

ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт
травматологии и ортопедии им. Р.Р. Вредена»
Минздрава России

Послеоперационный делирий в ортопедо-травматологической практике

Пособие для врачей

Санкт-Петербург
2013

Послеоперационный делирий в ортопедо-травматологической практике : пособие для врачей. – СПб. : РНИИТО, 2013. – 32 с.

В пособии представлены современные представления о механизмах патогенеза послеоперационного делирия, подробно рассматриваются факторы риска, клиника и способы диагностики этого осложнения. Детально описываются способы терапии и методы профилактики делирия.

Пособие предназначено для специалистов, занимающихся оказанием экстренной и плановой медицинской помощи пациентам травматолого-ортопедического профиля, а также может быть использовано в качестве учебного пособия студентами, интернами, клиническими ординаторами и аспирантами медицинских академий и университетов.

Автор: Корячкин В.А. – доктор медицинских наук, профессор.

Рецензенты:

Александрович Ю.С. – доктор медицинских наук, профессор заведующий кафедрой анестезиологии-реаниматологии и неотложной педиатрии ФПК и ПП Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Глуценко В.А. – доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой анестезиологии, реаниматологии и интенсивной терапии Северо-Западного медицинского университета имени И.И. Мечникова Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Список сокращений

АД – артериальное давление.

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения.

ГАМК – γ -аминомасляная кислота.

ДОФА – диоксифенилаланин.

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт.

ЗНС – злокачественный нейролептический синдром.

ИВЛ – искусственная вентиляция легких.

КТ – компьютерная томография.

ЛФК – лечебная физкультура.

МКБ – Международная классификация болезней.

МРТ – магнитно-резонансная томография.

ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии.

ПОД – послеоперационный делирий.

ЦНС – центральная нервная система.

ЦСЖ – цереброспинальная жидкость.

ЭКГ – электрокардиография.

ЭПС – экстрапирамидная симптоматика,

ASA (American Society of Anesthesiologists, англ.) – Американское общество анестезиологов.

CAM (Confusion Assessment Method, англ.) – шкала диагностики делирия.

CAM-ICU (Confusion Assessment Method in Intensive Care Unit, англ.) – шкала диагностики делирия в отделении интенсивной терапии.

DSM-IV (Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders Fourth Edition, англ.) – Руководство по диагностике и статистике психических расстройств, четвертая редакция.

DSM-IV-TR (Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders Fourth Edition, Text Revision, англ.) – Руководство по диагностике и статистике психических расстройств, четвертая редакция, пересмотренное.

FDA (Food and Drug Administration, англ.) – управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов.

IL (Interleukin, англ.) – интерлейкин.

LAT1 (L-type amino acid transporter 1, англ.) – L-тип переносчиков аминокислот.

MMSE (Mini-Mental State Examination, англ.) – краткое исследование психического состояния.

RASS (Richmond Agitation-Sedation Scale, англ.) – Ричмондская шкала агитации и седации

SpO₂ – содержания оксигемоглобина в артериальной крови.

TNF (Tumor necrosis factors, англ.) – фактор некроза опухоли.

Введение

Развитие и достижения современной медицины способствуют росту средней продолжительности жизни человека. По данным ВОЗ, в Европе число пациентов пожилого и старческого возраста к 2030 г. составит до 30% от общего числа населения, а к 2050 г. возрастет в 2–3 раза [29]. С ростом популяции людей пожилого и старческого возраста все более актуальной становится проблема медицинского обеспечения этой группы населения, в том числе и при эндопротезировании крупных суставов.

Анатомо-физиологические изменения, происходящие в организме таких пациентов – снижение функциональных возможностей органов и систем, компенсаторных и приспособительных реакций – существенно повышают риск развития патологии ЦНС, ведущей к развитию острых послеоперационных психических нарушений, в частности послеоперационного делирия (ПОД).

Термин «делирий» латинского происхождения и в буквальном переводе означает «пахарь, сбившийся с борозды» [78].

Постепенно термин «делирий» приобрел все более широкое распространение для описания обратимого и острого нарушения функции головного мозга, которое возникает на фоне болезней или после операций, а также после отмены некоторых лекарственных препаратов.

В настоящее время делирий включен в Руководство по диагностике и статистике психических расстройств (DSM-IV-TR) и Международную классификацию болезней МКБ-10. В МКБ-10 делирий (F05) определяется как экологически неспецифический органический церебральный синдром, характеризующийся одновременным нарушением сознания и внимания, восприятия, мышления, памяти, психомоторного поведения, эмоций, цикличности сна и бодрствования.

Несмотря на это в ряде случаев применяются такие термины, как энцефалопатия, острый психоз, цереброваскулярное заболевание и пр. Терминологические ошибки представляют собой реальное отражение неспособности распознать ПОД, а значит и правильно его лечить, что влечет за собой ухудшение конечных результатов.

На протяжении многих лет отсутствие однозначного толкования термина «делирий» приводило к тому, что в зависимости от характеристик пациентов, тяжести заболевания и используемого диагностического метода частота этого осложнения, по данным литературы, колебалась в широких пределах. Так, в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) ПОД выявлялся у 32,3–81,7% пациентов [14, 62].

ПОД следует отличать от деменции и послеоперационных когнитивных нарушений. Деменция характеризуется нарушениями памяти и других когнитивных функций, их клинически значимым снижением по сравнению с исходным более высоким уровнем на фоне сохранного сознания при наличии эмоциональной лабильности, раздражительности, апатии и асоциального поведения в течение не менее 6 мес. Послеоперационная когнитивная дисфункция – это когнитивное расстройство, развивающееся в раннем и сохраняющееся в позднем послеоперационном периоде. Клинически проявляется нарушениями памяти, трудностью сосредоточения (концентрации) внимания и нарушениями других когнитивных процессов (мышления, речи и т.п.), что подтверждено данными нейропсихологического тестирования (снижение показателей тестирования в послеоперационном периоде не менее чем на 10% от дооперационного уровня).

В ортопедотравматологической практике ПОД развивается после эндопротезирования коленного сустава в 13% случаев, тазобедренного сустава – в 26%, после двухстороннего эндопротезирования колена – в 41%, при оперативных вмешательствах по поводу перелома шейки бедра – в 26–61% [6].

Проведенный нами ретроспективный анализ 3468 историй болезней пациентов, перенесших тотальное эндопротезирование тазобедренного сустава, показал, что ПОД развился у 12,6% пациентов. ПОД регистрировался с частотой 53,9% в случае наличия когнитивных дисфункций до операции и только в 7,9%, если указанные нарушения отсутствовали. Делирий чаще возникал после операции по поводу перелома шейки бедра (24,3%), чем у больных, оперированных в связи с коксартрозом (11,7%).

Патофизиология

На сегодняшний день высказано несколько предположений о патогенезе послеоперационного делирия, которые подробно описаны в работе M. Figueroa-Ramos с соавторами [16] и схематично представлены на рисунке 1.

Основными гипотезами развития делирия являются следующие [22]:

1. В результате нарушения синтеза, выделения и инактивации нейротрансмиттеров, в частности повышения уровня дофамина и снижения уровня ацетилхолина, увеличивается возбудимость нейронов, что приводит к развитию делирия. Окончательная роль других нейромедиаторов, таких как ГАМК, эндорфины, глутамат или гистамин, не установлена.

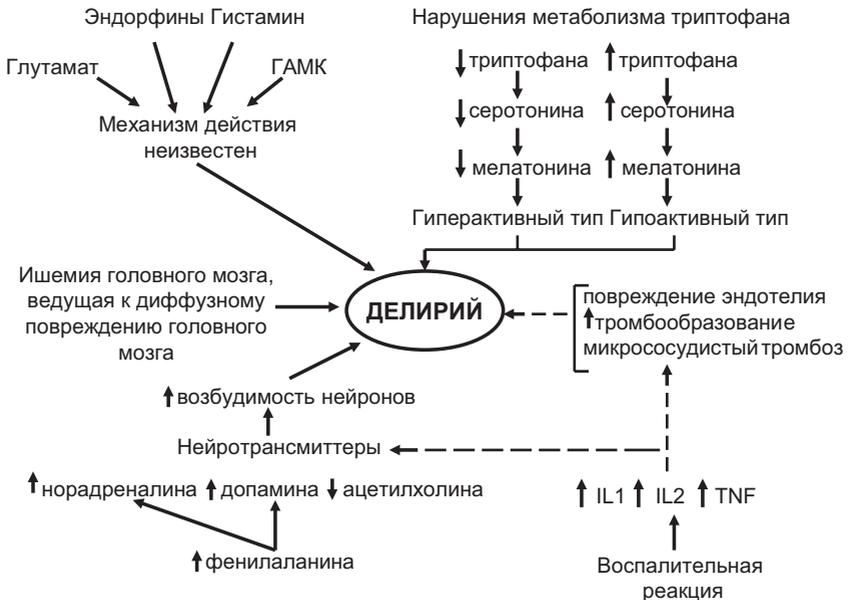


Рис. 1. Патофизиология делирия [16]

2. Аминокислота триптофан, которая активно транспортируется с помощью LAT1-белков через гематоэнцефалический барьер, является предшественником серотонина и мелатонина. Низкий уровень триптофана и, следовательно, серотонина и мелатонина способствует развитию делирия гиперактивного типа. Высокий уровень триптофана и, соответственно, серотонина и мелатонина способствует развитию гипоактивного типа делирия [50]. Не ясно, обусловлены ли эти эффекты непосредственно серотонином, мелатонином или нейротоксическим эффектом метаболитов триптофана.

3. Аминокислота фенилаланин, также как и триптофан транспортируемая через гематоэнцефалический барьер, является конкурентом триптофана. Высокое содержание фенилаланина приводит к снижению уровней серотонина и мелатонина. После пересечения ГЭБ в цитоплазме нейрона из фенилаланина синтезируется L-тирозин, который гидролизуется ферментом тирозингидроксилазой с образованием L-ДОФА, предшественником дофамина, норадреналина и адреналина. Считается, что высокий уровень фенилаланина обу-

словливает развитие делирия [75]. Окончательного ответа на вопрос, связано ли развитие делирия с повышением уровня норадреналина и дофамина, снижением серотонина и мелатонина или является результатом реализации обоих механизмов, на сегодняшний день нет.

4. Выброс значительного количества цитокинов (IL1, IL2, TNF) у больных, находящихся в тяжелом состоянии, приводит к увеличению свертываемости крови и образованию микроэмболов, которые, попадая в церебральные сосуды, значимо снижают мозговой кровоток, что способствует развитию ПОД.

5. Активация холинергической системы у больных пожилого и старческого возраста. Клинические наблюдения показали увеличение частоты послеоперационного делирия на фоне приема препаратов с антихолинергическим эффектом (атропин, трициклические антидепрессанты, антигистаминные препараты).

Факторы риска

В подавляющем большинстве случаев невозможно выделить какую-либо одну ведущую причину ПОД (обычно их от двух до шести) [59], поскольку этиология этого состояния, как правило, многофакторная. Попытки найти и устранить единственную причину являются чрезмерным упрощением: каждый случай требует детальных повторных обследований на предмет возможных множественных причинных факторов. Описано около шестидесяти факторов риска ПОД.

S. Inouye и P. Charpentier из 25 выделили 5 факторов, способствующих развитию делирия: использование средств фиксации, недоедание, использование более трех лекарственных препаратов, катетеризация мочевого пузыря, любые ятрогенные события [26]. Несколько позже S. Inouye пришел к выводу о том, что у пациентов пожилого возраста предикторами делирия являются нарушения зрения, тяжесть заболевания, когнитивные нарушения, отношение мочевины/креатинин 18 и более [25]. По мнению D. Litaker с соавторами, факторами риска ПОД являются возраст больных более 70 лет, существующие когнитивные нарушения, предоперационное использование наркотических средств или бензодиазепинов, ПОД в анамнезе, злоупотребление алкоголем [37]. Определенную роль в развитии ПОД играют и сосудистые нарушения, связанные с табакокурением или атеросклерозом [60].

F. Radtke с соавторами определили два модифицируемых фактора ПОД. Первый – продолжительность предоперационного ограничения воды и пищи. При длительности этого периода 6 часов и более

частота ПОД возрастала в два раза. Второй – тип используемых интраоперационно наркотических анальгетиков: применение фентанила сопровождалось более высокой частотой ПОД по сравнению с ремифентанилом [57]. Медикаменты являются причиной ПОД в 20–40% случаев: многие из назначаемых препаратов способны вызвать делирий, но среди них особой склонностью к этому обладают лекарства с холинолитической активностью [74], перечень которых представлен ниже.

Препараты, обладающие антихолинергическим эффектом

Амитриптилин	Нифедипин
Ампициллин	Флуразепам
Атропин	Пиперациллин
Ванкомицин	Преднизолон
Варфарин	Ранитидин
Гентамицин	Теofilлин
Гидрокортизон	Тобрамицин
Гидрохлоротиазид	Триамтерен
Дезипрамин	Фенобарбитал
Дексаметазон	Флунитразепам
Диазепам	Флуразепам
Дигоксин	Фуросемид
Дилтиазем	Хлордиазепоксид
Димедрол	Хлорталидон
Дипиридамол	Цефалотин
Доксепин	Цефамандол
Изосорбид	Цефокситин
Имипрамин	Циклосерин
Каптоприл	Циклоспорин
Клиндамицин	Циметидин
Кодеин	

К факторам риска ПОД у больных с переломами бедра относят возраст 65 лет и более, когнитивные дисфункции в анамнезе или деменцию, сопутствующую тяжелую соматическую патологию [81].

К периоперационным факторам относятся интраоперационная кровопотеря, гемотрансфузии, послеоперационный уровень гематокрита 30% и ниже [41], а также болевой синдром, независимо от метода обезболивания [19].

Взаимосвязь между методом анестезии и развитием послеоперационного делирия окончательно не установлена. Однако значительное число препаратов, используемых при анестезии, способствуют возникновению ПОД. К ним относятся антихолинергические средства, миорелаксанты, антигистаминные препараты, опиатные анальгетики, кортикостероиды и, кроме того, введение больному более шести препаратов или более трех новых лекарств.

Показано, что при эндопротезировании тазобедренного сустава использование нейроаксиальных блокад по сравнению с многокомпонентным общим обезболиванием сопровождается у пожилых пациентов снижением частоты ПОД [51].

Провоцирующими факторами ПОД являются средства физической фиксации, нарушение питания, назначение более 3 новых препаратов, установка мочевого катетера, нарушения водно-электролитного баланса [25].

Суммарно предоперационные факторы риска и триггеры развития послеоперационного делирия представлены в таблице 1.

Таблица 1

Предоперационные факторы риска и триггеры развития послеоперационного делирия [29]

Факторы риска	Триггеры
Деменция	Болевой синдром
Депрессия	Физическая фиксация
Возраст 70 лет и более	Нарушение питания
Назначение наркотических анальгетиков	Назначение трех и более препаратов
Назначение бензодиазепинов	Катетеризация мочевого пузыря
ПОД в анамнезе	Анемия
Нарушение зрения	Водно-электролитные нарушения
Злоупотребление алкоголем в анамнезе	Интраоперационная кровопотеря
Тяжелая сопутствующая патология (ASA III и более)	Интраоперационная гемотрансфузия
Мочевина/креатинин > 18	
Табакокурение	
Прием трех и более препаратов	
Препараты с антихолинергическим эффектом	
Нарушение слуха	
Гипоальбуминемия	
Почечная недостаточность	

Диагностика делирия

По критериям DSM-IV-TR делирий определяется в случае наличия нарушений сознания (уменьшение ясности сознания, невозможность сосредоточиться, переключать внимание и концентрироваться) и изменения мышления (снижение памяти, дезориентация, нарушения речи) или развития нарушения психики, которое нельзя объяснить уже установленной деменцией.

Диагностическими критериями делирия по МКБ10 является наличие следующих клинических признаков: нарушения сознания и внимания, глобальные расстройства мышления, психомоторные расстройства, нарушение сна и эмоций.

A. Luetz с соавторами для раннего выявления ПОД рекомендуют скрининг у пациентов ОПИТ каждые 8 часов [39].

Одними из первых предвестников делирия являются невнимательность (пациент не в состоянии поддерживать диалог) и нарушение мышления (не может осознавать происходящее). Расстройства внимания, которые тесно коррелируют с расстройствами мышления, выявляются достаточно легко с помощью формальных когнитивных тестов. Например, можно попросить пациента назвать цифры в обратном порядке. Ухудшение показателей мышления проявляется в виде дезориентации во времени и месте, в собственной личности, памяти, а также изменении темпа и связности речи. В этой ситуации больной не может нарисовать простейшую геометрическую фигуру. В ряде случаев отмечаются специфические расстройства зрительного восприятия: иллюзии (неправильное восприятие реальных сенсорных стимулов) и/или галлюцинации, варьирующие от простых вспышек и звуков до вполне связанных картин).

Несмотря на то, что диагноз ПОД, как правило, устанавливается клинически, в литературе широко обсуждается возможность использования формализованных клинико-номинальных шкал для улучшения диагностики данного расстройства, измерения выраженности симптомов делирия в динамике, эффективности лечебных мероприятий.

При использовании шкалы DSM-IV послеоперационный делирий выявлялся в широких пределах – от 16,1% [4] до 81,3% [13]. При использовании шкалы CAM-ICU в ОПИТ делирий выявлялся у 31,7% пациентов [77].

Метод CAM-ICU (приложение 1) позволяет оценить наличие или отсутствие следующих признаков: острого начала и волнообразного течения, невнимательности либо дезорганизации мышления или изменения уровня сознания и имеет чувствительность в 93–100%, специфичность в 98–100%. Метод CAM имеет чувствительность от

43% до 90% и специфичность от 84% до 100%. Шкала MMSE (приложение 2) имеет чувствительность 91%, специфичность 92%.

Тем не менее, анализ типичной клинической практики показывает, что ведущая роль в диагностике отводится клиническим признакам, а частота применения шкал не превышает 11% (рис. 2).

Значимая роль в выявлении причин послеоперационного делирия принадлежит лабораторным и инструментальным исследованиям, помогающим выявить сопутствующую или вновь возникшую соматическую патологию (табл. 2).

Таблица 2

Значения лабораторных и инструментальных исследований у пациентов с делирием

Лабораторные тесты	Значение
Общий анализ крови	Анемия, инфекция
Показатели метаболизма	Электролитные нарушения, дегидратация, уровень глюкозы, функции почек и печени
Альбумин	Дефицит питательных веществ
Анализ мочи	Инфекции мочевыводящих путей Бензодиазепины, трициклические антидепрессанты, опиоиды
Рентгенограмма грудной клетки	Пневмония, застойная сердечная недостаточность
Аммиак сыворотки крови	Печеночная энцефалопатия
КТ или МРТ головы	ОНМК, кровоизлияния, гематомы, объемные поражения
Цереброспинальная жидкость	Инфекция ЦНС

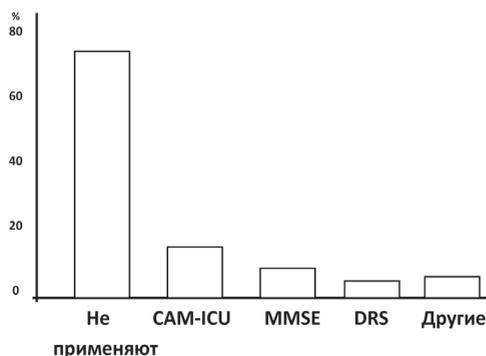


Рис. 2. Частота использования шкал для диагностики ПОД [40]

Клиника делирия развивается в среднем через 24 ± 21 часов после операции, длительность составляет $2,9 \pm 2$ суток и тесно коррелирует с назначением бензодиазепинов, опиоидов, высоких доз пропофола, а также предшествующей деменцией.

Виды делирия

В зависимости от преобладающих психомоторных симптомов клинически принято разделять делирий на три типа: гиперактивный, гипоактивный и смешанный, сочетающий признаки гипер- и гипоактивного. Впервые разделение делирия на типы было предложено В. Liptzin и S. Levkoff в 1992 г. [36]. Гиперактивный тип характеризуется выраженной психомоторной активностью, беспокойством, настороженностью, быстрой возбудимостью, громкой и настойчивой речью. У «буйного» больного, привлекающего внимание окружающих, диагноз делирия не вызывает затруднений. Для гипоактивного типа характерны психомоторная замедленность, спокойствие, отрешенность, ослабление реактивности и речевой продукции. У «тихого» больного, не беспокоящего других больных и медицинский персонал, диагноз делирия зачастую не верифицируется.

Мнения о частоте встречаемости типов делирия разнятся: одни авторы считают наиболее распространенными смешанный (54,9%) и гипоактивный (43,5%), тогда как гиперактивный отмечают редко – в 1,6% случаев [54]. Другие установили соотношение частоты развития гиперактивного, гипоактивного и смешанного типов как 10:3:4 соответственно [1].

Для диагностики типа делирия можно использовать таблицу 3. Гиперактивный тип делирия верифицируется при наличии трех и более признаков, приведенных в левой графе таблицы, гипоактивный – четырех и более признаков – в правой.

Уровень активности больного в течение одного эпизода делирия может меняться или не подпадать ни под одну из указанных категорий, в таком случае тип делирия определяется как смешанный.

ПОД следует отличать от других синдромов, связанных с поражением мозга, особенно от деменции. Основные дифференциально-диагностические признаки приведены в таблице 4.

Таблица 3

Диагностика типов делирия [36]

Гиперактивный	Гипоактивный
Возбуждение Беспокойство Быстрая и громкая речь Гневливость Агрессивность Отказ от сотрудничества Раздражительность Смех Ругань/пение Эйфория Бессвязная речь Кошмары Навязчивые мысли Отвлекаемость	Отрешенность Вялость Снижение внимания Замедленная речь Апатия Снижение двигательной активности

Таблица 4

Дифференциальная диагностика делирия и деменции

Признаки	Делирий	Деменция
Развитие	Внезапное, возможно определить время начала	Постепенное с неопределенным временем начала развития симптомов
Продолжительность	2–3 суток	Постоянная
Течение	Обычно обратимое	Медленное и постоянно прогрессирующее
Уровень сознания	Спутанное	Ясное
Ориентация	Дезориентация	В легких случаях может быть не нарушена
Мышление	Дезорганизованное	Обедненное
Внимание	Постоянная невнимательность	Может быть не нарушено
Память	Нарушения краткосрочной памяти	Нарушения всех видов памяти

Интенсивная терапия послеоперационного делирия

В работе Y. Skrobik с соавторами показано, что основная роль в успехе лечения делирия принадлежит реализации образовательных программ для персонала клиник и внедрение современных алгоритмов [69] (табл. 5).

Лечение послеоперационного делирия [5]

У всех пациентов ОРИТ	У пациентов с делирием	
	Послеоперационный делирий	Синдром отмены
<p>Используйте методы скрининга делирия у всех пациентов в течение периода их пребывания в ОРИТ;</p> <p>Поддерживайте высокую настороженность в отношении делирия.</p> <p>Проводите дифференциальный диагноз.</p> <p>Устраняйте факторы, способствующие развитию делирия.</p>	<p>Умеренно выраженные симптомы</p> <p>1-я линия: галоперидол 2–5 мг внутрь 3–4 раза в сутки, титруя по симптоматике.</p> <p>2-я линия: оланзапин 5 мг внутрь в сутки для пациентов с непереносимостью галоперидола (паркинсонизм).</p> <p>Средняя и тяжелая степени тяжести делирия</p> <p>1-я линия: галоперидол 0,5–10,0 мг внутривенно. Удваивайте дозу через 20–30 мин., если нет эффекта или не возникают побочные эффекты. При достижении эффекта – регулярное назначение препарата.</p> <p>2-я линия: постоянная инфузия галоперидола 5–10 мг/ч.</p> <p>3-я линия: оланзапин 2,5–10,0 мг внутримышечно с повторным введением через 2 ч у пациентов с непереносимостью галоперидола (паркинсонизм).</p>	<p>Бензодиазепины</p> <p>Назначайте бензодиазепины и титруйте до минимальной эффективной дозы, используя подходящий путь введения. Сокращайте дозу в течение дней и недель. Длительно действующие бензодиазепины, такие как лоразепам, могут быть использованы для подбора режима отмены.</p> <p>Опиоиды</p> <p>Назначайте опиоиды и титруйте до минимальной эффективной дозы, используя подходящий путь введения. Сокращайте дозу в течение дней и недель. Длительно действующие опиоиды, такие как метадон, могут быть использованы для подбора режима отмены. Также используется клонидин, хотя побочные эффекты ограничивают клиническую пользу.</p> <p>Антидепрессанты</p> <p>Возобновляйте обычный прием препаратов так скоро, как это возможно. В случаях, если это невозможно, рассмотрите возможность использования внутривенного, буккального или ректального путей введения, если они доступны. При недоступности альтернативных путей введения – симптоматическое лечение.</p>

Таблица 5 (окончание)

У всех пациентов ОРИТ	У пациентов с делирием	
	Послеоперационный делирий	Синдром отмены
Профилактика у всех пациентов: Нефармакологические методы Психологическая поддержка и ориентация Невраждебное окружение Поддерживайте осведомленность Удаляйте потенциальные органические раздражители Фармакологические методы Избегайте препаратов с антиму斯卡риновым эффектом. Избегайте препаратов, нарушающих фазы сна.	Адьювантная терапия Опасное моторное возбуждение Мидазолам 5–10 мг внутривенно каждые 2–3 мин. до успокоения пациента. Гипоактивный делирий 10-30 мг метилфенидата в сутки, разделенного на несколько приемов в дополнение к стандартной терапии. Титруйте до максимума 50 мг в сутки. Ночная седация 50 мг тразадона внутрь на ночь на 7 дней или 2–5 мг внутривенно на ночь	Этанол Используйте бензодиазепины в качестве препаратов 1-й линии, титруя до минимальной эффективной дозы. Сокращайте дозу в течение нескольких дней. Клонидин не может быть рекомендован (нет доказательств его эффективности). Никотин Использование замещающей терапии в виде пластырей. Энтеральное назначение клофелина и никотин-заместительная терапия могут использоваться совместно, если реакции отмены особенно интенсивны.

При возникновении делирия в первую очередь необходимо выявить и по возможности устранить причину, вызвавшую это состояние. Следует отметить, что в значительном числе случаев непосредственную причину делирия установить не представляется возможным.

Для фармакологического лечения ПОД используются препараты нескольких групп, включая нейролептики, ингибиторы холинэстеразы, антидепрессанты, бензодиазепины, но на сегодняшний день ни одна из схем не утверждена FDA [56].

Практика работы 1384 врачей 41 стационара Северной Америки показала, что для терапии делирия используются различные группы препаратов (рис. 3). При гиперактивном типе делирия почти в 80%

случаев использовался галоперидол и в менее чем в 20% – пропофол (рис. 4), при гипоактивном типе – лекарственные средства не применялись в 75%, пропофол использовался в 17% случаев (рис. 5).

Эффективность применения антипсихотических лекарств, которые являются препаратами выбора для лечения послеоперационного делирия, доказана в многочисленных рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях.

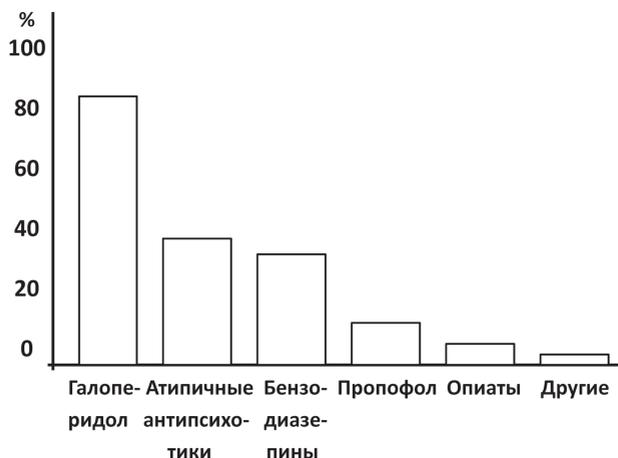


Рис. 3. Типичная практика седативной терапии у больных с ПОД [52]

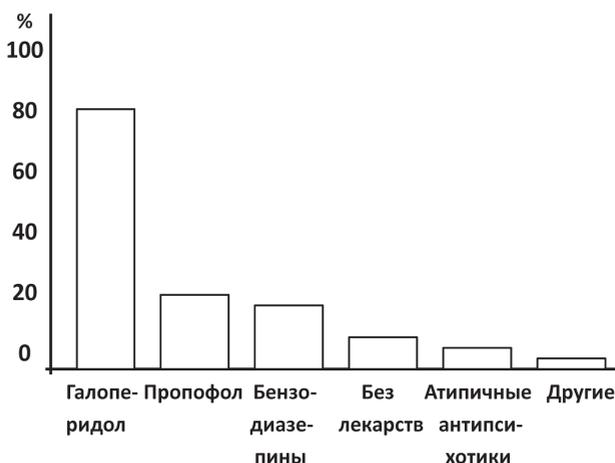


Рис. 4. Частота применения лекарственных препаратов при гиперактивном типе ПОД [40]

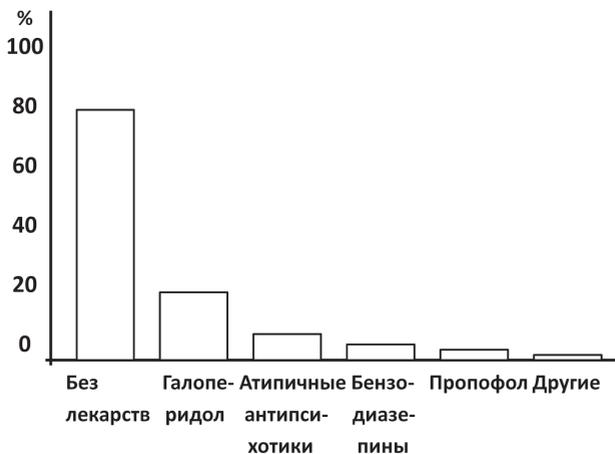


Рис. 5. Частота применения лекарственных препаратов при гипоактивном типе ПОД [40]

Галоперидол, использующийся для лечения делирия с 1960 г., является препаратом первой линии и рекомендован Обществом интенсивной терапии и Американской психиатрической ассоциацией [6, 28]. Препарат обладает незначительной частотой антихолинергических побочных эффектов, в меньшей степени снижает АД по сравнению с другими типичными антипсихотическими препаратами. Механизм действия галоперидола обусловлен центральной блокадой DA-2 рецепторов и, в меньшей степени, – DA-1 рецепторов.

Препарат вводится по 2–10 мг внутривенно каждые 20–30 мин до достижения желаемого эффекта, затем дозировку уменьшают на 25% и вводят с интервалом 4–6 ч с последующим снижением и прекращением в течение нескольких дней. Максимальная доза – 240 мг в сутки. Энтеральное назначение от 0,5 до 10,0 мг галоперидола целесообразно использовать у пациентов, у которых делирий выявлен при скрининге. В большинстве случаев для достижения эффекта достаточно 10–60 мг галоперидола в сутки [2].

Длительная инфузия галоперидола может назначаться пациентам, у которых использовались множественные болюсные введения (8 доз по 10 мг за 24 ч или более чем по 10 мг в час в течение 5 ч). В тяжелых случаях используют внутривенно болюсное введение 10 мг галоперидола с последующей инфузией со скоростью 5–10 мг/ч. При

использовании высоких доз требуется контроль за сегментом QT. При появлении удлинения QT (QT > 450 мсек или на 25% больше, чем на предыдущих ЭКГ) необходимо снижать дозу или прекращать введение галоперидола. Кроме того, в этой ситуации следует следить за развитием экстрапирамидальной симптоматики, при возникновении которой введение галоперидола необходимо отменить.

Атипичные нейролептики – новый класс препаратов, которые по сравнению с классическими (типичными) антипсихотиками обладают более низкой степенью сродства с D2-рецепторам и наличием мультирецепторного профиля связывания, что обуславливает мягкость действия и лучшую переносимость препаратов этой группы (табл. 6).

Анализ 23 исследований применения атипичных антипсихотиков при лечении делирия показал эффективность и безопасность препаратов этой группы [53]. Положительный эффект при лечении делирия установлен при использовании оланзапина и рисперидона [3, 30], кветиапина [73], арипипразола [9]. Попытки использования ингибиторов холинэстеразы успехом не увенчались. Применение для лечения делирия у ортопедо-травматологических больных донепезила не дало желаемых результатов [35, 63]. Применение ривастигмина также не привело к успеху [47, 49]. Впоследствии из-за летальных исходов исследования ривастигмина были прекращены [68, 76]. Неудачными были попытки применения у ортопедо-травматологических больных цитиколина [11]. Опубликовано несколько сообщений об эффективности лечения делирия антидепрессантами [20]. Однако результаты этих работ требуют подтверждения, поскольку в них описывается всего 8 пациентов. Нецелесообразность использования при ПОД бензодиазепинов, если это не алкогольный делирий, установлена в Кохрановском обзоре [38].

Таблица 6

Фармакология атипичных антипсихотиков

Свойства	Рisperидон	Оланзапин	Кветиапин	Зипразидон
<i>Рецепторы</i>				
Допаминовые	+++	++	+	
Серотониновые	+++	+++	+	++++
α -аденорецепторы	++	+	+++	+
Гистаминовые	+	++	+	-
Мускариновые	-	++	+	-
<i>Дозировка</i>	0,25–0,50 мг внутрь два раза в день	2,5–5,0 мг внутрь, 5–10 мг в.м.	25–50 мг внутрь два раза в день	10 мг каждые 2 ч или 20 мг каждые 4 ч в.м., 40 мг внутрь каждые 6 ч
<i>Пик действия</i>	1 ч	внутри: 5–6 ч в.м.: 15–45 мин	1 ч	внутри: 5 ч в.м.: 60 мин
<i>Период полужизни</i>	3–24 ч	20–70 ч	7 ч	4–10 ч
<i>Побочные эффекты</i>				
Седация	++	+++	+++	++
ЭПС	+++*	+++*	+	+
ЗНС	+	?	+	?
Антихолинергический эффект	+	+++	++	
Ортостатические нарушения	++++	+++	++	++
Гипергликемия	+	+++	++	+
Удлинение интервала QT	+	?	?	+++*

ЭПС – экстрапирамидная симптоматика, ЗНС – злокачественный нейролептический синдром, «+» – мало выражен, «++» – слабо выражен, «+++» – умеренно выражен, «++++» – сильно выражен, «+++++» – максимально выражен, «?» – неизвестно, «-» – отсутствие активности, «*» – эффекты дозозависимы.

Профилактика послеоперационного делирия

Примерно в 40% случаев развитие ПОД можно предотвратить. В одном из клинических исследований показана возможность снижения частоты этого осложнения с 26% до 8% [17].

Поскольку не все врачи знакомы с делирием, перед оперативным вмешательством целесообразна консультация гериатра, составление полного списка лекарств, которые принимает пациент, с целью выявления и исключения препаратов, способствующих развитию делирия. У больного с собой должны быть знакомые вещи – семейные фотографии, четки и т.п.

К нефармакологическим методам профилактики ПОД относятся обеспечение и поддержание ориентации больного во времени и пространстве, что представляется крайне важным и значимым. Целесообразно выявить и устранить нарушения зрения и слуха – предоставить больному его очки и/или слуховой аппарат, а также вернуть ему зубные протезы. Общаться с пациентом необходимо четко и лаконично, периодически напоминать ему о его местонахождении, дне, текущем времени, ключевых личных данных. Следует предоставить возможность больному участвовать в лечебном процессе (например, периодически оценивать интенсивность болевого синдрома).

Для сохранения контакта больного с внешним миром целесообразно использовать телевидение или радио, а для релаксации – прослушивание через наушники записей с «белыми» шумами. Следует по возможности устранить источники повышенного шума до менее 45 децибел днем и менее 20 децибел ночью (работающие аппараты, громкие разговоры и пр.).

Поддержание минимального уровня физической активности может быть достигнуто путем выполнения под контролем инструктора по ЛФК трижды в день по 15 мин лечебной гимнастики. Необходимо обеспечить цикл день/ночь с выключением света ночью, но постоянным освещением днем, а также путем максимального ограничения процедур и манипуляций в ночное время. Кроме того, следует поддерживать температурный режим (21,1°С – 23,8°С). К уходу за больными целесообразно привлекать родственников, присутствие которых будет поддерживать у пациента ощущение безопасности и ориентации.

Поскольку послеоперационный делирий достаточно часто возникает у пациентов, оперированных по поводу переломов шейки бедра, были предложены профилактические меры, которые включают обеспечение адекватной доставки кислорода (SpO₂ более 95%, систолическое АД более 90 мм рт.ст., гематокрит более 30%), коррекция водно-электролитного баланса, устранение болевого синдрома,

нормализация функций ЖКТ и мочеотделения, а также выяснение и устранение из назначений препаратов с антихолинэргическими или допаминэргическими свойствами.

По мнению А. Charut и G. Bryson [7], методы профилактики ПОД должны включать в пред- и послеоперационном периодах консультацию гериатра, назначение галоперидола по 0,5 мг энтерально три раза в день в течение 72 ч до и в течение 3 дней после операции, блокаду запирающего нерва (фасция-илиака компартмент блок) с использованием 0,25% раствора бупивакаина в дозе 0,3 мл/кг перед операцией и в первые 1–2 дня после операции или до купирования делирия. Этими же авторами показано, что общая анестезия севофлураном (включая индукцию) сопровождается меньшей частотой ПОД по сравнению с анестезией пропофолом.

Следует отметить, что профилактический энтеральный прием галоперидола не снижал частоту ПОД, но уменьшал его длительность [64].

В недавней работе К. Larsen с соавторами [31] показали эффективность профилактического назначения до и после операции одновременного эндопротезирования коленного и тазобедренного суставов оланзапина в дозе по 5 мг. Частота возникновения ПОД в группе оланзапина была значительно ниже, чем в группе плацебо. Однако в случае возникновения у них делирий протекал более тяжело и продолжался дольше по сравнению с пациентами контрольной группы.

Существует метод профилактики ПОД у пожилых пациентов путем внутривенного болюсного введения 0,5 мг галоперидола с последующей инфузией препарата со скоростью 0,1 мг/ч в течение 12 часов [79]. Авторы продемонстрировали, что в основной группе ПОД развился в 15,3% случаев, тогда как в контрольной – в 23,2%.

Перспективным представляется назначение в премедикацию пациентам группы высокого риска в отношении развития послеоперационного делирия 900 мг габапентина.

Научное обоснование профилактики послеоперационного делирия описано в работе А. Morandi с соавторами [44]. Авторы предложили особо обращать внимание на некоторые параметрам по правилу ABCDE, где А (Awakening) – пробуждение, В (Breathing) – дыхание, С (Choice) – выбор седативных и анальгетических препаратов, D (Daily) – ежедневный мониторинг делирия и Е (Early mobility Exercise) – ранняя активизация. Схематично профилактика ПОД представлена на рисунке 6.

Ежедневная временная отмена седации с последующей оценкой функций газообмена позволяют снизить частоту ПОД [21], однако в клинической практике это выполняется нечасто [52].



Рис. 6. Схема профилактики послеоперационного делирия [44]

Показано, что использование анестезии севофлураном сопровождается меньшей частотой ПОД по сравнению с пропофолом [45]. Ингаляция закиси азота также не увеличивала частоту ПОД [33].

Интраоперационное применение поверхностной седации пропофолом в дозе 214 ± 32 мг при спинальной анестезии является простым, эффективным и безопасным способом уменьшения частоты развития (23,9% против 43,9%) и длительности течения ($0,6 \pm 1,3$ дней против $1,5 \pm 2,9$ дней) ПОД у пожилых больных ортопедо-травматологического профиля.

Для седации в ОРИТ традиционно используются пропофол, бензодиазепины и опиаты, которые значимо изменяют режима сна [5].

Оценка 2-агониста клонидина в сочетании с дексмедетомидином, используемых для седации у пациентов в ОРИТ, показала укорочение времени интубации трахеи и снижение частоты делирия [58].

В одном из последних исследований показано, что отказ от седации в послеоперационном периоде снижает длительность ИВЛ и уменьшает частоту делирия [71], однако маловероятно, что подобная тактика найдет широкое применение в клинической практике.

Ежедневный скрининг способствует раннему выявлению делирия, более эффективному его лечению [70].

Ранняя активизация, активное проведение занятий по лечебной физкультуре способствуют снижению частоты делирия и обеспечивают более высокие показатели когнитивных функций при выписке из стационара [65].

Последствия делирия

Развитие ПОД способствует увеличению длительности пребывания пациентов как в ОРИТ, так и в стационаре [24, 32]. Каждый дополнительный день, проведенный пациентом с делирием в ОРИТ, увеличивает на 10% риск смерти в течение года [55]. Недавний мета-анализ показал, что бред во время госпитализации удваивает риск попадания пациента в психиатрическую клинику после выписки из стационара и в 10 раз увеличивает риск развития деменции, независимо от таких факторов, как возраст, пол и сопутствующие заболевания [80].

Установлено, что 6-месячная смертность у пациентов при возникновении ПОД статистически значимо выше по сравнению с больными, у которых делирий не наблюдался – 34% и 15% соответственно [14]. Аналогичные данные получены в работах S.M. Lin с соавторами [34] – 63,6% и 32,5% соответственно и J. Ouilinet с соавторами [48] – 15,9% и 2,4% соответственно. Факт более высокой смертности у пациентов, перенесших ПОД, подтвержден в недавнем крупном международном исследовании [62].

Развитие ПОД существенно увеличивает длительность госпитализации пациентов (в среднем на 10 суток) [14], а также стоимость лечения больных, причем величина расходов находится в прямой зависимости от тяжести делирия [43].

Установлено, что после выписки больных из стационара когнитивные нарушения сохраняются спустя 3 месяца у 80% пациентов, спустя 12 месяцев – у 70,1% пациентов [23].

Заключение

Несмотря на достижения в патофизиологии, фармакологии, нейробиологии, проблемы предупреждения, диагностики и лечения ПОД остаются актуальными. Результаты научных исследований свидетельствуют о том, что ПОД связан с увеличением длительности госпитализации, ростом госпитальных расходов, повышением заболеваемости и смертности. Современные методы профилактики и лечения делирия имеют ограниченную доказательную базу. Основным направлением профилактики ПОД являются попытки модификации факторов риска его развития. Необходимы дальнейшие исследования с целью разработки правильных и научно обоснованных методов профилактики и терапии ПОД.

**Шкала скрининга делирия CAM-ICU
(двухуровневый подход для оценки сознания)**

Уровень I. Оценка седации.**Шкала агитации и седации Richmond: RASS [66]**

Оценка	Название	Описание	
+4	Агрессивный	Открыто агрессивен, склонен к насилию, представляет непосредственную угрозу для персонала	
+3	Очень агитирован	Дергает или удаляет трубку(и) или катетер(ы); агрессивен	
+2	Ажитирован	Частые нецеленаправленные движения, сопротивление вентилятору	
+1	Беспокойный	Тревожен, но движения не направлены агрессивно	
0	Внимательный и спокойный		
-1	Сонливый	Не полностью внимателен, но длительное время находится в сознании (открывает глаза / контактирует глазами) на голос (≥ 10 сек)	} Вербальная стимуляция
-2	Легкая седация	Просыпается на короткий промежуток времени и контактирует глазами на голос (< 10 сек)	
-3	Умеренная седация	Движение или открытие глаз на голос (но нет контакта глазами)	

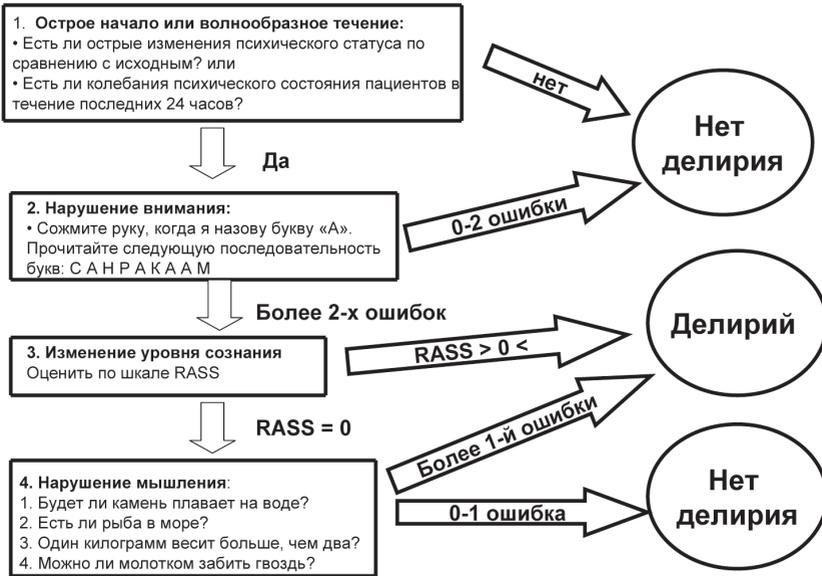
Если значение RASS -4 или -5 остановитесь на этом этапе и оцените пациента повторно позже.

-4	Глубокая седация	Нет ответа на голос, но есть движение или открывание глаз на физическую стимуляцию	} Физическая стимуляция
-5	Непробуждаемый	Нет ответа на голос или физическую стимуляцию	

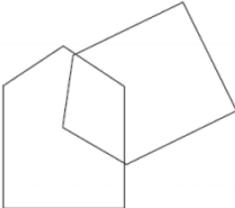
Если значение RASS выше -4 (от -3 до +4), переходите ко второму уровню оценки.

Уровень II. Оценка делирия

Шкала оценки делирия в ОРИТ ICU (CAM-ICU)



**Краткое исследование психического состояния
(MMSE, Mini-mental state examination) [18]**

Оценка когнитивной сферы	Баллы
1. Ориентировка во времени: назовите дату (число, месяц, год, день недели)	0–5
2. Ориентировка в месте: где мы находимся? (страна, область, город, клиника, комната)	0–5
3. Восприятие: повторите три слова: карандаш, дом, копейка	0–3
4. Концентрация внимания: серийный счет («от 100 отнять 7») – пять раз либо: Произнесите слово «земля» наоборот	0–5
5. Память: припомните 3 слова (см. п. 3)	0–3
6. Речь: название (ручка и часы). Повторите предложение: «Никаких если, и или но»	0–2
7. 3-этапная команда: «Возьмите правой рукой лист бумаги, сложите его вдвое и положите на стол»	0–1
8. Чтение: «Прочтите и выполните» а) Закройте глаза б) Напишите предложение	0–3
9. Срисуйте рисунок 	0–3

Инструкции

1. *Ориентировка во времени.* Попросите больного полностью назвать сегодняшнее число, месяц, год и день недели. Максимальный балл (5) дается, если больной самостоятельно и правильно называет число, месяц и год. Если приходится задавать дополнительные вопросы, ставится 4 балла.

Дополнительные вопросы могут быть следующие: если больной называет только число, спрашивают: «Какого месяца?» «Какого года?» «Какой день недели?»». Каждая ошибка или отсутствие ответа снижает оценку на один балл.

2. *Ориентировка в месте.* Задается вопрос: «Где мы находимся?». Если больной отвечает не полностью, задаются дополнительные вопросы. Больной должен назвать страну, область, город, учреждение, в котором происходит

обследование, номер комнаты (или этаж). Каждая ошибка или отсутствие ответа снижает оценку на один балл.

3. *Восприятие.* Дается инструкция: «Повторите и постарайтесь запомнить три слова: карандаш, дом, копейка». Слова должны произноситься максимально разборчиво со скоростью одно слово в секунду. Правильное повторение слова больным оценивается в один балл для каждого из слов. Следует повторять слова столько раз, сколько это необходимо, чтобы испытуемый правильно их повторил. Однако оценивается в баллах лишь первое повторение.

4. *Концентрация внимания.* Просят последовательно вычитать из 100 по 7. Достаточно пяти вычитаний (до результата «65»). Каждая ошибка снижает оценку на один балл. Другой вариант: просят произнести слово «земля» наоборот. Каждая ошибка снижает оценку на один балл. Например, если произносится «ямлез» вместо «ялмез» ставится 4 балла; если «ямлзе» – 3 балла, и т. д.

5. *Память.* Просят больного вспомнить слова, которые заучивались в п. 3. Каждое правильно названное слово оценивается в один балл.

6. *Речь.* Показывают ручку и спрашивают: «Что это такое?», аналогично – часы. Каждый правильный ответ оценивается в один балл. Просят больного повторить вышеуказанную сложную в грамматическом отношении фразу. Правильное повторение оценивается в один балл.

7. Устно дается команда, которая предусматривает последовательное совершение трех действий. Каждое действие оценивается в один балл.

8–9. Даются три письменных команды; больного просят прочитать их и выполнить. Команды должны быть написаны достаточно крупными печатными буквами на чистом листе бумаги. Правильное выполнение второй команды предусматривает, что больной должен самостоятельно написать осмысленное и грамматически законченное предложение. При выполнении третьей команды больному дается образец (два пересекающихся пятиугольника с равными углами), который он должен перерисовать на нелинованной бумаге. Если при перерисовке возникают пространственные искажения или несоединение линий, выполнение команды считается неправильным. За правильное выполнение каждой из команд дается один балл.

Интерпретация результатов

Результат теста получается путем суммации результатов по каждому из пунктов. Максимум – 30 баллов, что соответствует наиболее высоким когнитивным способностям. Чем меньше результат теста, тем более выражен когнитивный дефицит.

≥25 баллов	норма
21–24 балла	легкая деменция
10–20 баллов	умеренная деменция
≤9 баллов	тяжелая деменция

Литература

1. Ибрагимов Н.Ю. Послеоперационный делирий и когнитивные нарушения у пожилых пациентов: факторы риска и профилактика [автореф. дис. ... канд. мед. наук]. СПб.: МАПО; 2009.
2. Смулевич А.Б. Психические расстройства в клинической практике. М.: МЕДпресс-информ; 2012. с. 464–466.
3. Attard A., Ranjith G., Taylor D. Delirium and its treatment. *CNS Drugs*. 2008; 22(8):631-644.
4. Bergeron N., Dubois M.J., Dumont M., Dial S., Skrobik Y. Intensive care delirium screening checklist: evaluation of a new screening tool. *Intensive Care Med*. 2001;27(5):859864.
5. Borthwick M., Bourne R., Craig M., Egan A., Oxley J. Detection, prevention and treatment of delirium in critically ill patients. United Kingdom Clinical Pharmacy Association. 2006.
6. Campbell N., Boustani M.A., Ayub A., Fox G.C., Munger S.L., Ott C., Guzman O., Farber M., Ademuyiwa A., Singh R. Pharmacological management of delirium in hospitalized adults – a systematic evidence review. *J. Gen. Intern. Med*. 2009;24(7):848-853.
7. Chaput A.J., Bryson G.L. Postoperative delirium: risk factors and management: Continuing professional development. *Can. J. Anesth*. 2012; 59:304-320.
8. Contin A.M., Perez-Jara J., Alonso-Contin A., Enguix A., Ramos F. Postoperative delirium after elective orthopedic surgery. *Int. J. Geriatr. Psychiatry*. 2005;20(6):595-597.
9. Crocq M.A., Camus V., Millet B., Gliskman J., Azorin J.M., Krebs M.O., Limosin F., Costentin J., Daléry J. Clinical potentialities and perspectives for the use of aripiprazole in other disorders than its classical indications. A critical analysis of the recent literature. *Encephale*. 2008;34(2):187-193.
10. Deiner S., Silverstein J.H. Postoperative delirium and cognitive dysfunction. *Br. J. Anaesth*. 2009; 103(Suppl. 1): i41-i46.
11. Dnaz V., Rodniguez J., Barrientos P., Serra M., Salinas H., Toledo C., Kunze S., Varas V., Santelices E., Cabrera C., Farnas J., Gallardo J., Beddings M.I., Leiva A., Cumsille M.A. Use of procholinerics in the prevention of postoperative delirium in hip fracture surgery in the elderly. A randomized controlled trial. *Rev. Neurol*. 2001; 33(8):716719.
12. 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.
13. Ely W., Gautam S., Margolin R. Francis J., May L., Speroff T et al. The impact of deliium in the intensive care unit on hospital length of stay. *Intensive Care Med*. 2001; 27: 1892-1900.
14. Ely W., Shintani A., Tmman B., Speroff T., Gordon S., Harrell F. et al. Delirium as a predictor of mortality in mechanically ventilated patients in the intensive care unit: *JAMA*. 2004; 291:1753-1762.
15. Ely E.W., Truman B., Shintani A., Thomason J.W., Wheeler A.P., Gordon S., Francis J., Speroff T., Gautam S., Margolin R., Sessler C.N., Dittus R.S., Bernard G.R. Monitoring sedation status over time in ICU patients: reliability and validity of the Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS). *JAMA*. 2003; 289 (22): 2983-2991.
16. Figueroa-Ramos M., Arroyo-Novoa C., Lee K., Padilla G., Puntillo K. Sleep and delirium in ICU patients: A review of mechanisms and manifestations. *Intensive Care Med*. 2009; 35:781-795.
17. Flaherty J.H. The evaluation and management of delirium among older persons. *Med. Clin. North. Am*. 2011;95(3):555-577.
18. Folstein M.F., Folstein S.E., McHugh P.R. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of psychiatric research*. 1975;12 (3): 189-198.

19. Fong H.K., Sands L.P., Leung J.M. The role of postoperative analgesia in delirium and cognitive decline in elderly patients. 2006;102:1255-1266.
20. Furuse T., Hashimoto K. Sigma-1 receptor agonist fluvoxamine for postoperative delirium in older adults: report of three cases. *Ann. Gen. Psychiatry.* 2010;9:28.
21. Girard T., Kress J., Fuchs B., Thomason J., Schweickert W., Pun B. et al. Efficacy and safety of a paired sedation and ventilator weaning protocol for mechanically ventilated patients in intensive care (Awakening and breathing controlled trial): A randomised controlled trial. *Lancet.* 2008; 371:126-134.
22. Girard T., Pandharipande Ely W. Delirium in the intensive care unit. *Critical Care.* 2008;12(3):S3.
23. Girard T. Jackson J. Pandharipande P. Pim B. Thompson J. Shintani A et al, Delirium as a predictor of long-term cognitive impairment in survivors of critical illness: *CnY Care Med.* 2010: 38(7): 1513-1520.
24. Gonzalez M., Martinez G., Calderon J., Villarroel L., Yuri F., Rojas C. et al. Impact of delirium on short-term mortality in elderly inpatients: a prospective cohort study. *Psychosomatics.* 2009;50:234-238.
25. Inouye S. Delirium in older persons. *N. Engl. J. Med.* 2006;354:1157-1165.
26. Inouye S.K., Charpentier P.A. Precipitating factors for delirium in hospitalized elderly persons. *JAMA.* 1996;275:852-857
27. Inouye S.K. Predisposing and precipitating factors in delirium in hospitalized older patients. *Dement Geriatr. Cogn. Disord.* 1999;10:393-400.
28. 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; 30:119-141.
29. Jacobs D.G. Special considerations in geriatric injury. *Curr. Opin. Crit. Care.* 2003;9:535-539.
30. Kim S.W., Yoo J.A., Lee S.Y., Kim S.Y., Bae K.Y., Yang S.J., Kim J.M., Shin I.S., Yoon J.S. Risperidone versus olanzapine for the treatment of delirium. *Hum. Psychopharmacol.* 2010;25(4):298-302.
31. Larsen K.A., Kelly S.E., Stern T.A., Bode R.H. Jr., Price L.L., Hunter D.J., Gulczynski D., Bierbaum B.E., Sweeney G.A., Hoikala K.A., Cotter J.J., Potter A.W. Administration of olanzapine to prevent postoperative delirium in elderly joint-replacement patients: a randomized, controlled trial. *Psychosomatics.* 2010;51(5):409-18.
32. Lat I., McMillian W., Taylor S., Janzen J.M., Papadopoulos S., Korth L. et al. The impact of delirium on clinical outcomes in mechanically ventilated surgical and trauma patients. *Crit. Care Med.* 2009;37:1898-1905.
33. Leung J.M., Sands L.P., Vaurio L.E., Wang Y. Nitrous oxide does not change the incidence of postoperative delirium or cognitive decline in elderly surgical patients. *Br. J. Anaesth.* 2006;96(6):754-760.
34. Lin S.-M., Liu C.-Y., Wang C.-H., Lin H.-C., Huang C.-D., Huang P.-Y. et al. The impact of delirium on the survival of mechanically ventilated patients. *Crit. Care Med.* 2004; 32: 2254-2259.
35. Liptzin B., Laki A., Garb J.L., Fingerroth R., Krushell R. Donepezil in the prevention and treatment of post-surgical delirium. *Am J. Geriatr. Psychiatry.* 2005;13(12):1100-1106.
36. Liptzin B., Levkoff S.E. An empirical study of delirium subtypes. *Br. J. Psychiatry.* 1992; 161. 843-845.
37. Litaker D., Locala J., Franco K., Bronson D.L., Tannous Z. Preoperative risk factors for postoperative delirium. 2001;23:84-89.
38. Lonergan E., Luxenberg J., Areosa Sastre A., Wyller T.B. Benzodiazepines for delirium. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2009;(1):CD006379.

39. Luetz A., Heymann A., Radtke F.M., Chenitir C., Neuhaus U., Nachtigall I., von Dossow V., Marz S., Eggers V., Heinz A., Wernecke K.D., Spies C.D. Different assessment tools for intensive care unit delirium: Which score to use? *Critical Care Medicine*. 2010; 38(2): 409-418.
40. Mac Sweeney R., Barber V., Page V. et al. A national survey of the management of delirium in UK intensive care units. *Q. J. Med.* 2010; 103: 243–251.
41. Marcantonio E.R., Goldman L., Orav E.J., Cook E.F., Lee T.H. The association of intraoperative factors with the development of postoperative delirium. *Am. J. Med.* 1998;105:380-384.
42. Mayo-Smith M.F., Beecher L.H., Fischer T.L. et al. Management of alcohol withdrawal delirium: an evidence based practice guideline. *Arch. Intern. Med.* 2004; 164: 1405-1412.
43. Milbrandt E., Deppen S., Harrison P., Sliintani A., Speroff T., Stiles R. et al. Costs associated with delirium in mechanically ventilated patients. *Crit. Care Med.* 2004; 32(4): 955-962.
44. Morandi A., Brummel N., Ely W. Sedation, delirium and mechanical ventilation: The ABCDE approach. *Current Opinion in Critical Care*. 2011; 17: 43-49.
45. Nishikawa K., Nakayama M., Omote K., Namiki A. Recovery characteristics and post-operative delirium after long-duration laparoscope-assisted surgery in elderly patients: propofol-based vs. sevoflurane-based anesthesia. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 2004;48(2):162-168.
46. Noimark D. Predicting the onset of delirium in the postoperative patient. *Age Ageing*. 2009; 38: 368-373.
47. Oldenbeuving A.W., de Kort P.L., Jansen B.P., Kappelle L.J., Roks G. A pilot study of rivastigmine in the treatment of delirium after stroke: A safe alternative. *BMC Neurol.* 2008; 8: 34.
48. Ouiinet J., Riker S., Bergeon R., Cossette M., Kavanagh B., Skrobik Y. Subsyndromal delirium in the ICU: evidence for a disease spectrum. *Intensive Care Med*: 2007: 33: 1007-1013.
49. Overshott R., Vernon M., Morris J., Burns A. Rivastigmine in the treatment of delirium in older people: a pilot study. *Int. Psychogeriatr.* 2010;22(5):812-818.
50. Pandharipande P., Morandi A., Adams J., Girard T., Thompson J., Shintani A. et al. Plasma tryptophan and tyrosine levels are independent risk factors for delirium in critically ill patients. *Intensive Care Med.* 2009; 35: 1886-1892.
51. Papaioannou A., Fraidakis O., Michaloudis D., Balalis C., Askitopoulou H. The impact of the type of anaesthesia on cognitive status and delirium during the first postoperative days in elderly patients. *Eur J. Anaesthesiol.* 2005;22:492-499.
52. Patel R., Gambrell M., Speroff T., Scott T., Pun B., Okahashi J. et al. Delirium and sedation in the intensive care unit: Survey of behaviors and attitudes of 1384 healthcare professionals. *Crit. Care Med.* 2009; 37(3): 825-832.
53. Peritogiannis V., Stefanou E., Lixouriotis C., Gkogkos C., Rizo D.V. Atypical antipsychotics in the treatment of delirium. *Psychiatry Clin. Neurosci.* 2009;63(5):623-631.
54. Peterson J., Piui B., Dittus R., Thomason J., Jackson J., Shintani A. et al. Delirium and its motoric subtypes: a study of 614 critically ill patients. *Geriatr. Soc.* 2006; 54: 479-484.
55. Pisani M.A., Kong S.Y.J., Kasl S.V., Murphy T.E., Araujo K.L.B., Van Ness P.H. Days of delirium are associated with 1-year mortality in an older intensive care unit population. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2009;180:1092–1097.
56. Popeo D.M. Delirium in older adults. *Mt Sinai J. Med.* 2011; 78(4): 571–582.
57. Radtke F.M., Franck M., MacGuill M.S.M., Lutz A., Westhoff S., Neumann U., Wernecke K.D., Spies C.D. Duration of fluid fasting and choice of analgesic are modifiable factors for early postoperative delirium. *Eur. J. Anaesthesiol.* 2010;27(5):411-416.

58. Riker R., Shehabi Y., Bokesch P., Ceraso D., Wisemandle W., Koura F. et al., Dexmedetomidine vs midazolam for sedation of critically ill patients: A randomised trial; *JAMA*; 2009; 301(5): 489-499.
59. Rudberg M.A., Pompei P., Foreman M.D., Ross R.E., Cassel C.K. The natural history of delirium in older hospitalised patients: a syndrome of heterogeneity. *Age Ageing*. 1997; 26: 169-175.
60. Rudolph J.L., Jones R.N., Rasmussen L.S., Silverstein J.H., Inouye S.K., Marcantonio E.R. Independent vascular and cognitive risk factors for postoperative delirium. *Am. J. Med*. 2007;120:807-813.
61. Rudolph J.L., Inouye S.K., Jones R.N., Yang F.M., Fong T.G., Levkoff S.E. et al. Delirium: an independent predictor of functional decline after cardiac surgery. *J. Am. Geriatr. Soc*. 2010;58:643-649.
62. Sallih J., Soares M., Teles J., Ceraso D., Raimondi N., Nava V. et al. Delirium epidemiology in critical care (DECCA): an international study. *Critical Care*. 2010;14(6): R210.
63. Sampson E.L., Raven P.R., Ndhlovu P.N., Vallance A., Garlick N., Watts J., Blanchard M.R., Bruce A., Blizard R., Ritchie C.W. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of donepezil hydrochloride (Aricept) for reducing the incidence of postoperative delirium after elective total hip replacement. *Int. J. Geriatr. Psychiatry*. 2007;22(4):343-349.
64. Schrader S.L., Wellik K.E., Demaerschalk B.M., Caselli R.J., Woodruff B.K., Wingerchuk D.M. Adjunctive haloperidol prophylaxis reduces postoperative delirium severity and duration in at-risk elderly patients. *Neurologist*. 2008;14(2):134-137.
65. Schweickert W., Pohlman M., Pohlman A., Nigos C., Pawlik A., Esbrook C. et al. Early physical and occupational therapy in mechanically ventilated, critically ill patients: A randomised controlled trial. *Lancet*. 2009; 373(9678): 1874-1882.
66. Sessler C.N., Gosnell M.S., Grap M.J., Brophy G.M., O'Neal P.V., Keane K.A., Tesoro E.P., Elswick R.K. 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.
67. Shehabi Y., Riker R.R., Bokesch P.M., Wisemandle W., Shintani A., Ely E.W. Delirium duration and mortality in lightly sedated, mechanically ventilated intensive care unit patients. *Crit. Care Med*. 2010;38:2311-2318.
68. Sheldon T. Study of rivastigmine for delirium in intensive care is stopped after deaths. *BMJ*. 2010;28:340.
69. Skrobik Y., Ahern S., Leblanc M., Marquis F., Awissi D.K., Kavanagh B.P. Protocolized intensive care unit management of analgesia, sedation, and delirium improves analgesia and subsyndromal delirium rates. *Anesth. Analg*. 2010;111(2):451-463.
70. Spronk P., Riekerk B., Hofhuis J., Rommes J. Occurrence of delirium is severely underestimated in the ICU during daily care. *Intensive Care Med*. 2009; 35(7): 1276-1280.
71. Strom T., Martinussen T., Toft P. A protocol of no sedation for critically ill patients receiving mechanical ventilation: a randomised trial. *Lancet*. 2010; 375(9713): 475-480.
72. Sunderland T., Tariot P.N., Cohen R.M., Weingartner H., Mueller E.A. III, Murphy D.L. Anticholinergic sensitivity in patients with dementia of the Alzheimer type and age-matched controls: a dose-response study. *Arch. Gen. Psychiatry*. 1987; 44:418-426.
73. Tahir T.A., Eeles E., Karapareddy V., Muthuvelu P., Chapple S., Phillips B., Adyemo T., Farewell D., Bisson J.I. A randomized controlled trial of quetiapine versus placebo in the treatment of delirium. *J. Psychosom. Res*. 2010;69(5):485-490.
74. Tune L., Carr S., Hoag E., Cooper T. Anticholinergic effects of drugs commonly prescribed for the elderly: potential means for assessing risk of delirium. *Am. J. Psychiatry*. 1992; 149: 1393-1394.

75. Van der Mast R., van den Broek W., Fekkes D., Peplinkhuizen L., Habbema J., Is delirium after cardiac surgery related to plasma amino acids and physical condition. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* 2000; 12: 57-63.
76. van Eijk M.M., Roes K.C., Honing M.L., Kuiper M.A., Karakus A., van der Jagt M., Spronk P.E., van Gool W.A., van der Mast R.C., Kesecioglu J., Slooter A.J. Effect of rivastigmine as an adjunct to usual care with haloperidol on duration of delirium and mortality in critically ill patients: a multicentre, double-blind, placebo-controlled randomised trial. *Lancet.* 2010;376(9755):1829-1837.
77. Vanstone R., Paddle J., Powell C. Delirium scoring and sedation in a UK ICU. *Intensive Care Med.* 2009; 35(1): S105.
78. Wang W., Li H.L., Wang D.X., Zhu X., Li S.L., Yao G.Q., Chen K.S., Gu X.E., Zhu S.N. Haloperidol prophylaxis decreases delirium incidence in elderly patients after noncardiac surgery: a randomized controlled trial. *Crit. Care Med.* 2012;40(3):731-739.
79. Witlox J., Eurelings L.S., de Jonghe J.F., Kalisvaart K.J., Eikelenboom P., van Gool W.A. Delirium in elderly patients and the risk of postdischarge mortality, institutionalization, and dementia: a meta-analysis. *JAMA.* 2010;304:443-451.

Подписано в печать 10.10.13 г.
Объем 2 печ. л.

Формат 60×84¹/₁₆
Тираж 100 экз.

Заказ 557

Отпечатано в ООО "Литография"
СПб., Днепропетровская ул., д. 8