2. Luhr O.R., Karlsson M., Thorsteinsson A., Rylander C., Frostell C.G. The impact of respiratory variables on mortality in non-ARDS and ARDS patients requiring mechanical ventilation. *Intensive Care Med.* 2000; 26 (5): 508–517.
3. Montgomery A.B., Stager M.A., Carrico C.J., Hudson L.D. Causes of mortality in patients with the adult respiratory distress syndrome. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1985; 132 (3): 485–489.
4. Jacobi J., Fraser G.L., Coursin D.B., Riker R.R., Fontaine D., Wittbrodt E.T., Chalfin D.B., Masica M.F., Bjerke H.S., Coplin W.M., Crippen D.W., Fuchs B.D., Kelleher R.M., Marik P.E., Nasraway S.A.Jr., Murray M.J., Peruzzi W.T., Lumb P.D. Clinical practice guidelines for the sustained use of sedatives and analgesics in the critically ill adult. *Crit. Care Med.* 2002; 30 (1): 119–141.
5. Cohen I.L., Abraham E., Dasta J.F., Gallagher T.J., Papadakos P.J., Pohlman A.S. Management of the agitated ICU patient. *Crit. Care Med.* 2002; 30 (1 Suppl): S97–S123.
6. Fraser G.L., Prato B.S., Riker R.R., Berthiaume D., Wilkins M.L. Frequency, severity, and treatment of agitation in young versus elderly patients in the ICU. *Pharmacotherapy.* 2000; 20 (1): 75–82.
7. Cohen I., Gallagher T.J., Pohlman A.S., Dasta J.F., Abraham E., Papadakos P.J. Management of the agitated intensive care unit patient. *Crit. Care Med.* 2002; 30 (12): S97–S124.
8. Pun B.T., Ely E.W. The importance of diagnosing and managing ICU delirium. *Chest.* 2007; 132 (2): 624–636.
9. Ely E.W., Gautam S., Margolin R., Francis J., May L., Speroff T., Truman B., Dittus R., Bernard R., Inouye S.K. The impact of delirium in the intensive care unit on hospital length of stay. *Intensive Care Med.* 2001; 27 (12): 1892–1900.
10. Ely E.W., Shintani A., Truman B., Speroff T., Gordon S.M., Harrell F.E.Jr., Inouye S.K., Bernard G.R., Dittus R.S. Delirium as a predictor of mortality in mechanically ventilated patients in the intensive care unit. *JAMA.* 2004; 291 (14): 1753–1762.
11. American Psychiatric Association: Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4th ed. (DSM IV). Washington, DC: American Psychiatric Publishing; 1994.
12. Hassan E., Fontaine D.K., Nearman H.S. Therapeutic considerations in the management of agitated or delirious critically ill patients. *Pharmacotherapy.* 1998; 18 (1): 113–129.
13. Ely E.W., Margolin R., Francis J., May L., Truman B., Dittus R., Speroff T., Gautam S., Bernard G.R., Inouye S.K. Evaluation of delirium in critically ill patients: validation of the confusion assessment method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU). *Crit. Care Med.* 2001; 29 (7): 1370–1379.
14. Stawicki S.P., Gerlach A.T. Delirium assessment in the intensive care unit: An overview of objective diagnostic criteria and scoring tools. *OPUS 12. Scientist.* 2008; 2 (4): 13–16.
15. Brook A.D., Ahrens T.S., Schaiff R., Prentice D., Sherman G., Shannon W., Kollef M.H. Effect of a nursing-implemented sedation protocol on the duration of mechanical ventilation. *Crit. Care Med.* 1999; 27 (12): 2609–2615.
16. Kress J.P., Pohlman A.S., O'Connor M.F., Hall J.B. Daily interruption of sedative infusions in critically ill patients undergoing mechanical ventilation. *N. Engl. J. Med.* 2000; 342 (20): 1471–1477.
17. Lund N., Papadakos P.J. Barbiturates, neuroleptics, and propofol for sedation. *Crit. Care Clin.* 1995; 11 (4): 875–886.
18. Hansen-Flaschen J., Cowen J., Polomano R.C. Beyond the Ramsay scale: need for a validated measure of sedating drug efficacy in the intensive care unit. *Crit. Care Med.* 1994; 22 (5): 732–733.
19. Riker R.R., Picard J.T., Fraser G.L. Prospective evaluation of the Sedation-Agitation Scale for adult critically ill patients. *Crit. Care Med.* 1999; 27 (7): 1325–1329.
20. Devlin J.W., Boleski G., Mlynarek M., Nerenz D.R., Peterson E., Jankowski M., Horst H.M., Zarowitz B.J. Motor Activity Assessment Scale: a valid and reliable sedation scale for use with mechanically ventilated patients in an adult surgical intensive care unit. *Crit. Care Med.* 1999; 27 (7): 1271–1275.
21. Riker R.R., Fraser G.L. Monitoring sedation, agitation, analgesia, neuromuscular blockade, and delirium in adult ICU patients. *Semin. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 22 (2): 189–198.
22. Lewis K.S., Whipple J.K., Michael K.A., Quebbeman E.J. Effect of analgesic treatment on the physiological consequences of acute pain. *Am. J. Hosp. Pharm.* 1994; 51 (12): 1539–1554.
23. Levine R.L. Pharmacology of intravenous sedatives and opioids in critically ill patients. *Crit. Care Clin.* 1994; 10 (4): 709–731.
24. Shapiro B.A., Warren J., Ego A.B., Greenbaum D.M., Jacobi J., Nasraway S.A., Schein R.M., Spevetz A., Stone J.R. Practice parameters for intravenous analgesia and sedation for adult patients in the intensive care unit: an executive summary. Society of Critical Care Medicine. *Crit. Care Med.* 1995; 23 (9): 1596–1600.
25. Tipps L.B., Coplin W.M., Murry K.R., Rhoney D.H. Safety and feasibility of continuous infusion of remifentanyl in the neurosurgical intensive care unit. *Neurosurgery.* 2000; 46 (3): 596–602.
26. Albanèse J., Viciand X., Potie F., Rey M., Alliez B., Martin C. Sufentanil, fentanyl, and alfentanil in head trauma patients: a study on cerebral hemodynamics. *Crit. Care Med.* 1999; 27 (2): 407–411.
27. Watling S.M., Dasta J.F., Seidl E.C. Sedatives, analgesics, and paralytics in the ICU. *Ann. Pharmacother.* 1997; 31 (2): 148–153.
28. Gilliland H.E., Prasad B.K., Mirakhor R.K., Fee J.P. An investigation of the potential morphine-sparing effect of midazolam. *Anaesthesia.* 1996; 51 (9): 808–811.
29. Watling S.M., Johnson M., Yanos J. A method to produce sedation in critically ill patients. *Ann. Pharmacother.* 1996; 30 (11): 1227–1231.
30. Shafer A. Complications of sedation with midazolam in the intensive care unit and a comparison with other sedative regimens. *Crit. Care Med.* 1998; 26 (5): 947–956.
31. Young C., Knudsen N., Hilton A., Reves J.G. Sedation in the intensive care unit. *Crit. Care Med.* 2000; 28 (3): 854–866.
32. Kamijo Y., Masuda T., Nishikawa T., Tsuruta H., Ohwada T. Cardiovascular response and stress reaction to flumazenil injection in patients under infusion with midazolam. *Crit. Care Med.* 2000; 28 (2): 318–323.
33. Bailie G.R., Cockshott I.D., Douglas E.J., Bowles B.J. Pharmacokinetics of propofol during and after long-term continuous infusion for maintenance of sedation in ICU patients. *Br. J. Anaesth.* 1992; 68 (5): 486–491.
34. Barrientos-Vega R., Mar Sánchez-Soria M., Morales-García C., Robas-Gómez A., Cuenca-Boy R., Ayensa-Rincon A. Prolonged sedation of critically ill patients with midazolam or propofol: impact on weaning and costs. *Crit. Care Med.* 1997; 25 (1): 33–40.
35. Bennett S.N., McNeil M.M., Bland L.A., Arduino M.J., Villarino M.E., Perrotta D.M., Burwen D.R., Welbel S.F., Pegues D.A., Stroud L.

- Postoperative infections traced to contamination of an intravenous anesthetic, propofol. *N. Engl. J. Med.* 1995; 333 (3): 147–154.
36. Abraham E., Papadakos P.J., Tharratt R.S., Hall J.B., Williams G.J. Effects of propofol containing EDTA on mineral metabolism in medical ICU patients with pulmonary dysfunction. *Intensive Care Med.* 2000; 26 (Suppl 4): S422–S432.
 37. Miranda J., Broyles G. Propofol as used for sedation in the ICU. *Chest.* 1995; 108 (2): 539–548.
 38. Cremer O.L., Moons K.G., Bouman E.A., Kruijswijk J.E., de Smet A.M., Kalkman C.J. Long-term propofol infusion and cardiac failure in adult head-injured patients. *Lancet.* 2001; 357 (9250): 117–118.
 39. Fospropofol. Product information. Woodcliff Lake, N.J.: Eisai Inc.
 40. Fospropofol. www.UpToDate.com.
 41. Fechner J., Schwilden H., Schüttler J. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of GPI 15715 or fospropofol (Aquavan injection)-a water-soluble propofol prodrug. *Handb. Exp. Pharmacol.* 2008; 182: 253–266.
 42. Padegal V., Venkata B., Papadakos P.J. Neuroleptic malignant syndrome and malignant hyperthermia. In: Kruse J.A., Fink M.P., Carlson R.W. (eds.). *Saunders manual of critical care.* Philadelphia, PA: WB Saunders; 2002: 301–303.
 43. Gertler R., Brown H.C., Mitchell D.H., Silvis E.N. Dexmedetomidine: a novel sedative-analgesic agent. *Proc. (Bayl. Univ. Med. Cent.).* 2001; 14 (1): 13–21.
 44. Chhangani S.V., Papadakos P.J. The use of dexmedetomidine for sedation in patients with traumatic brain injury. *Anesthesiology.* 2002; 97 (ASCCA Suppl): B20.
 45. Barreiro T.J., Papadakos P.J. Current practices in intensive care unit sedation. In: Papadakos P.J., Szalados J.E. (eds.). *Critical care. The requisites in anesthesiology.* Philadelphia, PA: Elsevier Mosby; 2005.
 46. Rodrigues M.G., Salgado D.R., Paiva R.N.A., Chindamo G., Martins L.C., Verdeal J.C.R. Use of dexmedetomidine beyond 24 hours in the intensive care unit. *Crit. Care.* 2003; 7 (Suppl 2): 95.
 47. Riker R.R., Shehabi Y., Bokesch P.M., Ceraso D., Wisemandle W., Koura F., Whitten P., Margolis B.D., Byrne D.W., Ely E.W., Rocha M.G. Dexmedetomidine vs midazolam for sedation of critically ill patients: a randomized trial. *JAMA.* 2009; 301 (5): 489–499.
 48. Dexmedetomidine. www.UpToDate.com.
 49. Declin J.W., Roberts R.J., Fong J.J., Skrobik Y., Riker R.R., Hill N.S., Robbins T., Garpestad E. Efficacy and safety of quetiapine in critically ill patients with delirium: a prospective, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Crit. Care Med.* 2010; 38 (2): 419–427.
 50. Maneeton B., Maneeton N., Srisurapanont M. An open-label study of quetiapine for delirium. *J. Med. Assoc. Thai.* 2007; 90 (10): 2158–2163.
 51. Quetiapine. www.UpToDate.com.
 52. Schiemann A., Hadzidiakos D., Spies C. Managing ICU delirium. *Curr. Opin. Crit. Care.* 2011; 17 (2): 131–140.
 53. Tesar G.E., Murray G.B., Cassem N.H. Use of high-dose intravenous haloperidol in the treatment of agitated cardiac patients. *J. Clin. Psychopharmacol.* 1985; 5 (6): 344–347.
 54. Tesar G.E., Stern T.A. Rapid tranquilization of the agitated intensive care unit patient. *J. Intensive Care Med.* 1988; 3 (3): 195–201.
 55. Hudetz J.A., Iqbal Z., Gandhi S.D., Patterson K.M., Byrne A.J., Hudetz A.G., Pagel P.S., Warltier D.C. Ketamine attenuates postoperative cognitive dysfunction after cardiac surgery. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 2009; 53 (7): 864–872.
 56. O'Brien J.M.Jr., Lu B., Ali N.A., Martin G.S., Aberegg S.K., Marsh C.B., Lemeshow S., Douglas I.S. Alcohol dependence is independently associated with sepsis, septic shock, and hospital mortality among adult intensive care unit patients. *Crit. Care Med.* 2007; 35 (2): 345–350.
 57. DeBellis R., Smith B.S., Choi S., Malloy M. Management of delirium tremens. *J. Intensive Care Med.* 2005; 20 (3): 164–173.
 58. Bayard M., McIntyre J., Hill K.R., Woodside J. Alcohol withdrawal syndrome. *Am. Fam. Physician.* 2004; 69 (6): 1443–1450.
 59. Myrick H., Malcolm R., Randall P.K., Boyle E., Anton R.F., Becker H.C., Randall C.L. A double-blind trial of gabapentin versus lorazepam in the treatment of alcohol withdrawal. *Alcohol Clin. Exp. Res.* 2009; 33 (9): 1582–1588.
 60. Bonnet U., Hamzavi-Abedi R., Specka M., Wiltfang J., Lieb B., Scherbaum N. An open trial of gabapentin in acute alcohol withdrawal using an oral loading protocol. *Alcohol Alcohol.* 2010; 45 (2): 143–145.
 61. Gabapentin. www.UpToDate.com.
 62. Borg S., Kvande H., Sedvall G. Central norepinephrine metabolism during alcohol intoxication in addicts and health volunteers. *Science.* 1981; 213 (4512): 1135–1137.
 63. Linnoila M., Mefford I., Nutt D., Adinoff B. NIH Conference. Alcohol withdrawal and noradrenergic function. *Ann. Intern. Med.* 1987; 107 (6): 875–889.
 64. Bjorkquist S.E. Clonidine in alcohol withdrawal. *Acta Psychiatr. Scand.* 1975; 52 (4): 256–263.
 65. Pandharipande P.P., Pun B.T., Herr D.L., Maze M., Girard T.D., Miller R.R., Shintani A.K., Thompson J.L., Jackson J.C., Deppen S.A., Stiles R.A., Dittus R.S., Bernard G.R., Ely E.W. Effect of sedation with dexmedetomidine vs lorazepam on acute brain dysfunction in mechanically ventilated patients: the MENDS randomized controlled trial. *JAMA.* 2007; 298 (22): 2644–2653.
 66. Reade M.C., O'Sullivan K., Bates S., Goldsmith D., Ainslie W.R., Bellomo R. Dexmedetomidine vs haloperidol in delirious, agitated, intubated patients: a randomized open-label trial. *Crit. Care.* 2009; 13 (3): R75.
 67. Herr D.L., Kelly K., Hall J.B., Ulatowski J., Fulda G.J., Cason B., Hickey R., Neiman A.M., Zaloga G.P., Teres D. Safety and efficacy of propofol with EDTA when used for sedation of surgical intensive care unit patients. *Intensive Care Med.* 2000; 26 (Suppl 4): S452–S462.
 68. Hsing C.H., Lin M.C., Choi P.C., Huang W.C., Kai J.I., Tsai C.C., Cheng Y.L., Hsieh C.Y., Wang C.Y., Chang Y.P., Chen Y.H., Chen C.L., Lin C.F. Anesthetic propofol reduces endotoxin inflammation by inhibiting reactive oxygen species-regulated Akt/IKK β /NF- κ B signaling. *PLoS One.* 2011; 6 (3): e17598.
 69. Mikawa K., Akamatsu H., Nishina K., Shiga M., Maekawa N., Obara H., Nawa Y. Propofol inhibits human neutrophil functions. *Anesth. Analg.* 1998; 87 (3): 695–700.
 70. Corcoran T.B., Engel A., Sakamoto H., O'Shea A., O'Callaghan-Enright S., Shorten G.D. The effect of propofol on neutrophil function, lipid peroxidation and inflammatory response during elective coronary artery bypass grafting in patients with impaired ventricular function. *Br. J. Anaesth.* 2006; 97 (6): 825–831.
 71. Kim S.N., Son S.C., Lee S.M., Kim C.S., Yoo D.G., Lee S.K., Hur G.M., Park J.B., Jeon B.H. Midazolam inhibits proinflammatory mediators in the lipopolysaccharide-activated macrophage. *Anesthesiology.* 2006; 105 (1): 105–110.
 72. Galdiero F., Bentivoglio C., Nuzzo I., Ianniello R., Capasso C., Mattered S., Nazzaro C., Galdiero M., Romano Carratelli C. Effect of benzodiazepines on immunodeficiency and resistance in mice. *Life Sci.* 1995; 57 (26): 2413–2423.
 73. da Silva F.R., Lazzarini R., de Sá-Rocha L.C., Morgulis M.S., de Oliveira Massoco C., Palermo-Neto J. Effect of acute and long-term diazepam administration on neutrophil activity: a flow cytometric study. *Eur. J. Pharmacol.* 2003; 478 (2–3): 97–104.
 74. Weinert C.R., Kethireddy S., Roy S. Opioids and infections in the intensive care unit, should clinicians and patients be concerned? *J. Neuroimmune Pharmacol.* 2008; 3 (4): 218–229.
 75. Roy S., Wang J., Charboneau R., Loh H.H., Barke R.A. Morphine induces CD4+ T cell IL-4 expression through an adenylyl cyclase mechanism independent of the protein kinase A pathway. *J. Immunol.* 2005; 175 (10): 6361–6367.
 76. Venn R.M., Bryant A., Hall G.M., Grounds R.M. Effects of dexmedetomidine on adrenocortical function, and the cardiovascular, endocrine and inflammatory responses in post-operative patients needing sedation in the intensive care unit. *Br. J. Anaesth.* 2001; 86 (5): 650–656.

Поступила 08.02.12

Перевод: к.м.н. Кузовлев А. Н.
НИИ общей реаниматологии
им. В. А. Неговского РАМН, Москва