

СЕДАЦИЯ В ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ. ОБЗОР СОВРЕМЕННОГО СОСТОЯНИЯ ПРОБЛЕМЫ

С. Ю. Бельшев, А. Л. Левит

ГБУЗ «Свердловская областная клиническая больница №1»,
отделение анестезиологии и реанимации, Екатеринбург

Sedation in Intensive Care: A review of the State-of-the-Art

S. Yu. Belyshev, A. L. Levit

Sverdlovsk Regional Clinical Hospital One,
Unit of Anesthesiology and Resuscitation, Yekaterinburg

Обзор посвящен проблеме седации пациентов в отделении реанимации и интенсивной терапии. Освещены вопросы мониторинга, выбора целевого уровня седации, применения паузы седации, а также современный выбор препаратов. **Ключевые слова:** седация в ОРИТ, шкала седации, пауза седации, протокол седации, целевой уровень седации.

The review deals with sedation in intensive care unit patients. It covers problems in monitoring, choice of a goal sedation level, use of a sedation pause and timely choice of medications. **Key words:** intensive care unit sedation, sedation scale, sedation pause, goal sedation level.

В настоящее время проблеме седации в отделениях интенсивной терапии уделяется повышенное внимание. При поиске в системе MedLine сочетания слов «седация в интенсивной терапии» нашлась 2791 статья, причем 98% работ приходится на последнее десятилетие. Очевидно, что для такого повышенного внимания к теме седации должны иметься определенные предпосылки, именно им посвящен наш обзор.

Под седацией пациентов в отделениях интенсивной терапии мы понимаем мероприятия по профилактике и снижению беспокойства, эмоционального и двигательного возбуждения пациентов. Возбуждение является установочной психической реакцией пациента на нахождение в незнакомой враждебной среде, получение агрессивных заместительных технологий, таких как ИВЛ, почечно-печеночно замещающие технологии, вспомогательное кровообращение и т. д., страх в связи с основным заболеванием, постоянный шум и яркий свет, ожидание боли, нарушение фаз сон-бодрствование, потерю контроля над собственным состоянием. Это является нормальной психической реакцией на стресс, крайнее ее проявление — выраженное психическое и моторное возбуждение, или агитация. Несмотря на «нормальность», такая реакция в ОРИТ не желательна, т. к. держит пациента в постоянном напряжении, затрудняет контакт с персоналом, проведение диагностических и лечебных процедур и приводит к ряду осложнений, в том числе делирию. Имеются направления интенсивной терапии, в которых седация применяется с другими целями, например для создания метаболи-

ческого покоя, контроля внутричерепного давления, нейровегетативной блокады. Другим примером могут служить редкие случаи, когда необходимо применить крайне агрессивные режимы ИВЛ. Такие цели седативной терапии в этой статье отражены в меньшей степени.

Одно из первых упоминаний о седации в отделении интенсивной терапии удалось обнаружить в статье D. A. Hollis (1969): «имеются упоминания о применении диазепама для седации пациентов при процедуре продленной ИВЛ» [1]. Вообще история развития послеоперационной седации в основном обязана развитию ИВЛ в 50-х годах прошлого столетия. Применявшееся ранее послеоперационное обезболивание пришлось дополнять и заменять препаратами для седации и наркоза (барбитураты, диазепам, ингаляционные анестетики) ввиду того, что время ИВЛ стало достигать нескольких месяцев, и столь долгое применение наркотических анальгетиков стало невозможно из-за их выраженного кумулятивного эффекта. М. А. Е. Ramsay с соавторами (1974) одним из первых говорит о том, что длительная искусственная кома невыгодна ввиду того, что нет возможности оценить динамику психического статуса пациента и снижение уровня церебральной активности может остаться незамеченным [2]. Автор сформулировал пять уровней ментального статуса пациента во время его седации путем непрерывного введения седативного препарата, чтобы контролировать скорость его введения. Так появилась одна из первых шкал уровня седации. В России шкала Ramsay наиболее популярна и в настоящее время. Целевыми уровнями седации автор отметил со второго по четвертый, т. е. те уровни, когда больной спокоен и находится в сознании, от ясного до сопора. Такая концепция седации в ОРИТ превалировала более 20 лет. За это время появились се-

Адрес для корреспонденции (Correspondence to):

Бельшев Сергей Юрьевич (Belyshev S. Yu.)
E-mail: belyshev.su@mail.ru

дательные и обезболивающие препараты с более коротким периодом полувыведения, основные из которых мидазолам и пропофол. Необходимость обоснования применения новых, более дорогих препаратов, обусловила большое количество исследований оптимального режима седации и его целевого уровня, появились более тонкие инструменты оценки уровня седации, термины сверх-седация или глубокая седация (*over-sedation*), оптимальная седация, минимально достаточная седация (*under-sedation*) и без седации (*less-sedation*).

Последнее десятилетие ведется активный поиск оптимального уровня седации. Существует большое количество работ, доказывающих преимущество оптимальной перед глубокой седацией. Ранее глубокая седация считалась наиболее приемлемой для достижения максимального комфорта пациента, его обездвиживания, синхронизации с аппаратом ИВЛ, достижения ретроградной амнезии на интенсивном этапе лечения. Нижеперечисленные осложнения такого подхода к седации заставили разработать новую модель седации, при которой пациент испытывает максимально возможный комфорт, спокоен, но при этом интерактивен, ориентирован, способен сотрудничать [17]. К настоящему моменту доказано, что глубокая седация связана с увеличением времени ИВЛ, более частым развитием вентилятор — ассоциированной пневмонии, гипотензии, пареза ЖКТ, делирия, увеличением времени нахождения пациента в ОРИТ, увеличением летальности [3–14, 16–20], а также с увеличением частоты госпитальной инфекции [15]. Имеются данные об увеличении частоты почечной дисфункции при применении седации по сравнению со стратегией «без седации» ввиду того, что седация приводит к гемодинамической нестабильности, необходимости применения вазоактивных препаратов, увеличению объема инфузии [21]. Применение препаратов для седации и обезболивания, таких как опиоиды, бензодиазепины, пропофол, севофлюран может приводить к развитию нейрокогнитивных нарушений, которые в ряде случаев сохраняются в виде хронической патологии и регистрируются спустя длительное время после получения седативной терапии в ОРИТ [25, 26, 49]. Механизм таких нарушений связан в первую очередь с делириогенностью вышеназванных препаратов, так как все они обладают центральным антихолинергическим эффектом и приводят к накоплению дофамина в центральной нервной системе [22–24]. Накопление нейромедиаторов, в основном дофамина и ацетилхолина, является основной гипотезой развития делирия на данный момент. Такие препараты, как пропофол и севофлюран, могут иметь и другие, более сложные, механизмы развития когнитивной дисфункции [22]. Бензодиазепины, барбитураты и пропофол могут также приводить к нарушению познавательной функции посредством активации ГАМК-комплекса и развития торможения в различных структурах головного мозга. В свою очередь, отмена этих препаратов и недостаток тормозного влияния приводит к чрезмерному действию накопившихся возбуждающих медиаторов, таких как до-

памин, ацетилхолин, нейрокогнитивным нарушениям и развитию делирия [11, 27, 28].

Экономический подсчет затрат, связанных с седацией, позволяет говорить о том, что эта процедура может занимать до пятой части всех расходов, связанных с нахождением пациента на интенсивном этапе лечения. Это обусловлено тем, что в расчет входят не только прямые траты, связанные со стоимостью препаратов, но и косвенные, которые обусловлены увеличением времени нахождения в ОРИТ и терапией осложнений седации [30, 31].

Таким образом, процедура седации пациентов в отделении интенсивной терапии является необходимой, но в то же время агрессивной процедурой, которая при неправильном использовании приводит к большому количеству угрожающих жизни осложнений и значительному снижению качества жизни после интенсивного этапа лечения, в том числе за счет стойкой нейрокогнитивной дисфункции. Цель научного поиска состоит в оптимизации седации и снижении количества осложнений при ее проведении.

Первой проблемой на пути оптимизации седативной терапии является выбор целевого уровня седации. Для этого необходимо стандартизировать методы ее определения. Большинство национальных рекомендаций в качестве золотого стандарта была принята шкала RASS (*Richmond Agitation-Sedation Scale* [32]) [33–35]. Популярность шкалы RASS связана, на наш взгляд, с более тонкими и в то же время четкими градациями седации пациента, при которых он находится в сознании: из 10 уровней — при 8 пациент в сознании; для сравнения в шкале Ramsay из 7 уровней — 5. Нашим центром проведен анкетный опрос в 55 ОРИТ Урала, Сибири и Дальнего Востока с целью выяснения состояния проблемы седации и обезболивания в поливалентных отделениях реанимации и интенсивной терапии. По данным проведенного исследования, среди опрошенных респондентов наиболее популярной шкалой является шкала Ramsay. Всего уровень седации оценивался у 19% седатированных пациентов, у 29% из них использована шкала Ramsay. Для сравнения: в 38% случаев была поставлена оценка вне шкал, например, «оглушение, умеренная седация, медикаментозный сон и пр.», также в ряде случаев были использованы шкалы, не предназначенные для оценки уровня седации, например, шкала ком Глазго. Мы считаем такую ситуацию неприемлемой и придерживаемся точки зрения, отраженной в большинстве существующих рекомендаций: уровень седации должен быть оценен по специальной шкале каждые 8 часов и занесен в медицинскую документацию [3, 33–35]. Существуют также рекомендации более частой процедуры оценки уровня седации. Например, Jeremy R DeGrado и соавторы рекомендуют такую оценку проводить каждые два часа, что приводит к уменьшению количества осложнений седации, более частая оценка и коррекция седативной терапии не имеет преимуществ и не рекомендована [36]. Одновременно необходимо оценить целесообразность дальнейшего проведения седации и ее целевой уровень в зависимос-

ти от меняющейся клинической ситуации. Возможно проведение оценки неврологического статуса. Для его более адекватной оценки во многих ОРИТ используют паузу седации в следующем режиме: 20 часов седации, далее перерыв до полного выхода на уровень сознания вне седации, оценка уровня сознания, неврологического статуса и решение о целесообразности дальнейшей седации, ее целевого уровня, затем продолжение седации, если это необходимо. Применение паузы седации является дискуссионным вопросом, в настоящее время в свои протоколы применения паузы включили 40–50% отделений интенсивной терапии Европы, США и Канады [38–40]. Противники ее применения ссылаются на возможность резко выраженного возбуждения, увеличения АД, ВЧД, ЧСС, риске дислокации эндотрахеальной трубки, катетеров и других осложнений, резком возрастании нагрузки на персонал ОРИТ. J. P. Kress и соавторы показали, что применение ежедневной паузы седации приводит к снижению времени ИВЛ, времени нахождения в ОРИТ, инфекционных и неврологических осложнений [3, 37]. Результаты пилотного исследования по дополнению протокола седации ежедневной паузой седации не выявили никаких дополнительных осложнений в группе использования паузы, нагрузка на персонал также не увеличилась, в то же время в группе использования паузы уменьшилась продолжительность ИВЛ и нахождения в ОРИТ [41]. Мы считаем, что пауза седации может и должна применяться, но конкретное решение необходимо принимать в каждом клиническом случае.

Руководства по седации в интенсивной терапии рекомендуют выбрать оптимальный уровень седации, и с помощью тех или иных препаратов и оценки уровня седации с помощью специальных шкал его поддерживать. Между тем существуют разногласия в том, что же является оптимальным уровнем седации. Более того, есть разногласия по самой терминологии: одни исследователи называют желаемый, заранее установленный целевой уровень седации как оптимальный, в этом случае «недоседация» будет называться субоптимальной седацией, а углубление уровня седации — сверхседацией [42]. Другие руководства желаемый уровень седации называют оптимальной седацией, в этом случае субоптимальная седация рассматривается как недостаточная седация [33]. В обзоре, опубликованном в 2009 году, D. L. Jackson и соавторы показали, что в исследованиях, занесенных в базу данных MedLine, целевые уровни седации могут существенно отличаться. Так, два исследования рекомендовали оптимальным уровнем 2–4 шкалы Ramsay, еще два 2–5, две работы 3–4 и одна — 4–5, не было единого мнения и среди авторов, пользующихся другими шкалами седации. Около трети работ, не указывая на конкретный уровень седации, рекомендовали оптимизировать его для каждого пациента в отдельности [42]. Большинство работ, упомянутых в обзоре, опубликованы в промежутке между 2002 и 2008 годами. Действующие в настоящее время руководства, включая национальные, также не упоминают о конкретном оптимальном уровне седа-

ции или правилах его выбора у конкретного пациента. В опросе, проведенном нами для оценки состояния седации в ОРИТ, правильная оценка седации проведена всего у 13% седатированных пациентов. Однако насколько она соответствовала выбранному уровню, выяснить не представилось возможным. Таким образом, выбор уровня седации ложится на плечи лечащего врача. В своей практической и научной работе авторы статьи поддерживают мнение авторов руководств [36], которые, исходя из современных представлений о цели седативной терапии как о купировании возбуждения, считают, что целевым уровнем по шкале RASS необходимо принять уровень 0 для невентилируемых пациентов и 0 — «-1» для пациентов на ИВЛ. Далее, исходя из конкретной клинической ситуации, этот уровень может измениться в сторону более глубокой седации.

Выбор препаратов для седации, рекомендованный в настоящее время, достаточно ограничен. Препаратом первой линии является пропофол, при прогнозировании потребности в седации длительное время возможно использовать препараты второй линии: это мидазолам, лоразепам и дексмететомидин [20, 33, 36]. Временной границей для назначения препаратов второго ряда является потребность в седации более чем 24–72 часа, однако есть и рекомендации по более длительному использованию пропофола: до 7 суток под контролем кислотно-основного состояния и маркеров рабдомиолиза, если доза не превышает 4 мг/кг/час у пациентов старше 16 лет [33]. Дексмететомидин на данный момент внесен в руководства только как вспомогательный препарат. В настоящее время практически не применяются мышечные релаксанты, кетамин, диазепам [20, 33, 38, 39, 42].

Незаслуженно малое внимание уделяется немедикаментозной профилактике агитации и развития делирия в ОРИТ. Между тем имеются данные о недостаточной коммуникации с пациентами, находящимися в палате интенсивной терапии. В результате недостатка информации о своем состоянии, невозможности вербального контакта с персоналом и вообще с внешним миром пациент испытывает дополнительное беспокойство [65, 66]. Средний медперсонал считает общение с такими пациентами необязательным, излишне утомительным и старается его избежать [67]. Имеются данные о положительном влиянии информационной беседы врача с пациентом в палате ИТ в виде снижения беспокойства и потребности в седации [68]. Необходимо отметить, что в большинстве случаев назначению седации должно предшествовать назначение адекватного обезболивания, чего в некотором количестве случаев будет достаточно для предотвращения возбуждения пациента, т. к. боль является одной из основных причин его развития [29]. Для купирования болевого синдрома используют постоянное введение фентанила, суфентанила или ремифентанила, при достаточно короткой потребности в обезболивании возможно назначение болюсного введения анальгетиков [33, 47]. Эффективность обезболивания оценивают специальными шкалами оценки уровня боли, типа визуальной аналоговой шкалы (VAS) или

Behavioural Pain Scale (BPS) для пациентов, которые не могут адекватно самостоятельно оценить уровень боли [43, 44]. Существуют противоречивые данные о преимуществе наркотических анальгетиков с более коротким периодом полувыведения, например, ремифентанила перед фентанилом: в одном исследовании найдено существенное сокращение времени ИВЛ, седации и нахождения в ОРИТ [45], в то время как другие исследователи его не находят [46].

Только после адекватного купирования болевого синдрома следует оценивать целесообразность назначения седации пациенту отделения интенсивной терапии. При необходимости назначается только один седативный препарат, в настоящее время в доступных руководствах по седации не упоминается комбинация седативных препаратов, например, пропофола и кетамина, пропофола и мидазолама, вероятно, ввиду синергического действия таких сочетаний и меньшей управляемости седации, увеличения количества осложнений процедуры седации.

Препараты для седации первого ряда, такие как пропофол и мидазолам, обладают рядом отрицательных качеств, основное из них — делириогенность [11, 48]. Делирий качественно отличается от возбуждения наличием когнитивной (познавательной) дисфункции и является независимым предиктором увеличения 28-дневной летальности [48, 49]. Распространенность делирия колеблется от 30 до 80% среди пациентов, находящихся в ОРИТ [48, 49]. Такая большая разница в цифрах встречаемости делирия вызвана тем, что не все исследователи пользуются специальными шкалами оценки делирия. Начало использования такой шкалы, например, SAM ICU [69], увеличивает выявление этого состояния более чем на 20% [70, 71]. Доказана возможность перехода острой формы расстройства познавательной функции, т. е. делирия, в хроническую форму, которая обнаруживается на протяжении более чем двух лет после интенсивного этапа терапии и существенно ухудшает качество жизни пациентов [50]. Таким образом, с одной стороны назначение седации и обезболивания устраняет такие факторы развития делирия, как боль, агитация и т. д., с другой стороны сами препараты для седации и обезболивания, такие как фентанил, мидазолам, пропофол, являются факторами риска развития делирия, вследствие ГАМК — опосредованной депривации сна, центрального антихолинергического и других эффектов. Выгодно отличается от вышеперечисленных препаратов дексмететомидин, который относится к группе α_2 -адреномиметиков. В отличие от своего предшественника клонидина, дексмететомидин действует более избирательно по отношению к α_2 -адреномиметическим рецепторам и не обладает побочными эффектами активации α_1 -рецепторов. За счет активации α_2 -рецепторов голубого пятна (*locus coeruleus*) препарат обладает хорошим анксиолитическим и седативным эффектом без угнетения дыхательного центра [52]. Благодаря его механизму действия, который не связан с активацией ГАМК-рецепторов и отсутствию центрального антихо-

линергического действия, седативный эффект дексмететомидина не нарушает структуру сна [53] и не обладает делириогенностью. В рандомизированном исследовании 2009 г. SEDCOM [51] авторы сравнили результаты седации мидазоламом (122 пациента) и дексмететомидином (244 пациента) в ОРИТ. В группе дексмететомидина оказалось достоверно ниже время ИВЛ: 3,7 против 5,6 дней ($p=0,01$), и более низкая частота выявления делирия с помощью шкалы SAM-ICU: 54% против 76,6%, $p<0,01$ (частота наличия делирия в обеих группах до включения в исследование — по 60%). Время седации, свободное от делирия, в группе дексмететомидина составило 2,5 из 5,9 дней после включения их в исследование и 1,7 из 7,6 дней в группе мидазолама. Не получено достоверной разницы по времени, в котором пациенты находились в целевом диапазоне седации (-2 — $+1$ RASS) — по 75% времени седации, что связано, по мнению авторов, с применением паузы седации каждые 4 часа. Также не получено достоверной разницы в 30-дневной летальности. У пациентов в группе дексмететомидина реже наблюдалась тахикардия и гипертензия, а также развитие генерализованной инфекции: 10,2 против 19,7% ($p=0,02$) в группе мидазолама. Экономический анализ затрат во время интенсивного этапа лечения данных групп выявил значительное снижение расходов (до 10000\$) в группе седации дексмететомидином за счет уменьшения времени проведения ИВЛ и времени пребывания пациента в ПИТ [54]. Снижение инфекционных осложнений в группе седации дексмететомидином, вероятно, связано с антагонистическим влиянием препаратов бензодиазепинового ряда и α_2 -адреномиметиков на иммунитет. Доказано такое влияние бензодиазепинов, как угнетение продукции IL1, IL6, TNF α , супрессия миграции макрофагов и фагоцитоза [55, 56], в то время как α_2 -агонисты увеличивают макрофагальный фагоцитоз и бактериальный клиренс, оказывая минимальный эффект на функцию макрофагов [57–59]. Кроме того, доказан заметный нейропротективный эффект α_2 -агонистов в модели гипоксии-ишемии [60] и апоптоза [61], что теоретически может благотворно повлиять на острую дисфункцию мозга при сепсисе — септическую энцефалопатию. Для того чтобы проверить данную теорию, Р. Р. Pandharipande et al. провели повторный анализ своего исследования MENDS [62], результатами которого в 2007 г. были уменьшение числа дней без делирия и комы в группе седации дексмететомидином, в сравнении с группой седации лоразепамом. Целевой уровень седации в группе дексмететомидина был достигнут в большем количестве времени, 28-дневная летальность достоверно не различалась. При ретроспективном анализе [63] пациенты были разбиты на группы с сепсисом и без него. Оказалось, что в группе пациентов с сепсисом седация дексмететомидином по сравнению с лоразепамом в значительно большей степени снижала острую дисфункцию головного мозга (делирий и кома), время ИВЛ, а также 28-дневную летальность, чем у пациентов без сепсиса. Имеются работы, которые сравнивают седацию дексмететомидином и пропофолом, а также терапию делирия

дексмедетомидином в сравнении с галоперидолом [64], однако серьезных доказательств преимущества дексмедетомидина пока не получено. Таким образом, дексмедетомидин является самым перспективным на данный момент препаратом для седации в палате интенсивной терапии, особенно у пациентов с сепсисом и острой мозговой дисфункцией, однако требуются дальнейшие исследования для подтверждения его предпочтения перед рекомендованными на данный момент препаратами.

В настоящее время бесспорно преимущество использования седативной и обезболивающей терапии, а также терапии делирия согласно протоколу. В большинстве европейских стран, а также в Северной Америке, Канаде и Австралии существуют национальные руководства по мониторингу и назначению седативных и

обезболивающих препаратов. Каждая клиника принимает свой протокол, не противоречащий национальному, но учитывающий местные особенности. Введение такого протокола снижает время, проведенное пациентом на ИВЛ, реанимационный койко-день, госпитальную летальность и общие затраты на лечение [4, 5, 8, 20, 21, 33, 34, 36, 38, 39, 40, 41, 45, 72].

В заключение хочется отметить, что процедура седации является такой же незаменимой, ответственной, сложной и агрессивной процедурой, как ИВЛ или антибиотикотерапия. Эта технология интенсивной терапии требует пристального внимания и понимания проблемы персоналом. Переход от «неуправляемой» к «управляемой» седации способен положительно повлиять на результаты терапии в ОРИТ.

Литература

- Hollis D. A. Diazepam: its scope in anaesthetic practice. *Proc. R. Soc. Med.* 1969; 62 (8): 806–807.
- Ramsay M. A., Savege T. M., Simpson B. R., Goodwin R. Controlled sedation with alphaxalone-alphadolone. *Br. Med. J.* 1974; 2 (5920): 656–659.
- 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.
- Hogarth D. K., Hall J. Management of sedation in mechanically ventilated patients. *Curr. Opin. Crit. Care* 2004; 10 (1): 40–46.
- Robinson B. R., Mueller E. W., Henson K. et al. An analgesia-delirium-sedation protocol for critically ill trauma patients reduces ventilator days and hospital length of stay. *J. Trauma* 2008; 65 (3): 517–526.
- Kollef M. H., Levy N. T., Ahrens T. S. et al. The use of continuous i. v. sedation is associated with prolongation of mechanical ventilation. *Chest.* 1998; 114 (2): 541–548.
- Kramer A. A., Zimmerman J. E. A predictive model for the early identification of patients at risk for a prolonged intensive care unit length of stay. *BMC Med. Inform. Decis. Mak.* 2010; 10: 27.
- Jacobi J., Fraser G. L., Coursin D. B. et al. Clinical practice guidelines for the sustained use of sedatives and analgesics in the critically ill adult. *Crit. Care Med.* 2002; 30 (1): 119–141.
- Sessler C. N., Varney K. Patient-focused sedation and analgesia in the ICU. *Chest* 2008; 133 (2): 552–565.
- Riker R. R., Fraser G. L. Adverse events associated with sedatives, analgesics, and other drugs that provide patient comfort in the intensive care unit. *Pharmacotherapy* 2005; 25 (5 Pt 2): 8S–18S.
- Pandharipande P., Shintani A., Peterson J. et al. Lorazepam is an independent risk factor for transitioning to delirium in intensive care unit patients. *Anesthesiology* 2006; 104 (1): 21–26.
- Ely E. W., Shintani A., Truman B. et al. Delirium as a predictor of mortality in mechanically ventilated patients in the intensive care unit. *JAMA.* 2004; 291 (14): 1753–1762.
- Ostermann M. E., Keenan S. P., Seifering R. A., Sibbald W. J. Sedation in the intensive care unit: a systematic review. *JAMA* 2000; 283 (11): 1451–1459.
- Rello J., Diaz E., Roque M., Vallés J. Risk factors for developing pneumonia within 48 hours of intubation. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 159 (6): 1742–1746.
- Nseir S., Makris D., Mathieu D. et al. Intensive Care Unit-acquired infection as a side effect of sedation. *Crit. Care* 2010; 14 (2): R30.
- Arroliga A., Frutos-Vivar F., Hall J. et al. Use of sedatives and neuromuscular blockade in a cohort of patients receiving mechanical ventilation. *Chest* 2005; 128 (2): 496–506.
- Kress J. P., Pohlman A. S., Hall J. B. Sedation and analgesia in the intensive care unit. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 166 (8): 1024–1028.
- Malacrida R., Fritz M. E., Suter P. M., Crevoisier C. Pharmacokinetics of midazolam administered by continuous intravenous infusion to intensive care patients. *Crit. Care Med.* 1992; 20 (8): 1123–1126.
- Szumita P. M., Baroletti S. A., Anger K. E., Wechsler M. E. Sedation and analgesia in the intensive care unit: evaluating the role of dexmedetomidine. *Am. J. Health Syst. Pharm.* 2007; 64 (1): 37–44.
- Reschreiter H., Maiden M., Kapila A. Sedation practice in the intensive care unit: a UK national survey. *Crit. Care.* 2008; 12 (6): R152.
- Ström T., Johansen R. R., Prahl J. O., Toft P. Sedation and renal impairment in critically ill patients: a post hoc analysis of a randomized trial. *Crit. Care.* 2011; 15 (3): R119.
- Praticó C., Quattrone D., Lucanto T. et al. Drugs of anesthesia acting on central cholinergic system may cause post-operative cognitive dysfunction and delirium. *Med. Hypotheses* 2005; 65 (5): 972–982.
- Mulsant B. H., Pollock B. G., Kirshner M. et al. Serum anticholinergic activity in a community-based sample of older adults: relationship with cognitive performance. *Arch. Gen. Psychiatry.* 2003; 60 (2): 198–203.
- Camahan R. M., Lund B. C., Perry P. J., Pollock B. G. A critical appraisal of the utility of the serum anticholinergic activity assay in research and clinical practice. *Psychopharmacol. Bull.* 2002; 36 (2): 24–39.
- Ancelin M. L., de Roquefeuil G., Ledéret B. et al. Exposure to anaesthetic agents, cognitive functioning and depressive symptomatology in the elderly. *Br. J. Psychiatry.* 2001; 178: 360–366.
- Dodds C., Allison J. Postoperative cognitive deficit in the elderly surgical patient. *Br. J. Anaesth.* 1998; 81 (3): 449–462.
- Gaudreau J. D., Gagnon P., Roy M. A. et al. Association between psychoactive medications and delirium in hospitalized patients: a critical review. *Psychosomatics* 2005; 46 (4): 302–316.
- Pandharipande P., Ely E. W. Sedative and analgesic medications: risk factors for delirium and sleep disturbances in the critically ill. *Crit. Care Clin.* 2006; 22 (2): 313–327, vii.
- Тимурбаев В. X., Генев П. Г., Лесник В. Ю. Проблема обезболивания в торакальной хирургии и пути решения. *Общая реаниматология* 2011; VII (5): 46–56.
- Cheng E. Y. The cost of sedating and paralyzing the critically ill patient. *Crit. Care Clin.* 1995; 11 (4): 1005–1019.
- Awissi D. K., Bégin C., Moisan J. et al. I-SAVE study: impact of sedation, analgesia, and delirium protocols evaluated in the intensive care unit: an economic evaluation. *Ann. Pharmacother* 2012; 46 (1): 21–28.
- Sessler C. N., Gosnell M. S., Grap M. J. et al. The Richmond Agitation-Sedation Scale: validity and reliability in adult intensive care unit patients. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 166 (10): 1338–1344.
- Martin J., Heymann A., Bäsell K. et al. Evidence and consensus-based German guidelines for the management of analgesia, sedation and delirium in intensive care – short version. *Ger. Med. Sci.* 2010; 8: Doc02.
- Козлов И. А., Дудов П. P., Дзыбинская Е. В. Ранняя активизация кардиохирургических больных: история и терминология. *Общая реаниматология* 2010; VI (5): 66–73.
- Payen J. F., Chanques G., Mantz J. et al. Current practices in sedation and analgesia for mechanically ventilated critically ill patients: a prospective multicenter patient-based study. *Anesthesiology* 2007; 106 (4): 687–695.
- DeGrado J. R., Anger K. E., Szumita P. M. et al. Evaluation of a local ICU sedation guideline on goal-directed administration of sedatives and analgesics. *J. Pain Res.* 2011; 4: 127–134.
- Schweickert W. D., Gehlbach B. K., Pohlman A. S. et al. Daily interruption of sedative infusions and complications of critical illness in mechanically ventilated patients. *Crit. Care Med.* 2004; 32 (6): 1272–1276.
- Mehta S., Burry L., Fischer S. et al. Canadian survey of the use of sedatives, analgesics, and neuromuscular blocking agents in critically ill patients. *Crit. Care Med.* 2006; 34 (2): 374–380.
- Egerod I., Christensen B. V., Johansen L. Trends in sedation practices in Danish intensive care units in 2003: a national survey. *Intensive Care Med.* 2006; 32 (1): 60–66.
- Martin J., Franck M., Sigel S. et al. Changes in sedation management in German intensive care units between 2002 and 2006: a national follow-up survey. *Crit. Care.* 2007; 11 (6): R124.

41. Mehta S., Burry L., Martinez-Motta J. C. et al. A randomized trial of daily awakening in critically ill patients managed with a sedation protocol: a pilot trial. *Crit. Care Med.* 2008; 36 (7): 2092–2099.
42. Jackson D. L., Proudfoot C. W., Cann K. F., Walsh T. S. The incidence of sub-optimal sedation in the ICU: a systematic review. *Crit. Care* 2009; 13 (6): R204.
43. Aubrun F., Paqueron X., Langeron O. et al. What pain scales do nurses use in the postanaesthesia care unit? *Eur. J. Anaesthesiol.* 2003; 20 (9): 745–749.
44. Payen J. F., Bru O., Bosson J. L. et al. Assessing pain in critically ill sedated patients by using a behavioral pain scale. *Crit. Care Med.* 2001; 29 (12): 2258–2263.
45. Al M. J., Hakkaart L., Tan S. S., Bakker J. Cost-consequence analysis of remifentanyl-based analgo-sedation vs. conventional analgesia and sedation for patients on mechanical ventilation in the Netherlands. *Crit. Care* 2010; 14 (6): R195.
46. Cevik F., Celik M., Clark P. M., Macit C. Sedation and analgesia in intensive care: a comparison of fentanyl and remifentanyl. *Pain Res. Treat.* 2011; 2011: 650320.
47. Зильберт Е. В., Степаненко С. М., Беляева И. Д., Фридлянд М. И. Влияние продленной инфузии промедола на восстановление самостоятельного дыхания у детей в послеоперационном периоде. *Общая реаниматология* 2011; VII (1): 58–64.
48. Salluh J. I., Soares M., Teles J. M. et al. Delirium epidemiology in critical care (DECCA): an international study. *Crit. Care* 2010; 14 (6): R210.
49. Milbrandt E. B., Angus D. C. Potential mechanisms and markers of critical illness-associated cognitive dysfunction. *Curr. Opin. Crit. Care* 2005; 11 (4): 355–359.
50. Hopkins R. O., Weaver L. K., Collingridge D. et al. Two-year cognitive, emotional, and quality-of-life outcomes in acute respiratory distress syndrome. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 171 (4): 340–347.
51. Riker R. R., Shehabi Y., Bokesch P. M. et al. Dexmedetomidine vs midazolam for sedation of critically ill patients: a randomized trial. *JAMA* 2009; 301 (5): 489–499.
52. Gerlach A. T., Dasta J. F. Dexmedetomidine: an updated review. *Ann. Pharmacother.* 2007; 41 (2): 245–252.
53. Nelson L. E., Lu J., Guo T. et al. The $\alpha 2$ -adrenoceptor agonist dexmedetomidine converges on an endogenous sleep-promoting pathway to exert its sedative effects. *Anesthesiology* 2003; 98 (2): 428–436.
54. Dasta J. F., Kane-Gill S. L., Pencina M. et al. A cost-minimization analysis of dexmedetomidine compared with midazolam for long-term sedation in the intensive care unit. *Crit. Care Med.* 2010; 38 (2): 497–503.
55. Finnerty M., Marczyński T. J., Amirault H. J. et al. Benzodiazepines inhibit neutrophil chemotaxis and superoxide production in a stimulus dependent manner; PK-11195 antagonizes these effects. *Immunopharmacology* 1991; 22 (3): 185–193.
56. Kim S. N., Son S. C., Lee S. M. et al. Midazolam inhibits proinflammatory mediators in the lipopolysaccharide-activated macrophage. *Anesthesiology* 2006; 105 (1): 105–110.
57. Weatherby K. E., Zwilling B. S., Lafuse W. P. Resistance of macrophages to *Mycobacterium avium* is induced by $\alpha 2$ -adrenergic stimulation. *Infect. Immun.* 2003; 71 (1): 22–29.
58. Gets J., Monroy F. P. Effects of alpha- and beta-adrenergic agonists on *Toxoplasma gondii* infection in murine macrophages. *J. Parasitol.* 2005; 91 (1): 193–195.
59. Nishina K., Akamatsu H., Mikawa K. et al. The effects of clonidine and dexmedetomidine on human neutrophil functions. *Anesth. Analg.* 1999; 88 (2): 452–458.
60. Ma D., Hossain M., Rajakumaraswamy N. et al. Dexmedetomidine produces its neuroprotective effect via the $\alpha 2A$ -adrenoceptor subtype. *Eur. J. Pharmacol.* 2004; 502 (1–2): 87–97.
61. Sanders R. D., Xu J., Shu Y. et al. Dexmedetomidine attenuates isoflurane-induced neurocognitive impairment in neonatal rats. *Anesthesiology* 2009; 110 (5): 1077–1085.
62. Pandharipande P. P., Pun B. T., Herr D. L. et al. Effect of sedation with dexmedetomidine vs lorazepam on acute brain dysfunction in mechanically ventilated patients: the MENDS randomized controlled trial. *JAMA*. 2007; 298 (22): 2644–2653.
63. Pandharipande P. P., Sanders R. D., Girard T. D. et al. Effect of dexmedetomidine versus lorazepam on outcome in patients with sepsis: an a priori-designed analysis of the MENDS randomized controlled trial. *Crit. Care*. 2010; 14 (2): R38.
64. Reade M. C., O'Sullivan K., Bates S. et al. Dexmedetomidine vs. haloperidol in delirious, agitated, intubated patients: a randomised open-label trial. *Crit. Care*. 2009; 13 (3): R75.
65. Alasad J., Ahmad M. Communication with critically ill patients. *J. Adv. Nurs.* 2005; 50 (4): 356–362.
66. Wojnicki-Johansson G. Communication between nurse and patient during ventilator treatment: patient reports and RN evaluations. *Intensive Crit. Care Nurs.* 2001; 17 (1): 29–39.
67. Fleischer S., Berg A., Neubert T. R. et al. Structured information during the ICU stay to reduce anxiety: study protocol of a multicenter randomized controlled trial. *Trials* 2009; 10: 84.
68. Hwang S. L., Chang Y., Ko W. J., Lee M. B. Stress-reducing effect of physician's tape-recorded support on cardiac surgical patients in the intensive care unit. *J. Formos Med. Assoc.* 1998; 97 (3): 191–196.
69. Ely E. W., Margolin R., Francis J. et al. 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.
70. Spronk P. E., Riekerk B., Hofhuis J., Rommes J. H. Occurrence of delirium is severely underestimated in the ICU during daily care. *Intensive Care Med.* 2009; 35 (7): 1276–1280.
71. Page V. J., Navarange S., Gama S., McAuley D. F. Routine delirium monitoring in a UK critical care unit. *Crit. Care* 2009; 13 (1): R16.
72. Woien H., Stubhaug A., Bjørk I. T. Analgesia and sedation of mechanically ventilated patients – a national survey of clinical practice. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 2012; 56 (1): 23–29.

References

1. Hollis D. A. Diazepam: its scope in anaesthetic practice. *Proc. R. Soc. Med.* 1969; 62 (8): 806–807.
2. Ramsay M. A., Savege T. M., Simpson B. R., Goodwin R. Controlled sedation with alphaxalone-alphadolone. *Br. Med. J.* 1974; 2 (5920): 656–659.
3. 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.
4. Hogarth D. K., Hall J. Management of sedation in mechanically ventilated patients. *Curr. Opin. Crit. Care* 2004; 10 (1): 40–46.
5. Robinson B. R., Mueller E. W., Henson K. et al. An analgesia-delirium-sedation protocol for critically ill trauma patients reduces ventilator days and hospital length of stay. *J. Trauma* 2008; 65 (3): 517–526.
6. Kollef M. H., Levy N. T., Ahrens T. S. et al. The use of continuous i. v. sedation is associated with prolongation of mechanical ventilation. *Chest* 1998; 114 (2): 541–548.
7. Kramer A. A., Zimmerman J. E. A predictive model for the early identification of patients at risk for a prolonged intensive care unit length of stay. *BMC Med. Inform. Decis. Mak.* 2010; 10: 27.
8. Jacobi J., Fraser G. L., Coursin D. B. et al. Clinical practice guidelines for the sustained use of sedatives and analgesics in the critically ill adult. *Crit. Care Med.* 2002; 30 (1): 119–141.
9. Sessler C. N., Varney K. Patient-focused sedation and analgesia in the ICU. *Chest* 2008; 133 (2): 552–565.
10. Riker R. R., Fraser G. L. Adverse events associated with sedatives, analgesics, and other drugs that provide patient comfort in the intensive care unit. *Pharmacotherapy* 2005; 25 (5 Pt 2): 8S–18S.
11. Pandharipande P., Shintani A., Peterson J. et al. Lorazepam is an independent risk factor for transitioning to delirium in intensive care unit patients. *Anesthesiology*. 2006; 104 (1): 21–26.
12. Ely E. W., Shintani A., Truman B. et al. Delirium as a predictor of mortality in mechanically ventilated patients in the intensive care unit. *JAMA*. 2004; 291 (14): 1753–1762.
13. Ostermann M. E., Keenan S. P., Seifertling R. A., Sibbald W. J. Sedation in the intensive care unit: a systematic review. *JAMA* 2000; 283 (11): 1451–1459.
14. Rello J., Diaz E., Roque M., Vallés J. Risk factors for developing pneumonia within 48 hours of intubation. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 159 (6): 1742–1746.
15. Nseir S., Makris D., Mathieu D. et al. Intensive Care Unit-acquired infection as a side effect of sedation. *Crit. Care* 2010; 14 (2): R30.
16. Arroliga A., Frutos-Vivar F., Hall J. et al. Use of sedatives and neuromuscular blockade in a cohort of patients receiving mechanical ventilation. *Chest* 2005; 128 (2): 496–506.
17. Kress J. P., Pohlman A. S., Hall J. B. Sedation and analgesia in the intensive care unit. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 166 (8): 1024–1028.
18. Malacrida R., Fritz M. E., Suter P. M., Crevoisier C. Pharmacokinetics of midazolam administered by continuous intravenous infusion to intensive care patients. *Crit. Care Med.* 1992; 20 (8): 1123–1126.
19. Szumita P. M., Baroletti S. A., Anger K. E., Wechsler M. E. Sedation and analgesia in the intensive care unit: evaluating the role of dexmedetomidine. *Am. J. Health Syst. Pharm.* 2007; 64 (1): 37–44.
20. Reschreiter H., Maiden M., Kapila A. Sedation practice in the intensive care unit: a UK national survey. *Crit. Care*. 2008; 12 (6): R152.
21. Strøm T., Johansen R. R., Prah J. O., Tøft P. Sedation and renal impairment in critically ill patients: a post hoc analysis of a randomized trial. *Crit. Care*. 2011; 15 (3): R119.
22. Praticó C., Quattrone D., Lucanto T. et al. Drugs of anesthesia acting on central cholinergic system may cause post-operative cognitive dysfunction and delirium. *Med. Hypotheses* 2005; 65 (5): 972–982.

23. *Mulsant B. H., Pollock B. G., Kirshner M. et al.* Serum anticholinergic activity in a community-based sample of older adults: relationship with cognitive performance. *Arch. Gen. Psychiatry.* 2003; 60 (2): 198–203.
24. *Carnahan R. M., Lund B. C., Perry P. J., Pollock B. G.* A critical appraisal of the utility of the serum anticholinergic activity assay in research and clinical practice. *Psychopharmacol. Bull.* 2002; 36 (2): 24–39.
25. *Ancelin M. L., de Roquefeuil G., Ledéser B. et al.* Exposure to anaesthetic agents, cognitive functioning and depressive symptomatology in the elderly. *Br. J. Psychiatry.* 2001; 178: 360–366.
26. *Dodds C., Allison J.* Postoperative cognitive deficit in the elderly surgical patient. *Br. J. Anaesth.* 1998; 81 (3): 449–462.
27. *Gaudreau J. D., Gagnon P., Roy M. A. et al.* Association between psychoactive medications and delirium in hospitalized patients: a critical review. *Psychosomatics* 2005; 46 (4): 302–316.
28. *Pandharipande P., Ely E. W.* Sedative and analgesic medications: risk factors for delirium and sleep disturbances in the critically ill. *Crit. Care Clin.* 2006; 22 (2): 313–327, vii.
29. *Timerbayev V. Kh., Genov P. G., Lesnik V. Yu.* The problem of analgesia in thoracic surgery and ways of its solution. *Obshchaya Reanimatologiya* 2011; VII (5): 46–56. (In Rus.)
30. *Cheng E. Y.* The cost of sedating and paralyzing the critically ill patient. *Crit. Care Clin.* 1995; 11 (4): 1005–1019.
31. *Awissi D. K., Bégin C., Moisan J. et al.* I-SAVE study: impact of sedation, analgesia, and delirium protocols evaluated in the intensive care unit: an economic evaluation. *Ann. Pharmacother* 2012; 46 (1): 21–28.
32. *Sessler C. N., Gosnel M. S., Grap M. J. et al.* The Richmond Agitation-Sedation Scale: validity and reliability in adult intensive care unit patients. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 166 (10): 1338–1344.
33. *Martin J., Heymann A., Bäsell K. et al.* Evidence and consensus-based German guidelines for the management of analgesia, sedation and delirium in intensive care – short version. *Ger. Med. Sci.* 2010; 8: Doc02.
34. *Kozlov I. A., Dudov P. R., Dzybinskaya E. V.* Early activation of cardio-surgical patients: History and terminology. *Obshchaya Reanimatologiya* 2010; VI (5): 66–73. (In Rus.)
35. *Payen J. F., Chanques G., Mantz J. et al.* Current practices in sedation and analgesia for mechanically ventilated critically ill patients: a prospective multicenter patient-based study. *Anesthesiology* 2007; 106 (4): 687–695.
36. *DeGrado J. R., Anger K. E., Szumita P. M. et al.* Evaluation of a local ICU sedation guideline on goal-directed administration of sedatives and analgesics. *J. Pain Res.* 2011; 4: 127–134.
37. *Schweickert W. D., Gehlbach B. K., Pohlman A. S. et al.* Daily interruption of sedative infusions and complications of critical illness in mechanically ventilated patients. *Crit. Care Med.* 2004; 32 (6): 1272–1276.
38. *Mehta S., Burry L., Fischer S. et al.* Canadian survey of the use of sedatives, analgesics, and neuromuscular blocking agents in critically ill patients. *Crit. Care Med.* 2006; 34 (2): 374–380.
39. *Egerod I., Christensen B. V., Johansen L.* Trends in sedation practices in Danish intensive care units in 2003: a national survey. *Intensive Care Med.* 2006; 32 (1): 60–66.
40. *Martin J., Franck M., Sigel S. et al.* Changes in sedation management in German intensive care units between 2002 and 2006: a national follow-up survey. *Crit. Care.* 2007; 11 (6): R124.
41. *Mehta S., Burry L., Martinez-Motta J. C. et al.* A randomized trial of daily awakening in critically ill patients managed with a sedation protocol: a pilot trial. *Crit. Care Med.* 2008; 36 (7): 2092–2099.
42. *Jackson D. L., Proudfoot C. W., Camm K. F., Walsh T. S.* The incidence of sub-optimal sedation in the ICU: a systematic review. *Crit. Care* 2009; 13 (6): R204.
43. *Aubrun F., Paqueron X., Langeron O. et al.* What pain scales do nurses use in the postanaesthesia care unit? *Eur. J. Anaesthesiol.* 2003; 20 (9): 745–749.
44. *Payen J. F., Bru O., Bosson J. L. et al.* Assessing pain in critically ill sedated patients by using a behavioral pain scale. *Crit. Care Med.* 2001; 29 (12): 2258–2263.
45. *Al M. J., Hakkaart L., Tan S. S., Bakker J.* Cost-consequence analysis of remifentanyl-based analgo-sedation vs. conventional analgesia and sedation for patients on mechanical ventilation in the Netherlands. *Crit. Care* 2010; 14 (6): R195.
46. *Cevik F., Celik M., Clark P. M., Macit C.* Sedation and analgesia in intensive care: a comparison of fentanyl and remifentanyl. *Pain Res. Treat.* 2011; 2011: 650320.
47. *Zilbert E. V., Stepanenko S. M., Belyaeva I. D., Fridlyand M. I.* Effect of continuous promedol infusion on recovery of spontaneous breathing in children in the postoperative period. *Obshchaya Reanimatologiya* 2011; VII (1): 58–64. (In Rus.)
48. *Salluh J. I., Soares M., Teles J. M. et al.* Delirium epidemiology in critical care (DECCA): an international study. *Crit. Care* 2010; 14 (6): R210.
49. *Milbrandt E. B., Angus D. C.* Potential mechanisms and markers of critical illness-associated cognitive dysfunction. *Curr. Opin. Crit. Care* 2005; 11 (4): 355–359.
50. *Hopkins R. O., Weaver L. K., Collingridge D. et al.* Two-year cognitive, emotional, and quality-of-life outcomes in acute respiratory distress syndrome. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 171 (4): 340–347.
51. *Riker R. R., Shehabi Y., Bokesch P. M. et al.* Dexmedetomidine vs midazolam for sedation of critically ill patients: a randomized trial. *JAMA* 2009; 301 (5): 489–499.
52. *Gerlach A. T., Dasta J. F.* Dexmedetomidine: an updated review. *Ann. Pharmacother.* 2007; 41 (2): 245–252.
53. *Nelson L. E., Lu J., Guo T. et al.* The α_2 -adrenoceptor agonist dexmedetomidine converges on an endogenous sleep-promoting pathway to exert its sedative effects. *Anesthesiology* 2003; 98 (2): 428–436.
54. *Dasta J. F., Kane-Gill S. L., Pencina M. et al.* A cost-minimization analysis of dexmedetomidine compared with midazolam for long-term sedation in the intensive care unit. *Crit. Care Med.* 2010; 38 (2): 497–503.
55. *Finnerty M., Marczynski T. J., Amirault H. J. et al.* Benzodiazepines inhibit neutrophil chemotaxis and superoxide production in a stimulus dependent manner; PK-11195 antagonizes these effects. *Immunopharmacology* 1991; 22 (3): 185–193.
56. *Kim S. N., Son S. C., Lee S. M. et al.* Midazolam inhibits proinflammatory mediators in the lipopolysaccharide-activated macrophage. *Anesthesiology* 2006; 105 (1): 105–110.
57. *Weatherby K. E., Zwilling B. S., Lafuse W. P.* Resistance of macrophages to *Mycobacterium avium* is induced by α_2 -adrenergic stimulation. *Infect. Immun.* 2003; 71 (1): 22–29.
58. *Gets J., Monroy F. P.* Effects of α - and β -adrenergic agonists on *Toxoplasma gondii* infection in murine macrophages. *J. Parasitol.* 2005; 91 (1): 193–195.
59. *Nishina K., Akamatsu H., Mikawa K. et al.* The effects of clonidine and dexmedetomidine on human neutrophil functions. *Anesth. Analg.* 1999; 88 (2): 452–458.
60. *Ma D., Hossain M., Rajakumaraswamy N. et al.* Dexmedetomidine produces its neuroprotective effect via the α -2A-adrenoceptor subtype. *Eur. J. Pharmacol.* 2004; 502 (1–2): 87–97.
61. *Sanders R. D., Xu J., Shu Y. et al.* Dexmedetomidine attenuates isoflurane-induced neurocognitive impairment in neonatal rats. *Anesthesiology* 2009; 110 (5): 1077–1085.
62. *Pandharipande P. P., Pun B. T., Herr D. L. et al.* Effect of sedation with dexmedetomidine vs lorazepam on acute brain dysfunction in mechanically ventilated patients: the MENDS randomized controlled trial. *JAMA.* 2007; 298 (22): 2644–2653.
63. *Pandharipande P. P., Sanders R. D., Girard T. D. et al.* Effect of dexmedetomidine versus lorazepam on outcome in patients with sepsis: an a priori-designed analysis of the MENDS randomized controlled trial. *Crit. Care.* 2010; 14 (2): R38.
64. *Reade M. C., O'Sullivan K., Bates S. et al.* Dexmedetomidine vs. haloperidol in delirious, agitated, intubated patients: a randomised open-label trial. *Crit. Care.* 2009; 13 (3): R75.
65. *Alasad J., Ahmad M.* Communication with critically ill patients. *J. Adv. Nurs.* 2005; 50 (4): 356–362.
66. *Wojnicki-Johansson G.* Communication between nurse and patient during ventilator treatment: patient reports and RN evaluations. *Intensive Crit. Care Nurs.* 2001; 17 (1): 29–39.
67. *Fleischer S., Berg A., Neubert T. R. et al.* Structured information during the ICU stay to reduce anxiety: study protocol of a multicenter randomized controlled trial. *Trials* 2009; 10: 84.
68. *Hwang S. L., Chang Y., Ko W. J., Lee M. B.* Stress-reducing effect of physician's tape-recorded support on cardiac surgical patients in the intensive care unit. *J. Formos Med. Assoc.* 1998; 97 (3): 191–196.
69. *Ely E. W., Margolin R., Francis J. et al.* 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.
70. *Spronk P. E., Riekerk B., Hofhuis J., Rommes J. H.* Occurrence of delirium is severely underestimated in the ICU during daily care. *Intensive Care Med.* 2009; 35 (7): 1276–1280.
71. *Page V. J., Navarange S., Gama S., McAuley D. F.* Routine delirium monitoring in a UK critical care unit. *Crit. Care* 2009; 13 (1): R16.
72. *Waien H., Stubhaug A., Bjørk I. T.* Analgesia and sedation of mechanically ventilated patients – a national survey of clinical practice. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 2012; 56 (1): 23–29.

Поступила 12.03.12