

Федеральное государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего образования
«Тюменский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

Витик Андрей Александрович

**Превентивная седация на основе прогнозирования риска развития делирия у
пациентов с острым коронарным синдромом**

14.01.20 – анестезиология и реаниматология

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

Доктор медицинских наук, доцент

Н.П. Шень

Тюмень, 2020

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
Глава 1. СЕДАЦИЯ ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ, ОСЛОЖНЕННЫМ ДЕЛИРИЕМ: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ВОПРОСА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	10
1.1. Роль сердечно-сосудистых заболеваний в структуре заболеваемости и смертности населения	10
1.2. Делирий у пациентов в отделениях реанимации и интенсивной терапии	12
1.2.1. Патопфизиология делирия	14
1.2.2. Алгоритм диагностики делирия у пациентов ОРИТ	17
1.2.3. Методы лечения делирия	18
1.2.4. Фармакологическая профилактика развития делирия	22
1.3. Принципы седации пациентов с делирием в ОРИТ	26
1.4. Седация пациентов в ОРИТ бензодиазепинами и дексмедетомидином	
1.5. Прогнозирование развития делирия у пациентов в ОРИТ	29
1.6 Делирий у пациентов палат интенсивной терапии кардиологического отделения	

Глава 2.	МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	33
2.1.	Дизайн исследования	33
2.2.	Общая характеристика клинического исследования	34
2.2.1.	Определение степени тяжести состояния пациента и его ментального статуса	38
2.2.2.	Характеристика методов обследования больных	40
2.3.	Статистические методы исследования	41
Глава 3.	ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РИСКА РАЗВИТИЯ ДЕЛИРИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ	44
3.1.	Структура когнитивных нарушений и делирия в исследуемой популяции	44
3.2.	Поиск и оценка значимости предикторов развития делирия у пациентов с острым коронарным синдромом	
3.3.	Разработка математической модели прогноза развития делирия у пациентов с острым коронарным синдромом	57
Глава 4.	СРАВНЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРЕВЕНТИВНОЙ И СИМПТОМАТИЧЕСКОЙ СЕДАЦИИ И ВЫБОР СЕДАТИВНЫХ СРЕДСТВ	70
4.1.	Общая характеристика пациентов с делирием и оценка сопоставимости групп	70
4.2.	Результаты седации пациентов с ОКС в группе сравнения	72
4.3.	Результаты седации пациентов с ОКС в основной группе	77
4.4.	Сравнительный анализ непосредственных результатов седативной терапии пациентов с ОКС осложненным делирием	81

4.5. Анализ результатов превентивной седации пациентов с острым коронарным синдромом и крайне высоким риском развития делирия	87
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	92
ВЫВОДЫ	97
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	98
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	99
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	100
ПРИЛОЖЕНИЯ	115

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы

Заболевания сердечно-сосудистой системы сохраняют лидирующие позиции в структуре смертности во всем мире [1; 8]. Одним из распространенных осложнений у пациентов с острой сердечно-сосудистой патологией является делирий [2; 44; 46]. Частота развития делирия у пациентов с ИМ составляет от 2 до 15% в возрасте до 85 лет и до 50% в возрасте старше 85 лет [68; 85]. Результаты профилактики и лечения делирия нельзя назвать удовлетворительными. Делирий у пациентов с инфарктом миокарда связан с увеличением продолжительности госпитализации пациентов в ОРИТ, необходимостью седации и в ряде случаев в переводе пациентов на ИВЛ, повышением риска развития инфекционных осложнений, увеличением летальности и стоимости лечения, а так же повышением относительного риска смерти в течение 1 года после выписки из стационара [18; 37; 85; 110]. Тактика лечения и седативной терапии делирия у пациентов с острой сердечно-сосудистой патологией далека от окончательного решения. Нет единой стратегии седации и общепринятой классификации степени риска развития делирия у пациентов с ОКС.

Причина развития делирия при ИМ кроется во множестве факторов, окружающих пациента с острой сердечно-сосудистой патологией: коморбидность, пожилой и старческий возраст, преходящие нарушения гемодинамики и гипоксия, а также психологическое напряжение, связанное с изменением обстановки, физическим стеснением. Между тем, до сих пор не выявлено облигатных факторов, приводящих к развитию делирия. Поиск факторов риска развития соматогенного делирия у пациентов с ССЗ является перспективным направлением в профилактике развития делирия.

Препараты, обычно используемые для лечения делирия, часто не рекомендуется применять у пациентов с ИМ, так как они могут приводить к

развитию жизнеугрожающих аритмий и смерти [19; 61; 82; 91; 92; 125]. На сегодняшний день появляется все больше исследований, посвященных эффективному применению агониста α_2 – адренорецепторов дексмедетомидина у пациентов с делирием без острой сердечно-сосудистой патологии. Эти исследования, а также отсутствие противопоказаний к применению, открывают возможность введения дексмедетомидина пациентам с ОКС, состояние которых осложнилось развитием делирия.

Степень разработанности проблемы

Идея исследования основана на углубленном анализе специализированной литературы, анализе клинических исследований стратегии седации пациентов с ОКС осложненным делирием. В настоящее время нет единой стратегии седации таких пациентов. Все алгоритмы объединяет в основном то, что они построены вокруг применения галоперидола и атипичных нейролептиков. В литературе отсутствуют данные о наличии четкой градации степени риска развития делирия у пациентов в ОРИТ. Не найдено шкал или математических моделей, позволяющих определять прогноз развития делирия у пациентов с ОКС [17; 49; 62].

Применение дексмедетомидина для седации пациентов с делирием на данный момент широко распространено у больных с хирургической и терапевтической патологией. Показана его эффективность и преимущества перед другими седативными препаратами [14; 53; 60; 130]. Однако в отечественной и зарубежной литературе крайне мало данных о применении дексмедетомидина для седации пациентов с делирием на фоне острой сердечно-сосудистой патологии. Таким образом, неудовлетворенность результатами седативной терапии пациентов с ОКС, осложненным делирием, обозначила актуальность настоящего исследования и определила его цель.

Цель исследования

Улучшить результаты лечения пациентов с острым коронарным синдромом, осложненным развитием делирия, путем разработки оптимальной стратегии седации.

Для достижения поставленной цели настоящего исследования сформулированы следующие **задачи**:

1. Провести проспективный анализ частоты развития делирия у пациентов с ОКС и на основании многомерного анализа выявить наиболее значимые его предикторы.
2. Разработать математическую модель прогноза развития делирия у пациентов с ОКС.
3. Определить основные преимущества и недостатки седации с помощью дексмедетомидина и диазепама в комплексной терапии ОКС, осложненного делирием.
4. Оценить возможность превентивной седации пациентов с высоким риском развития делирия при ОКС с помощью дексмедетомидина.

Научная новизна исследования

Обоснована и внедрена в клиническую практику стратегия седации пациентов с ОКС, осложненным делирием, с использованием $\alpha 2$ -агонистов (дексмедетомидина).

Создана математическая модель прогноза развития делирия у пациентов с ОКС на основании многомерного статистического анализа факторов риска развития данного осложнения.

Разработана и внедрена в клиническую практику стратегия превентивной седации пациентов с ОКС и риском развития делирия свыше 80%.

Теоретическая значимость работы

Определены основные предикторы развития делирия у пациентов с ОКС.

Предложена простая для практического применения программа прогноза развития делирия у пациентов с ОКС, позволяющая с высокой степенью достоверности предполагать развитие делирия.

Доказана эффективность внедрения в практику стратегии седации с использованием $\alpha 2$ -агонистов в терапии делирия у пациентов с ОКС.

Доказана эффективность внедрения в практику стратегии превентивной седации с использованием $\alpha 2$ -агонистов у пациентов с ОКС и риском развития делирия свыше 80%.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Статистически значимыми предикторами развития делирия являются возраст, снижение ФВ ЛЖ, деменция и сахарный диабет.
2. Математическая модель прогноза развития делирия у пациентов с ОКС способна предсказать развитие делирия с высокой степенью вероятности.
3. Седация с помощью дексметомидина, в отличие от диазепама, не сопровождается падением SpO_2 и ухудшением когнитивного статуса при выходе из седации и не удлиняет сроки госпитализации в ОРИТ в сравнении с группой пациентов без делирия.
4. Превентивная седация пациентов с высоким риском развития делирия при ОКС с помощью дексметомидина подтверждает прогностическую эффективность разработанной программы прогнозирования делирия у пациентов с ОКС и снижает частоту развития делирия.

Степень достоверности полученных результатов работы

Достоверность результатов работы определяется достаточным объёмом исследования и применением современных методов статистической обработки и анализа.

Апробация результатов работы

Основные положения работы доложены на Всероссийском научном форуме с международным участием «Неделя молодежной науки» (Тюмень 2017); на XVII Съезде федерации анестезиологов-реаниматологов (Санкт-Петербург 2018); на IX международном конгрессе «Кардиология на перекрестке наук» (Тюмень 2018); на XVIII Съезде федерации анестезиологов-реаниматологов (Москва 2019).

Внедрение результатов исследования в практику

Стратегия седации с использованием $\alpha 2$ -агонистов внедрена в практическую деятельность группы реанимации и интенсивной терапии кардиологического отделения №1 Тюменского кардиологического научного центра (г. Тюмень), палаты реанимации и интенсивной терапии кардиологического отделения ГБУЗ ТО ОКБ №1.

Материалы диссертации используются в учебном процессе Тюменского государственного медицинского университета (кафедра акушерства, гинекологии и реаниматологии с курсом клинико-лабораторной диагностики института непрерывного профессионального развития, дисциплина «анестезиология и реаниматология»).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 8 печатных работ, в том числе 2 научные статьи в журналах и изданиях, которые включены в перечень рецензируемых научных изданий ВАК.

Структура и объём диссертации

Диссертация изложена на 119 страницах машинописного текста иллюстрирована 10 рисунками, 49 таблицами и содержит 6 приложений. Список литературы состоит из 131 источника, в том числе 118 зарубежных.

Личный вклад автора

Весь материал, представленный в диссертации, собран, обработан, проанализирован и интерпретирован лично автором.

ГЛАВА 1.

СЕДАЦИЯ ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ КРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ, ОСЛОЖНЕННЫМ ДЕЛИРИЕМ: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ВОПРОСА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1. Роль сердечно-сосудистых заболеваний в структуре заболеваемости и смертности населения

Заболевания сердечно-сосудистой системы сохраняют лидирующие позиции в структуре смертности во всем мире. Ежегодно от ССЗ погибает 17,3 млн человек, что составляет 31,5% смертей от всех заболеваний и 45% в структуре неинфекционных заболеваний [7; 8; 9; 10]. Высокая социальная и экономическая значимость ССЗ обусловлена высоким уровнем смертности и количеством лет, прожитых населением в состоянии полной или частичной нетрудоспособности [23]. По данным М. Nichols, N. Townsend, в странах Европейского союза отмечается снижение показателей смертности и заболеваемости от ИБС и ОКС приблизительно на 5% [75].

ССЗ в Российской Федерации сохраняют первенство в структуре смертности населения в течение многих лет. Смертность от ССЗ в 2017 году составила 584,7 на 100 тысяч населения, а в 2018 году данный показатель составил 573,6 на 100 тысяч населения [11; 12]. По данным территориального органа Федеральной службы статистики по Тюменской области в 2017 году в структуре причин смерти населения первое место занимают ССЗ (48,4%)[3]. При этом среди всех ССЗ одним из самых распространённых остается ИМ [9]. Сохраняющиеся высокие показатели смертности от ИМ связаны с целым комплексом причин, таких, как наличие тяжелой сопутствующей патологии, недостаточная профилактика этих состояний, несвоевременное обращение за медицинской помощью и как следствие – развитие, в том числе, жизнеугрожающих осложнений [9].

1.2. Делирий у пациентов в отделениях реанимации и интенсивной терапии

Делирий является одной из наиболее дискуссионных и важных проблем современной медицины. Первое описание делирия предположительно принадлежит Гиппократу и датируется 500 г. до н.э. [132]. Сам термин «делирий» ввел римский философ Цельс в 1 веке нашей эры, для описания состояния, характеризующегося нарушением психики во время лихорадки или после травмы головы [123].

Современные представления о делирии характеризуют его как неспецифический обратимый церебрально-органический синдром, характеризующийся нарушением мнестических функций (сознание, внимание, восприятие, мышление, память), резким изменением уровня сознания, эмоций, цикла сон - бодрствование [39; 83]. Длительность и тяжесть течения делирия значительно варьируют. [43]. В настоящее время выделяют три формы делирия в зависимости от выраженности психомоторного возбуждения: гиперактивный, гипоактивный, смешанный [22, 58, 124]. Делирий угнетает функции головного мозга, что оказывает значительное влияние на длительность госпитализации, тяжесть течения заболевания и летальность, особенно у пожилых пациентов. [58; 86; 98; 118; 124; 113].

По данным американских авторов заболеваемость делирием составляет 1-2% среди населения в целом, 22% у госпитализированных пациентов, 11-62% у пациентов в послеоперационном периоде (в зависимости от вида хирургического вмешательства) и до 80% среди пациентов в ОРИТ [35]. У пожилых людей, госпитализированных в стационар, явления делирия отмечаются в среднем в 50% случаев [131]. Вместе с тем, делирий часто упускается или ошибочно диагностируется в разных клинических условиях из-за вариабельности симптомов, признаков и вследствие отсутствия рутинного скрининга [38, 41, 95, 131].

В исследовании ABC (Awakening and Breathing Controlled trial) исследовались последствия перенесенного делирия, в том числе и степень когнитивных нарушений через год после перевода пациента из ОРИТ. В результате было

выявлено, что развитие и длительность делирия значительно снижали когнитивный статус пациентов. При проведении нейропсихологического тестирования через 3 и 12 месяцев после перевода пациентов из ОРИТ, ухудшение ментального статуса было выявлено у 79 и 71% пациентов соответственно. Средняя продолжительность делирия в группах пациентов составляла 2 дня. При этом чем длительнее пациент находился в состоянии делирия тем достоверно хуже были результаты тестирования через 3 и 12 месяцев [67].

Имеются исследования, свидетельствующие о том, что послеоперационный делирий связан с более значительным снижением когнитивных функций и более высокой частотой возникновения деменции в течение 15 месяцев после операции [105]. В другом исследовании с участием кардиохирургических пациентов было показано, что послеоперационный делирий был связан с когнитивным дефицитом через месяц после операции, но этот феномен исчезал, когда пациенты были повторно оценены через год, что предполагает возможное восстановление когнитивных функций с течением времени [24].

1.2.1. Патофизиология делирия

Многие авторы расценивают делирий как полиэтиологический синдром поражения ЦНС [70; 94]. Гипоксическое повреждение головного мозга все чаще расценивается как один из ведущих этиологических факторов развития делирия. Связь делирия и гипоксического повреждения нервной ткани была обнаружена при исследованиях сывороточных белков – биомаркеров повреждения головного мозга. Развитие делирия статистически значимо коррелировало с повышением уровня белка S100 выше референсных значений после кардиохирургических операций, а так же у пациентов с переломом шейки бедра и сепсисом. [29; 87; 95]. Белок S100 содержится помимо астроцитов и швановских клеток в кардиомиоцитах, поперечнополосатой мускулатуре, а так же в почечной ткани, поэтому данный белок нельзя назвать высокоселективным биомаркером. Другие биомаркеры так же не подтвердили своего прогностического значения [26; 95].

Острая лекарственная интоксикация и синдром отмены лекарственных препаратов (транквилизаторов, психостимуляторов, барбитуратов, наркотических анальгетиков и т.д.), тяжелые нарушения эндокринной системы (гипо- и гипертириоз, гипо- и гипергликемия, нарушение функции надпочечников и т.д.), нарушения метаболизма (тяжелые нарушение кислотно-основного состояния и водно-электролитного баланса), декомпенсация функций жизненно важных органов и систем (почечно-печеночная, сердечно-сосудистая, дыхательная недостаточность), экзогенные интоксикации (алкогольная, наркотическая) [70; 94].

Имеется целый ряд факторов риска развития делирия, которые могут приводить к развитию данного патологического состояния. К ним относятся возраст более 70 лет и деменция [21; 47; 111; 120], ИВЛ [93; 115], недостаточное обезболивание, седация, эмоциональный стресс и длительное нарушение сна [40; 15]. Также среди предикторов развития делирия часто относят хирургические вмешательства и диагностические процедуры, длительное нахождение в ОРИТ, применение методов физического стеснения пациентов, установка уретральных катетеров и назогастральных зондов [15; 118; 127].

В клинических рекомендациях Федерации анестезиологов-реаниматологов указывается, что само по себе пребывание пациентов в отделении реанимации является фактором, способствующим развитию ряда патологических процессов, в том числе и делирия. ПИТ – синдром (после-интенсивной-терапии) - это совокупность ограничивающих повседневную жизнь пациента соматических, неврологических и социально-психологических последствий пребывания в условиях ОРИТ. По данным Белкина А.А., делирий в рамках ПИТ-синдрома является отдельным проявлением когнитивно-афферентного диссонанса, возникающего вследствие снижения перцепции связанной с нарушением циркадных ритмов из-за длительного нахождения пациента в гипнотическом медикаментозном состоянии. При этом при пробуждении у пациента возникают нарушения в ассоциативной сфере, что приводит к возникновению ощущения дереализации и деперсонализации и как следствие в ряде случаев развитию делирия. Делирий приводит к прогрессированию перфузионно-метаболического

разобшения и как следствие эмоционально-когнитивным проявлениям ПИТ-синдрома [1].

В результате пребывания пациентов в ОРИТ у них нередко развивается так называемый «когнитивно-афферентный диссонанс» – состояние связанное с искусственно сниженным притоком сенсорной импульсации от органов чувств и периферических органов на фоне седации. Согласно определению, опубликованному в клинических рекомендациях Федерации анестезиологов-реаниматологов [1] данное состояние может быть причиной болевого синдрома, расстройств восприятия частей собственного тела и иных нарушений проприоцепции.

С целью профилактики когнитивных нарушений в Российской Федерации предложен целый комплекс реабилитации, направленный на предупреждение и лечение ПИТ-синдрома: «реабилитация в интенсивной терапии», или «РеаБИТ» - активный процесс мультимодального воздействия, направленный на восстановление физиологического и социального статуса пациента после перенесённого критического состояния до преморбидного уровня. Вместе с тем, в данном руководстве не в полной мере решены вопросы когнитивного статуса и профилактики делирия у такой сложной категории пациентов, как больные кардиологического профиля.

Вместе с тем, как гемодинамические, так и собственно, факторы высокой коморбидности пациентов палат реанимации и интенсивной терапии кардиологического профиля, реализуют свое влияние на структуры головного мозга как напрямую, в результате нарушений транспорта кислорода, так и опосредованно, через изменение метаболизма нейронов, нарушение межклеточных взаимодействий, а соответственно и через нарушение процессов возбуждения и торможения в ЦНС, связанных с глубокими патофизиологическими сдвигами, связанными с нарушением коронарного, а, в итоге, и глобального кровотока, в результате которых реализуются «разрешающие» факторы когнитивных нарушений у больных кардиологического профиля [104].

Клинически делирий начинает проявляться на 2-5 сутки после развития у пациента критического состояния, что обусловлено особенностями патогенеза делирия. В его основе лежит неспецифическое поражение тканей головного мозга, ишемического, реперфузионного и токсического генеза, приводящее к истощению энергетических запасов нейронов, но не вызывающее некроза нервной ткани [28, 66].

В дальнейшем развивается нарушение процессов транспорта ионов через цитоплазматическую мембрану нейронов, выделения и обратного захвата нейротрансмиттеров, что приводит к чрезмерной активации постсинаптических рецепторов, длительной деполяризации цитоплазматических мембран, и нарушению ионного баланса как внутри, так и во внеклеточном пространстве [66]. Прогрессирование нарушений трансмембранного транспорта ионов приводит к активации кальций-зависимых ферментов и нарушению функционирования митохондрий, запускается процесс апоптоза и некроза нейронов. На фоне апоптоза активируются липидные пероксидазы, протеазы и фосфолипазы, что приводит к увеличению объема внутриклеточных свободных жирных кислот, усугубляя процессы ПОЛ [74]. В дальнейшем под действием большего объема свободных радикалов развивается повреждение эндотелия сосудов головного мозга и увеличивается проницаемость гематоэнцефалического барьера [74].

Таким образом, исходно функциональные нарушения приводят к вторичному – органическому повреждению тканей головного мозга. При этом в основе вторичного повреждения ведущая роль принадлежит свободным радикалам, образование которых происходит вследствие развития интрацеллюлярного отека на фоне гипоперфузии и ишемии ткани. На следующем этапе на фоне реперфузии возникает интерстициальный отек. Увеличение проницаемости гематоэнцефалического барьера приводит к миграции активированных лейкоцитов в зону повреждения. Лейкоциты, усиливают воспалительные реакции за счет выброса провоспалительных цитокинов и свободных радикалов, приводя к вторичному повреждению нервной ткани [96; 99].

В ходе ряда исследований было обнаружено, что провоспалительные цитокины (IL-1, IL-6, TNF) изменяют функциональную активность структур головного мозга. IL-1 вызывает поведенческие нарушения, депрессию, гиподинамию и отсутствие аппетита, стимулируя вагусную афферентацию, что характерно для гипоактивной форме делирия. Фактор некроза опухоли нарушает секрецию триптофана, что приводит к снижению синтеза серотонина и образованию нейротоксических кислот. Эти изменения также ассоциируются с психоэмоциональными расстройствами [73, 94].

Таким образом, в патогенезе делирия условно можно выделить 2 этапа. На первом происходят функциональные нарушения, приводящие к энергетическому истощению, и в дальнейшем, гибели нервных клеток. На втором этапе, на фоне высвобождения большого количества свободных радикалов, происходит нарушение проницаемости гематоэнцефалического барьера и активация иммунного ответа на повреждение. Воспалительные и иммунные реакции на втором этапе приводят к вторичному, более тяжелому повреждению головного мозга. Соответственно, чем дольше пациент находится в делирии, тем более выраженным будет повреждение нервной ткани и тем больше вероятность развития стойких когнитивных нарушений.

Также важным фактором, способствующим развитию делирия, является диссомния – нарушения нормального сна. В отделениях реанимации, как правило, находятся пациенты с разными уровнями бодрствования, и лица, находящиеся вне седации, безусловно, страдают от активной деятельности отделения. Различные нарушения сна, характеризующиеся изменением его продолжительности, глубины, нарушением ритма пробуждения и засыпания по данным статистики, встречаются сегодня у каждого пятого человека, и количество пациентов с нарушениями сна постоянно растет [4]. Учитывая высокую исходную распространенность, данный синдром не может быть игнорирован и при сборе анамнеза пациентов с ОКС. Между тем, данному фактору пока не придается должного значения в практической деятельности многих ОРИТ.

Исходя из этого, профилактика, ранняя диагностика и предотвращение развития делирия являются важной задачей, решение которой позволит своевременно назначать необходимую фармакологическую терапию и предотвращать развитие тяжелых когнитивных расстройств.

1.2.2. Алгоритм диагностики делирия у пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии

Диагностика делирия в настоящее время не требует специфических лабораторных и инструментальных методов исследования. Наиболее важными критериями являются резкое изменение состояния сознания, внимания и мышления пациентов. Для оценки данных показателей было предложено множество тестов, но на данный момент общепринятой и наиболее адаптированной для пациентов ОРИТ является шкала CAM-ICU (Confusion Assessment Method for Intensive Care Unit patient), разработанная в 1990 году для проведения оценки психического статуса тяжелых пациентов врачами, без помощи психиатров [123]. Данная шкала представляет из себя простые и легко воспроизводимые тесты направленные на выявление как количественных так и качественных нарушений сознания, в том числе, и для пациентов, находящихся на искусственной вентиляции легких.

В исследовании Ely EW, et al., проведенном на 472 пациентах госпитализированных в ОРИТ была показана высокая чувствительность (93%) и специфичность (98%) шкалы CAM-ICU для диагностики делирия. Средняя продолжительность оценки пациента по данной шкале составила 2 минуты [38].

Шкала ICDSC (Intensive Care Delirium Screening Checklist) показала свою валидность и специфичность при рутинном использовании, в том числе, средним медицинским персоналом. Между тем, данная шкала не предназначена для диагностики делирия у интубированных пациентов [126].

Для количественной оценки нарушений сознания пациентов в ОРИТ с 2001 года используется Ричмондская шкала возбуждения и седации (RASS) [57]. В 2010 году для более точного мониторинга состояния пациентов в ОРИТ было

предложено сочетанное применение шкал CAM-ICU и RASS [126; 128]. Диагностическими критериями делирия, по шкале CAM-ICU, являются:

- Резкое изменение или неустойчивость психического статуса в течение 24 часов;
- Снижение внимания;
- измененный уровень сознания в настоящий момент (любое значение RASS, отличное от 0);
- дезорганизованное мышление.

Достоверным критерием купирования делирия является дважды отрицательный тест CAM-ICU в течение 24 часов. Таким образом, на основании результатов тестирования пациентов по шкалам, можно выстроить план диагностики, определить оптимальный метод и уровень седации. Данный подход отвечает современным тенденциям мониторинга состояния пациента и позволяет планировать проведение интенсивной терапии.

1.2.3. Методы лечения делирия

На современном этапе существует два взаимодополняющих подхода к лечению делирия. Во-первых, это как можно более раннее выявление предикторов развития делирия и их незамедлительная коррекция [15; 88]. Все предикторы подразделяются на модифицируемые и не модифицируемые. К не модифицируемым можно отнести такие факторы, как возраст и наличие деменции. К модифицируемым факторам риска относятся нарушения кислотно-щелочного и водно-электролитного балансов, болевой синдром и ятрогенные факторы. Необходимо тщательно обдумывать необходимость физического стеснения пациента в рамках постели. Посещение пациента родственниками, так же снижает необходимость физического стеснения.

Назогастральный зонд, уретральный и центральный венозный катетеры должны быть удалены сразу после стабилизации состояния пациента [114]. Пациенту необходимо предоставить возможность пользоваться своими предметами быта (слуховыми приборами, очками и т.д.) при нахождении в

реанимации. Наличие рядом с пациентом часов и календаря с отметкой сегодняшней даты снижает риск дезориентации [65, 114]. Поддержание физиологического ритма сон-бодрствование является крайне важным. Для этого в вечерние и ночные часы освещение в отделении реанимации должно быть приглушенным [39; 76]. Все плановые лечебные манипуляции и мероприятия по уходу за пациентом должны проводиться в утренние и дневные часы. Как можно раньше необходимо начинать реабилитационные мероприятия которые должны проходить днем и в наиболее ранние часы [65; 88]. Данными методами крайне нежелательно пренебрегать, поскольку они могут значительно улучшить ситуацию, однако эти методы направлены скорее на профилактику делирия, чем на его целенаправленную коррекцию [76; 114].

Второй частью лечения делирия являются фармакологические методы. Согласно рекомендациям 2013 года Society of Critical Care Medicine, стандартом лекарственного лечения делирия в ОРИТ является галоперидол [19]. К частым и опасными побочными эффектами галоперидола относятся экстрапирамидные нарушения, аритмии и злокачественный нейролептический синдром. В то же время при отмене галоперидола экстрапирамидные нарушения регрессируют. Однако в ряде клинических ситуаций, особенно часто у пациентов с органическими поражениями головного мозга, могут развиваться острые дистонии, в том числе, акатизия, синдром Куленкамфа-Тарнова, окулогирные кризы (эпизоды содружественной девиации глаз). Данные побочные эффекты могут сохраняться от нескольких часов до нескольких суток. При длительном применении галоперидола возможно развитие паркинсоноподобных расстройств. У пациентов с удлинённым интервалом QT галоперидол может вызвать мультиформную желудочковую тахикардию по типу «torsades de pointes», которая может переходить в фибрилляцию желудочков [61; 125].

Злокачественный нейролептический синдром является опасным осложнением, летальность при его развитии составляет 10%. Это идиосинкратическая реакция в при введении галоперидола, характеризующаяся гипертермией, ригидностью мышц и лабильностью вегетативной нервной системы,

что приводит к нарастанию метаболического ацидоза и повышению уровня креатининфосфокиназы. Имеются данные о развитии синдрома внезапной смерти при применении галоперидола [82].

За все продолжительное время использования галоперидола, отсутствуют рандомизированные многоцентровые исследования, посвященные его применению у пациентов с делирием. В исследовании, посвященном назначению галоперидола пациентам, находившимся на ИВЛ более 48 часов, было обнаружено, что у пациентов, которым вводили галоперидол, достоверно снижалась летальность (21%) в сравнении с больными, которым галоперидол не назначался (36%) [119]. Это вероятно объясняется тем, что применение галоперидола снижает потребность в седативных и наркотических препаратах. Так же галоперидол уменьшает выброс цитокинов, что снижает степень вторичного повреждения ЦНС на фоне делирия [32; 119].

Вместе с тем, опубликованные данные исследования «RCD MIND-USA», проведенного на большой выборке пациентов ($n = 1183$), продемонстрировали, что по сравнению с плацебо галоперидол (в максимальной дозе 20 мг в день) значительно не сокращал продолжительность делирия. Кроме того, не было выявлено никаких существенных различий в показателях 30- и 90- дневной летальности, а также длительности госпитализации в ОРИТ и стационаре [60].

В ряде других крупных рандомизированных контролируемых исследований было так же продемонстрировано, что низкие дозы галоперидола не влияли на длительность и тяжесть делирия даже когда антипсихотическое средство сочеталось с другими стратегиями, такими как снижение воздействия антихолинэргических препаратов или использование бензодиазепинов [101].

Так же в рекомендациях Society of Critical Care Medicine много внимания уделяется группе атипичных нейролептиков [19]. Наиболее популярными препаратами этой группы являются кветиапин, рисперидон, оланзапин. В основе механизма действия данной группы препаратов лежит воздействие на гистаминовые, серотониновые, норадреналинергические рецепторы и более избирательное действие на дофаминовые рецепторы, тем самым снижается риск

развития выраженных экстрапирамидных расстройств. Кроме этого, имеются исследования показывающие, что атипичные нейролептики при сравнении с галоперидолом в меньшей степени вызывают нарушения в когнитивной сфере [20; 91]. К минусам данных препаратов относится преимущественно энтеральный путь введения, исключением является оланзапин [108]. Вместе с тем, при применении атипичных нейролептиков, также, как и галоперидола, сохраняется риск развития жизнеугрожающих аритмий и синдрома внезапной смерти [36; 91].

В последние годы появляется все больше исследований, показывающих, что применение атипичных нейролептиков не влияет на летальность, а также на длительность госпитализации в ОРИТ и стационаре [27; 116]. Имеется ряд работ, показывающих, что применение галоперидола и рисперидона уменьшает степень возбуждения у пациентов с делирием в сравнении с плацебо, однако при этом значительно увеличивается показатель летальности [89; 90; 107]. Все больше исследователей приходят к выводу о необходимости отказа от применения как типичных, так и атипичных нейролептиков, ввиду наличия у данных групп препаратов тяжелых побочных эффектов и сомнительного влияния на прогноз для жизни пациентов [69; 90; 107; 122]. Нет доказательств в пользу бензодиазепинов для лечения случаев делирия, не связанных с употреблением алкоголя. Более того, данные препараты имеют потенциальный делириогенный эффект, что увеличивает частоту возникновения делирия в ОРИТ [84; 103].

Ряд препаратов, а именно $\alpha 2$ -агонисты (в частности, дексмедетомидин) показали многообещающие результаты как в эффективности, так и в безопасности при лечении делирия в ОРИТ [51; 59; 117]. Все чаще появляются научные работы, показывающие эффективность применения дексмедетомидина в сравнении с другими психотропными препаратами [52; 53; 63; 130].

Таким образом, делирий остается не до конца изученной сложной патологией головного мозга, которая до сих пор часто не диагностируется в отделениях реанимации. Но вместе с тем, диагностика делирия на данный момент может носить рутинный характер за счет введения в клиническую практику таких шкал, как CAM-ICU и RASS. Эффективная профилактика развития делирия может

осуществляться только за счет мультимодального подхода включающего в себя нефармакологические методы коррекции (ранняя реабилитация и мобилизация, ограничение физического стеснения и т.д.) и фармакологические стратегии анальгоседации. Несмотря на наличие большого количества клинических исследований, вопрос выбора адекватной терапии остается до конца не ясным. Эффективность галоперидола, используемого до настоящего времени в лечении делирия, остается сомнительной, а наличие серьезных побочных эффектов заставляет задумываться о его применении.

Активное применение атипичных нейролептиков объясняется отсутствием экстрапирамидных нарушений, однако до сих пор нет убедительных клинических исследований, посвященных их эффективности при лечении делирия у реанимационных пациентов. Безусловно, для повышения эффективности стратегий профилактики и улучшения отдаленных результатов лечения пациентов ОРИТ, необходимо учитывать все факторы риска, ориентированные как на особенности самого пациента, так и на специфику ОРИТ, и учитывать это уже на ранних этапах интенсивной терапии [71].

Исходные и предрасполагающие факторы риска не редко являются уникальными для каждого пациента, вместе с тем, поиск унифицированных подходов продолжается. Учитывая многофакторную природу делирия и взаимозависимость факторов риска, связанных с лечением в ОРИТ, неудивительно, что многокомпонентные стратегии на уровне отделения реанимации имели больший успех в сокращении продолжительности делирия по сравнению с изолированными фармакологическими стратегиями, которые учитывают лишь несколько факторов риска. Вместе с тем, и поиск более эффективных фармакологических стратегий в комплексной терапии делирия, продолжается.

Появляется все больше публикаций об эффективном применении дексмететомидина, однако, роль и эффекты данного препарата изучены далеко не во всех областях медицины. Это является основанием для поиска новых фармакологических подходов к лечению делирия у пациентов ОРИТ в разных клинических ситуациях

1.2.4. Фармакологическая профилактика развития делирия

В последние годы появляется все больше работ, посвященных превентивной тактике ведения пациентов с высоким риском развития делирия [55; 64; 100; 129]. Несмотря на широкое применение, некоторые противоречия касаются эффективности галоперидола для профилактики развития делирия. В исследованиях Hore-ICU и REDUCE, было показано, что введение галоперидола имело ограниченную эффективность в профилактике делирия и по сравнению с плацебо не улучшало 28 – дневную выживаемость у пациентов с высоким риском развития делирия [62]. Кроме того, было продемонстрировано, что атипичные нейролептики так же не влияли на частоту развития делирия [101].

На сегодняшний день имеет место предположение, что врачи не должны использовать антипсихотики, как типичные, так и атипичные, для профилактики развития делирия у взрослых пациентов в ОРИТ [30]. Между тем, Su X et al., выявили, что профилактическое введение низких доз дексмететомидина (0,1 мкг/кг/час; назначается только в первый день после операции) значительно снижало вероятность появления делирия (с 23% до 9%) в течение первых 7 дней после оперативных вмешательств. Кроме того, было отмечено снижение объема применяемых седативных и наркотических средств [49]. Имеются данные об отсутствии эффективности атипичных нейролептиков в отношении профилактики, лечения и продолжительности делирия [49].

В других исследованиях было показано, что низкие дозы галоперидола (<3,0 мг/сут.) могут быть эффективными для профилактики развития делирия [21]. В исследовании Serafim R.V. et al., было показано, что профилактическое применение галоперидола или дексмететомидина может быть эффективным для снижения распространенности делирия в ОРИТ [102], однако в более свежем исследовании Herling S.F. et al., были получены не удовлетворительные результаты, продемонстрированные с помощью исследований Hore-ICU и REDUCE в отношении галоперидола для профилактики делирия [77]. Таким образом, фактические данные свидетельствуют о том, что профилактическое лечение

галоперидолом или атипичными нейролептиками не снижает риск развития делирия в ОРИТ.

Chen K. Et al., не нашли доказательств профилактической и терапевтической эффективности дексмедетомидина лечении делирия в сравнении с бензодиазепинами и пропофолом [17]. С другой стороны, метаанализ показал, что дексмедетомидин может снижать частоту делирия и его длительность у пациентов после кардиохирургических операций в сравнении с пропофолом [54] и у пациентов, перенесших неинвазивную ИВЛ [55]. Согласно данным Maagaard M. et al., исследования, посвященные использованию дексмедетомидина в профилактике делирия в ОРИТ противоречивы и не многочисленны [125].

В отсутствие эффективных фармакологических стратегий для профилактики и лечения делирия необходимо получение дополнительных данных. Требуются дальнейшие исследования антипсихотических препаратов чтобы оценить превентивные фармакологические стратегии. Эти исследования должны быть сосредоточены на когорте пациентов, которые признаны подверженными повышенному риску на основании достоверных и апробированных шкал и/или математических моделей, позволяющих определять риск развития делирия.

1.3. Принципы седации пациентов с делирием в ОРИТ

Всем пациентам с ОИМ, тяжесть состояния которых осложнилась делирием, требуется адекватная седация. Психомоторное возбуждение приводит к десинхронизации пациента с аппаратом ИВЛ, повышенной нагрузке на сердечно-сосудистую систему, увеличению потребления тканями кислорода, росту уровня продукции углекислого газа и лактата, что, в свою очередь, приводит к метаболическому и респираторному ацидозу [72]. Адекватная седация снижает уровень стрессовой реакции, улучшает переносимость пациентом медицинских манипуляций, а также облегчает уход [19]. С другой стороны, чрезмерная седация приводит к угнетению функции внешнего дыхания, дестабилизации гемодинамики, пролонгированию ИВЛ и связанным с этим осложнениями [30]. Таким образом, под адекватной седацией следует понимать контролируемый уровень медикаментозного угнетения сознания, при котором сохраняются

защитные рефлексы, обеспечивается адекватное дыхание и есть ответы на физические стимулы или вербальные команды [6, 19].

Американская ассоциация анестезиологов предлагает классификацию седации по степени угнетения сознания [30]:

- минимальная седация (анксиолизис) – пациент находится в состоянии бодрствования, контактирует с врачом, но познавательная функция и координация могут быть нарушены;
- умеренная седация – депрессия сознания, при которой пациенты реагируют на словесный или легкий тактильный стимул, способны к сотрудничеству, не требуется поддержки проходимости дыхательных путей, присутствует адекватное спонтанное дыхание, функции сердечно-сосудистой системы сохранены;
- глубокая седация – пациенты не могут быть легко пробуждены, но реагируют на повторный или болезненный стимул, может потребоваться поддержка проходимости дыхательных путей, спонтанное дыхание может быть нарушено, функции сердечно-сосудистой системы сохранены.

По продолжительности различают:

- быструю (дискретную) седацию;
- кратковременную (менее 24 ч);
- средней длительности (24 – 72 ч);
- длительную (более 72 ч).

Важным принципом адекватной седации является соблюдение протоколов с постоянной оценкой состояния пациента и эффективности применяемых лекарственных средств. Важным моментом при этом является разработка локальных протоколов седации пациентов с учетом профиля и особенностей оказываемой медицинским учреждением помощи, что позволяет оптимизировать подходы к интенсивному лечению пациентов [131]. Разработка локальных протоколов стандартизирует врачебные назначения, снижает риск развития недостаточной или избыточной седации, позволяет уменьшить расходы на лечение пациентов [19; 30].

Важным моментом в оценке адекватности седации является ежедневное пробуждение пациента, оценка его психического и неврологического статуса и при необходимости коррекция параметров седации или ее прекращение [128]. Оценка глубины угнетения сознания осуществляется посредством специально разработанных шкал, таких, как Ричмондская шкала оценки возбуждения-седации (RASS) и шкала возбуждения – седации Рикера (SAS) [6; 126]. Такие объективные методы, как ЭЭГ, BIS-мониторинг, мониторинг слуховых вызванных потенциалов, уровень энтропии, в настоящее время не рекомендуются для оценки глубины анальгоседации у пациентов, не находящихся в коме и не получающих миорелаксанты [30].

Адекватная седация является важным компонентом интенсивной терапии пациентов в ОРИТ. Выбор лекарственного препарата осуществляется в зависимости от длительности седации, клинической фармакологии препарата с учетом его побочных эффектов и оснащения ОРИТ [19]. В настоящее время наиболее активно для седации пациентов в ОРИТ используются бензодиазепины, а также высокоселективный α_2 -агонист адренорецепторов дексмедетомидин [30].

1.4. Седация пациентов в ОРИТ бензодиазепинами и дексмедетомидином

В основе механизма действия бензодиазепинов лежит агонизм к рецепторам гамма-аминомасляной кислоты, в связи, с чем проявляются следующие свойства: седативные, амнестические, снотворные и противосудорожные, но препараты данной группы не имеют анальгетического эффекта. Бензодиазепины необходимо с осторожностью применять у пациентов пожилого и старческого возраста [25]. Среди наиболее частых побочных эффектов бензодиазепинов выделяют угнетение функции внешнего дыхания и артериальную гипотонию, особенно в сочетании с наркотическими анальгетиками [53; 130]. Так, по данным Линева Д.В. и др., при использовании нарастающих доз диазепам у пациентов с делирием отмечалось снижение индекса оксигенации с 320 (269; 354) мм рт. ст. при начальной дозе препарата 20 мг до 314 (246; 368) мм рт. ст. при 40 мг ($p = 0,564$) и 282 (180; 310)

мм рт. ст. при дозе диазепама 50–60 мг ($p = 0,03$ по сравнению с 40 мг), а также отмечалось снижение АД со 100 (89,75; 107,4) мм рт.ст. на фоне 20 мг до 96,5 (85,5; 107,5) мм рт.ст. на фоне 40 мг диазепама ($p = 0,046$), однако при увеличении дозы до 50–60 мг АД по сравнению с дозой 40 мг достоверно не изменилось: 86 (73; 110) мм рт. ст. ($p = 0,546$) [13].

Все препараты группы бензодиазепинов метаболизируются в печени при участии ферментной системы цитохрома P450, в связи с чем при нарушениях функций печени, применении препаратов ингибирующих систему цитохрома P450 происходит замедление выведения препаратов. Активные метаболиты мидозолама и диазепама накапливаются при почечной недостаточности [19].

При длительном применении бензодиазепинов возможно отсроченное восстановление сознания после окончания введения препарата за счет насыщения периферических тканей, особенно при печеночной, почечной недостаточности и в пожилом возрасте. Особенно большой длительностью действия обладает диазепам [6]. В ряде исследований был показан, делириогенный эффект бензодиазепинов [25; 103]. Седативный эффект наступает в течение 5-10 мин., при внутривенном болюсном введении диазепама в дозе 5-10 мг, мидозолама 0,01-0,05 мг/кг. Поддерживающая доза диазепама составляет 0,03-0,01 мг/кг каждые 0,5-6 ч., мидозолама 0,02-0,1 мг/ч [19].

Механизм действия дексмедетомидина основан на агонизме к $\alpha 2$ -адренорецепторам голубого пятна ствола головного мозга [33]. Голубое пятно входит в структуру ретикулярной формации, регулирующей режим сон – бодрствование. Таким образом седация дексмедетомидином по механизму развития схожа с естественным сном и не затрагивает ГАМК-ергическую систему в отличие от механизма действия бензодиазепинов [33]. Пожилой возраст не влияет на фармакокинетику дексмедетомидина [78]. Дексмедетомидин метаболизируется при участии системы цитохрома P450 до 2-х неактивных метаболитов, которые выводятся через почки [33; 79]. Введение препарата длительностью не более 14 суток не приводит к его кумуляции в организме [14]. На фоне тяжелой печеночной недостаточности у пациентов происходит удлинение периода полувыведения и

снижение клиренса препарата. Почечная недостаточность на фармакокинетику дексмететомидина не влияет [89]. Убедительных данных об изменении фармакокинетики дексмететомидина при одновременном использовании с группами препаратов метаболизируемых при участии системы цитохрома P450 в настоящее время не опубликовано.

Введение дексмететомидина в виде постоянной микроструйной инфузии в терапевтических дозах вызывает седацию в течение 5–10 минут, полное пробуждение наступает через 30–60 минут после окончания введения препарата. [130]. Стартовая скорость введения дексмететомидина составляет 0,7 мкг/кг/ч., поддерживающая доза – 0,2–1,4 мкг/кг/ч. Внутривенное болюсное введение противопоказано в связи с развитием тяжелых побочных эффектов. Рекомендованная максимальная скорость инфузии препарата 1,4 мкг/кг/ч: если при данной скорости введения не удастся достигнуть необходимой глубины седации, необходимо перевести пациента на введение других седативных средств [66].

По данным многоцентровых рандомизированных исследований PRODEX и SEDCOM было выявлено, что седация мидазоламом, дексмететомидином и пропофолом сравнима [14; 53]. Вместе с тем, на фоне применения дексмететомидина легче контролировалась глубина седации, облегчался контакт с пациентами. В группе пациентов находившихся на ИВЛ и получавших седацию дексмететомидином перевод на самостоятельное дыхание осуществлялся на 1 сутки раньше, чем в группе пациентов получавших пропофол и на 1,9 суток раньше, чем при в группе пациентов седатированных мидозоламом [53, 14].

В исследованиях DEXI, SEDCOM, MENDS, было выявлено, что у пациентов которым проводилась инфузия дексмететомидина, в сравнении с пропофолом риск развития тревоги, возбуждения и делирия был в 1,6 раза ниже [14; 80; 130]. Делирий у пациентов на фоне седации дексмететомидином развивался в 1,4 раза реже в сравнении с мидозоламом, а его длительность уменьшалась в 1,5 раза [53; 130]. При сравнении дексмететомидина и лоразепама была выявлена схожая динамика нейрокогнитивных нарушений в исходе седации [60]. В заключение проведенных

исследований был сделан вывод о высокой эффективности применения дексмететомидина [14; 53; 60; 130].

Данные о возможной эффективности дексмететомидина и бензодиазепинов включены в рекомендации США по лечению делирия [19]. В исследовании Линева Д.В. и др., проводивших сравнительный анализ эффективности применения галоперидола, дексмететомидина и диазепама в лечении делирия, было выявлено, что при применении дексмететомидина происходил более быстрый регресс симптомов делирия (ажитации, дезориентированности, галлюцинаций), при этом исследователи не отметили типичных побочных эффектов, таких, как гипотензия и брадикардия. При применении диазепама была отмечена плохая управляемость седации и частое развитие гипоксемии у неинтубированных пациентов [13].

В исследовании SEDCOM было показано снижение частоты инфекционных осложнений при седации дексмететомидином в сравнении с мидозоломом, в том числе и госпитальных пневмоний [53]. В итоге исследователи пришли к выводу, что данный эффект связан с тем, что время до экстубации трахеи при седации дексмететомидином сокращалось в 1,5 раза.

При проведении рандомизированного клинического исследования 2015 г. по лечению гиперактивного делирия у пациентов, находящихся на ИВЛ, в контрольной группе пропофол использовали у 90%, мидазолам у 15% и нейролептики у 19% пациентов соответственно, а в исследуемой группе к аналогичной терапии добавляли дексмететомидин. По результатам исследования было выявлено, что в группе, где проводилась седация дексмететомидином, было отмечено более быстрое разрешение делирия (на 16 часов) и уменьшение длительности проведения ИВЛ [130]. Между тем, при инфузии дексмететомидина исследователи отмечали более частые случаи артериальной гипотензии и брадикардии в сравнении с другими препаратами для седации [66].

1.5. Прогнозирование развития делирия у пациентов в ОРИТ

На современном этапе сложно представить развитие медицины без внедрения в клиническую практику процесса прогнозирования. Возможность предсказать развитие того или иного осложнения основного заболевания дает возможность объективной оценки эффективности выбранной тактики лечения, что немаловажно для улучшения качества оказания медицинской помощи и, как следствие, улучшения прогноза у данной когорты пациентов.

Одну из первых моделей прогнозирования делирия у пациентов в ОРИТ предложил Van Boogard с соавторами в 2012 году. Данная модель включает в себя следующие предикторы: возраст, оценка по шкале APACHE II, экстренная госпитализация, наличие инфекционных осложнений, кома, седация, применение морфина, уровень мочевины и наличие метаболического ацидоза. Была показана хорошая прогностическая эффективность данной модели площадь под ROC-кривой составила 0,77, однако данная модель имеет существенный недостаток так как прогноз осуществляется только в течение первых 24 часов от момента поступления в ОРИТ [43]. В связи с чем в 2015 году была предложена математическая модель прогноза E-PRE-DELIRIC, позволяющая проводить оценку пациента непосредственно при поступлении в ОРИТ. В исследовании была показана умеренная диагностическая эффективность данной модели, а чувствительность и специфичность составили 62 и 67% соответственно [92]. В 2017 году на основании модели PRE-DELIRIC была разработана модель прогнозирования делирия у пациентов с острыми цереброваскулярными заболеваниями. В уравнения логистической регрессии вошли следующие предикторы: возраст ($p=0,983$), ИВЛ ($p=0,09$), экстренное оперативное вмешательство ($p=0,31$), кома ($p=0,98$), политравма ($p=0,71$), метаболический ацидоз ($p=0,39$), артериальная гипертония ($p=0,035$), делирий в анамнезе ($p=0,7$), деменция ($p=0,5$), инфузия дексмететомидина ($p=0,04$). Чувствительность данной модели составила 75,6%, специфичность 66,7%, с хорошей прогностической эффективностью по данным ROC-анализа, площадь под кривой составила 0,78 [42]. В результате изучения литературных источников нами не было выявлено четкой градации степени риска развития делирия у пациентов в ОРИТ. Не найдено шкал

или математических моделей, позволяющих определять прогноз развития делирия у пациентов с острым коронарным синдромом [17; 42; 43; 49; 62]. При этом другие модели прогноза делирия продемонстрировали умеренную и хорошую прогностическую значимость у пациентов находящихся в критическом состоянии как в первые 24 часа, так и в течение всей госпитализации.

1.6. Делирий у пациентов палат интенсивной терапии кардиологического отделения

Делирий широко изучается в медицинских кругах, однако на сегодняшний день имеется крайне мало информации о его воздействии на пациентов с острой сердечно-сосудистой патологией. Вместе с тем, делирий является одним из распространенных осложнений у пациентов с острой сердечно-сосудистой патологией [2; 44; 46]. По данным ряда авторов частота развития делирия у пациентов с ИМ составляет от 2 до 15% в возрасте до 85 лет и до 50% в возрасте старше 85 лет [68; 85]. В исследовании Uguz F. et al. было показано, что у 5,7% пациентов развитие делирия может быть единственным клиническим симптомом атипично протекающего ИМ [45].

Основными патогенетическими факторами развития делирия при ОИМ являются распространённость поражения и снижение сократительной функции миокарда, изменения реологических свойств и газового состава крови на фоне неадекватной перфузии головного мозга, вызванной дисфункцией миокарда [18; 46]. В зарубежной литературе большое внимание уделяется психогенным факторам – ограничению физической активности на фоне напряженной атмосферы ОРИТ [46; 68; 85].

Немаловажным представляется поиск предикторов развития делирия на фоне ОИМ. По данным Карташевой Е.Д. и др., статистически значимыми предикторами развития делирия являлись пожилой и старческий возраст, злоупотребление алкоголем, анемия и пневмония. В меньшей степени с развитием делирия ассоциировались кардиогенный шок, низкая фракция выброса левого желудочка, ИМ, инсульт или транзиторная ишемическая атака в анамнезе и почечная

дисфункция [5]. В зарубежной литературе есть данные о взаимосвязи развития делирия с наличием у пациента в анамнезе сахарного диабета и тяжелой почечной недостаточности [72; 85]. Так же ряд авторов в качестве факторов риска выделяют наличие у пациента артериальной гипертензии и фибрилляции предсердий [15; 115].

Sheng Li et al., изучали частоту и факторы риска развития делирия у пожилых пациентов с ИМ, осложненным делирием, после первичного ЧКВ. По результатам исследования было выявлено, что пациенты старше 65 лет с ИМ после перенесенного первичного ЧКВ имеют высокий риск развития делирия. Факторами риска его развития также явились возраст ≥ 65 лет ($p=0,001$), алкогольная зависимость ($p=0,026$), перенесенное первичное ЧКВ ($p=0,001$). Делирий ассоциировался с большей длительностью госпитализации и более высоким риском повторной госпитализации в течение 30 суток после выписки. При этом смертность в течение 1 года после выписки у пациентов изучаемых групп не отличалась [34].

В исследовании Ely E.W. et al., было выявлено, что среди 275 пациентов, находившихся на ИВЛ в кардиологических отделениях интенсивной терапии, развитие делирия статистически достоверно коррелировало с повышением уровня летальности в течение 6 месяцев ($p=0,008$), более продолжительным сроком нахождения пациента в ОРИТ ($p=0,0001$) и увеличением длительности пребывания пациента в стационаре ($p=0,009$), а каждые сутки делирия увеличивали относительный риск смерти пациента на 10% в течение 1 года после выписки из стационара [39]. У пациентов в кардиогенном шоке, развитие делирия приводило к увеличению смертности – до 10,4% в сравнении с 2,6% у пациентов без делирия [18].

Несмотря большое количество исследований, свидетельствующих о повышении смертности, связанной с развитием делирия, появляется все больше данных о том, что сокращение продолжительности делирия не снижает уровень смертности [110]. В 2018 году были опубликованы результаты 15- месячного проспективного исследования «Delirium Cordis», посвященного изучению частоты развития делирия и его влиянию на состояние пациентов с ИМ. Было выявлено,

что развитие делирия в меньшей степени связано с объёмом поражения миокарда и в большей степени – с нестабильной гемодинамикой, нарушениями электролитного и кислотно-щелочного баланса. Делирий явился независимым и сильным предиктором как краткосрочной, так и долгосрочной смертности пациентов, а также был связан с более длительным пребыванием в стационаре и более частыми повторными госпитализациями во время наблюдения [85].

Делирий у пациентов с ОИМ связан с увеличением продолжительности нахождения пациентов в ОРИТ, потребностью в седации и ИВЛ, повышением частоты развития инфекционных осложнений, летальности и стоимости лечения, а также ассоциирован с увеличением относительного риска смерти в течение 1 года после выписки из стационара.

Таким образом, диагностика рисков развития делирия, оценка тяжести когнитивного дефицита и выбор способов адекватной седации является важным компонентом интенсивной терапии пациентов в ОРИТ. Выбор лекарственного препарата и оценка его безопасности является важным вопросом повышения качества оказания медицинской помощи пациентам в ОРИТ, в частности, больным с ОКС. Изучению данных вопросов было посвящено наше исследование.

ГЛАВА 2

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Дизайн исследования

Клиническое исследование основано на результатах стационарного лечения 442 пациентов с ОКС, находившихся на стационарном лечении в ГРиИТ кардиологического отделения №1 филиала Томского научно-исследовательского медицинского центра, Тюменского кардиологического научного центра в период

2017-2018 гг. У 104 пациентов течение основного заболевания осложнилось развитием делирия.

Для проведения сравнительного анализа в исследование были включены пациенты от 18 лет и старше с ОКС с подъемом и без подъема сегмента ST, осложненного делирием. Из исследования были исключены лица, имеющие в анамнезе гиперчувствительность к одному из используемых лекарственных препаратов, злоупотребление психоактивными веществами. Кроме того, из исследования исключались пациенты с острым нарушением мозгового кровообращения, тяжелой брадикардией, АВ-блокадой II-III степени и находившиеся на стационарном лечении менее 48 часов.

Дизайн исследования представлен в приложении 1.

Первым этапом выполнен проспективный анализ, посвященный изучению частоты развития и поиску факторов риска соматогенного делирия у пациентов с ОКС за период 2017-2018 гг. Критериям включения соответствовало 442 пациента, которые были разделены на 2 группы в зависимости от наличия или отсутствия делирия. Проводился поиск факторов риска развития соматогенного делирия, разработка математической модели прогнозирования развития делирия на основании уравнения логистической регрессии. Эта модель легла в основу разработанного дифференцированного алгоритма тактики ведения пациентов с ОКС, используемого с 2019 г. у пациентов в клинической практике.

Вторым этапом работы было проведение сравнительного анализа результатов седации пациентов с ОКС. Выполнен проспективный когортный анализ лечения 104 пациентов, находившихся на стационарном лечении с 2017 по 2018 год, в виде рандомизированного контролируемого исследования. Пациенты случайным образом распределялись в группу сравнения и основную группу. Пациенты основной группы с целью седации получали микроструйную инфузию дексмедетомидина, пациенты группы сравнения с целью седации получали инъекции диазепама. В остальном алгоритм лечения и диагностики не отличался. Пациенты до выписки из стационара не знали, к какой группе относятся (простое слепое исследование). Третьим этапом проводилось исследование посвященное

оценке эффективности превентивной седации дексмедетомидином пациентов с ОКС и крайне высоким риском развития делирия. Пациенты случайным образом распределялись в группу сравнения и основную группу. Пациенты основной группы с целью превентивной седации получали микроструйную инфузию дексмедетомидина 0,2 мкг/кг/ч., в течение 48 часов, пациенты группы сравнения получали плацебо. В остальном алгоритм лечения и диагностики не отличался. На проведение работы получено разрешение комитета по этике при ФГБОУ ВО ТюмГМУ (Выписка из протокола №78 от 17 марта 2018 года).

2.2. Общая характеристика клинического исследования

В период 2017-2018 гг. в ГРиИТ кардиологического отделения №1 филиала Томского научно-исследовательского медицинского центра, Тюменского кардиологического научного центра на лечении находилось 442 пациента с ОКС, отвечающих критериям включения в исследование. При поступлении диагноз ОКС с подъемом сегмента ST был выставлен у 69,9% пациентов, без подъема сегмента ST – у 30,1% (рис. 1).

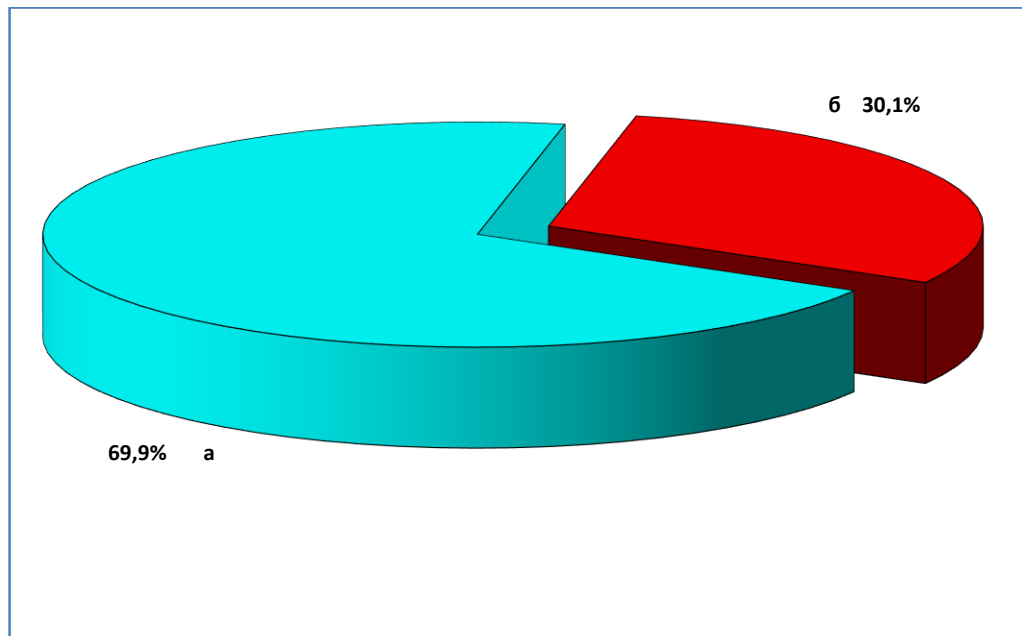


Рисунок 1 – Структура диагноза при поступлении пациентов в стационар:

(а) - ОКС с подъемом ST, (б) - ОКС без подъема ST

Как видно на рисунке (рис. 2), клинический диагноз ИМ с з.О был выставлен у 64,9%, ИМ без з.О 25,6%, нестабильная стенокардия имела место у 9,5% пациентов соответственно (рис. 2). Чаще регистрировалось поражение нижней стенки ЛЖ миокарда – в 50,75%, передняя стенка ЛЖ повреждалась в 46,5% и боковая стенка миокарда ЛЖ – в 2,75% случаев соответственно (рис. 3).

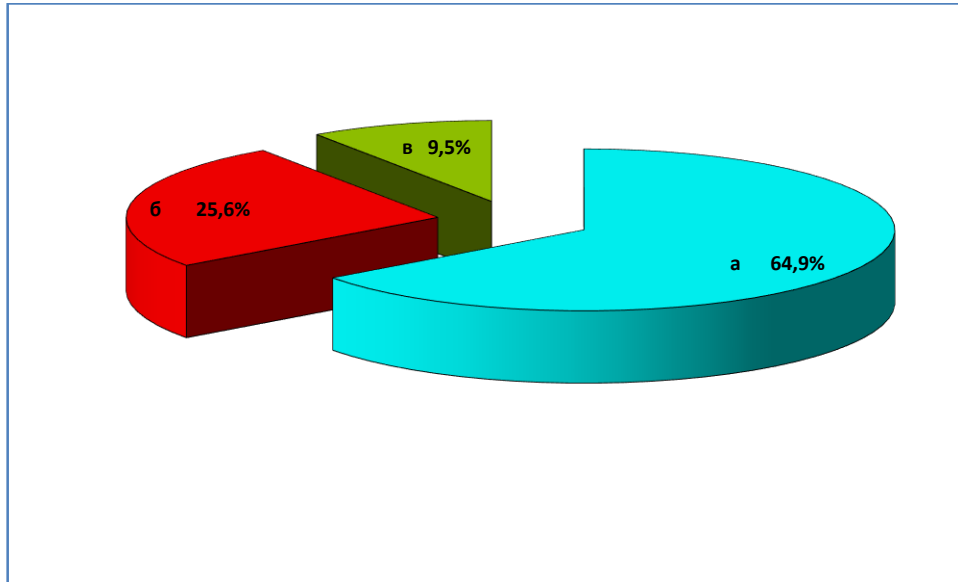


Рисунок 2 – Структура диагноза при поступлении пациентов в стационар:

(а) - ИМ с з.О, (б) - ИМ без з.О, (в) – нестабильная стенокардия

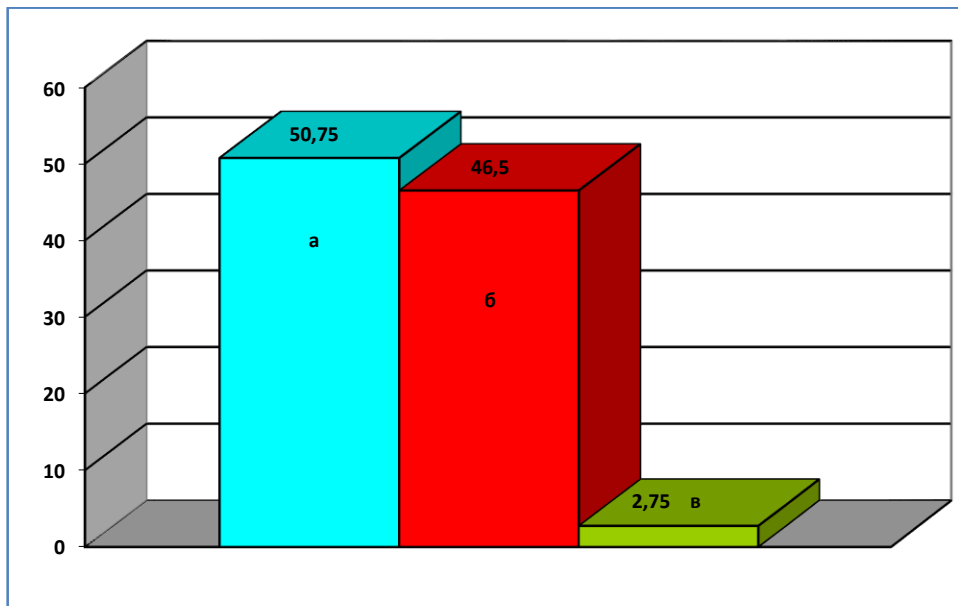


Рисунок 3 – Распределение пациентов по локализации очага повреждения миокарда:

- (а) - поражение нижней стенки ЛЖ, (б) - поражение передней стенки ЛЖ,
(в) – поражение боковой стенки ЛЖ

Среди пациентов преобладали лица мужского пола (64,5%, против 35,5%). Средний возраст пациентов составил $64,6 \pm 12,8$ лет. Наличие острой сердечно-сосудистой недостаточности по классификации KILLIP представлено в таблице 1. Пациенты поступали в основном без признаков острой сердечно-сосудистой недостаточности, 9,3% пациентов имели клинику отека легких, 5,4% больных находились в состоянии кардиогенного шока.

Таблица 1 – Распределение пациентов по наличию острой сердечно-сосудистой недостаточности при поступлении по классификации KILLIP

Наличие острой сердечно-сосудистой недостаточности	Количество пациентов, n; %
KILLIP I	377; 85,3%
KILLIP II	21; 4,8%
KILLIP III	20; 4,5%
KILLIP IV	24; 5,4%

ЧКВ было выполнено у 90% пациентов с ОКС, из них у 3,8% был проведен догоспитальный тромболизис препаратом метализе. Только у 10% пациентов проводилась консервативная терапия основного заболевания в виду крайней степени тяжести состояния, наличия в анамнезе по данным коронароангиографии показаний к аорто-коронарному шунтированию, либо отсутствия документов, подтверждающих личность и/или страхового медицинского полиса, в связи с чем данная категория пациентов не попадала под территориальную программу оказания высокотехнологичной помощи населению (рис. 4).

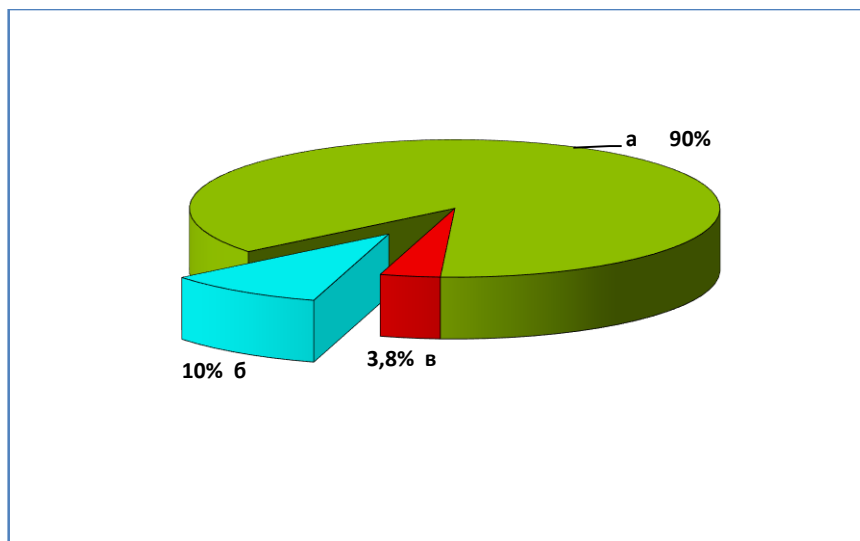


Рисунок 4 – Анализ применения ЧКВ у пациентов с ОКС в стационаре:
 (а) – пациенты с выполненным ЧКВ, (б) – пациенты с выполненным ЧКВ на фоне проведенного тромболитика, (в) – пациенты без выполнения ЧКВ

Летальный исход наступил в 7,2% случаев. Основными причинами летального исхода были острая сердечно-сосудистая недостаточность – в 53,1% случаев, полиорганная недостаточность в 25%, рецидив ИМ в 12,5%, декомпенсация хронической сердечной недостаточности – в 9,4% соответственно (рис. 5).

Анализ данных, полученных в ходе исследования, позволил нам разделить все осложнения ИМ на 3 группы: специфические, неспецифические и системные. К специфическим осложнениям отнесли отек легких, кардиогенный шок, фибрилляцию желудочков, желудочковую тахикардию, АВ-блокаду II-III степени, впервые возникший пароксизм фибрилляции предсердий, разрыв миокарда ЛЖ (табл. 2). Неспецифическими осложнениями ИМ считали делирий, желудочно-кишечное кровотечение, постгеморрагическую анемию, контраст – индуцированную нефропатию. К системным осложнениям отнесли синдром полиорганной недостаточности, декомпенсацию хронической сердечной недостаточности.

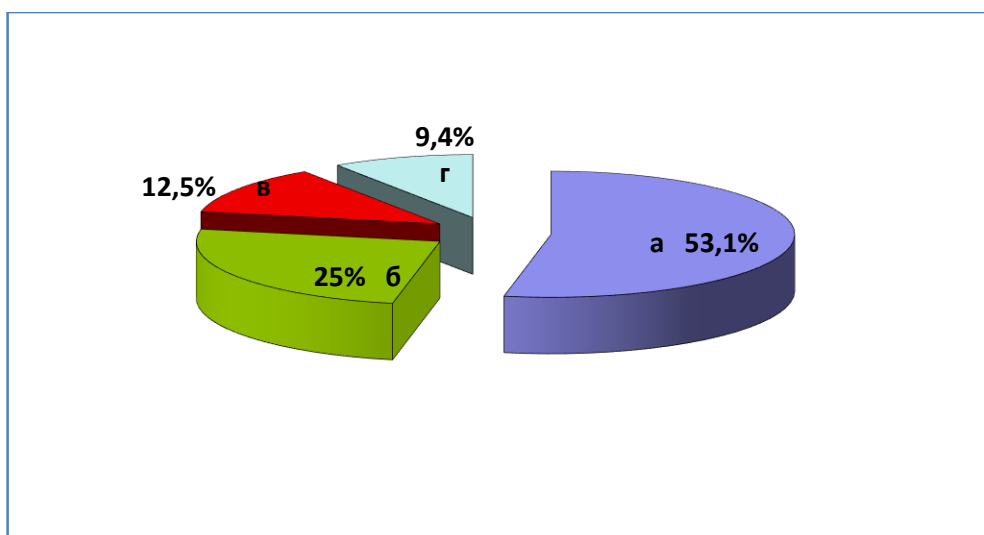


Рисунок 5 – Анализ причин летального исхода:

(а) – острая сердечно-сосудистая недостаточность, (б) – полиорганная недостаточность, (в) – хроническая сердечная недостаточность

Таблица 2 – Структура специфических осложнений инфаркта миокарда

Специфические осложнения	Количество случаев, n; %
Впервые возникшая фибрилляция предсердий	42; 9,5%
Отек легких (KILLIP-III)	41; 9,3%
Кардиогенный шок	24; 5,4%
Желудочковая тахикардия	16; 3,6%
AV-блокада II-III ст.	12; 2,7%
Фибрилляция желудочков	10; 2,3%
Разрыв миокарда ЛЖ	3; 0,7%

2.2.1. Определение степени тяжести состояния пациента и его когнитивного статуса

Для объективной оценки эффективности лечения необходимо было учитывать тяжесть состояния пациента при поступлении, дальнейшую динамику, что часто отражается в стандартных и общепринятых шкалах. Так как по данным

литературы нами не было найдено специфических шкал, оценивающих тяжесть состояния при ОКС, мы использовали наиболее распространённые в ОРИТ.

Оценку тяжести состояния пациентов при поступлении осуществляли по уровню систолического АД, ЧСС, шкале ком Глазго (Glasgow Coma Scale, GCS), характеристикам ЭКГ и наличию положительных маркеров некроза миокарда. Наличие острой сердечно-сосудистой недостаточности оценивалось по классификации KILLIP (табл. 3), риск кровотечений – по шкале CRUSADE. Следует отметить, что в данном исследовании не проводилось градаций на гипер- и гипоактивную форму делирия.

Таблица 3 – Классификация острой сердечно-сосудистой недостаточности KILLIP

Степень	Описание
I	Нет признаков острой сердечно-сосудистой недостаточности
II	Наличие влажных хрипов в нижних легочных полях, тахикардии
III	Альвеолярный отек легких, влажные хрипы выше углов лопаток
IV	Кардиогенный шок

Решение о необходимости и экстренности проведения ЧКВ у пациентов с ОКС без подъема сегмента ST принималось после стратификации риска по шкале GRACE. Данная шкала позволяет оценить риск летального исхода и развития ИМ на госпитальном этапе, а также применить оптимальную тактику ведения пациента.

Оценка когнитивной сферы при подозрении на деменцию проводилась с помощью краткой шкалы оценки психического статуса (MMSE) (приложение 2). Данная шкала позволяет наиболее быстро выявить деменцию или предметные когнитивные нарушения, однако не позволяет оценить преимущественную область поражения структур головного мозга.

Выраженность психомоторного возбуждения и глубина седации оценивались по шкале RASS (Richmond Agitation-Sedation Scale), (приложение 4). Ее преимущество заключается в том, она проста в использовании, так как учитывает доступные параметры, основанные на оценке ментального статуса пациента, а четкая градация по степени угнетения сознания позволяет вовремя корректировать терапию, не допуская излишней или недостаточной седации. Оценка по шкале RASS является обязательной для верификации делирия.

Для подтверждения делирия мы также использовали специальный контрольный лист ICDSC (Intensive Care Delirium Screening Checklist), (приложение 3), и алгоритм CAM-ICU (Confusion assessment method in intensive care unit). Использование данных шкал позволяет диагностировать делирий в ОРИТ без консультации психиатра.

2.2.2. Характеристика методов обследования больных

Алгоритм обследования поступающих пациентов зависел от клинико-анамнестических данных и тяжести состояния. Всем больным выполнялось общеклиническое обследование, включающее сбор жалоб, анамнеза, выполнение лабораторных и инструментальных методов исследований. Лабораторные исследования проводились в клинико-диагностической лаборатории Тюменского кардиологического научного центра по стандартным методикам. Для верификации диагноза инфаркта миокарда оценивали в динамике уровни маркеров некроза миокарда (Тропонины I и T, КФК, КФК-МВ), ЭКГ при поступлении, через 6 и 12 часов. Также всем поступающим пациентам в обязательном порядке выполнялось лимитированная эхокардиография, которая позволяла оценить кинез миокарда, рассчитать ФВ ЛЖ, размер асинергии левого желудочка, патологию клапанов и наличие выпота в перикарде. В дальнейшем решался вопрос о проведении экстренного ЧКВ.

Маркеры некроза миокарда оценивались с помощью портативного экспресс – анализатора Cobas H 232 и аппарата PathFast Compact. ЭКГ регистрировалась с помощью 3-х канального аппарата Nihon Kohden Cardiofax C ECG-2150.

Лимитированное эхокардиографическое исследование выполнялось на портативном аппарате General Electric Logiq E секторным фазированным датчиком 3Sc-RS с диапазоном 1-4 МГц в апикальной позиции. Повторное эхокардиографическое исследование выполнялось в течение 24 часов с момента поступления.

Всем пациентам за время лечения в ГРиИТ выполнялась рентгенография органов грудной клетки на переносном аппарате АРМАН (Россия). Динамический мониторинг витальных функций (ЭКГ, ЧСС, SpO₂, температуры тела) осуществлялся прикроватными мониторами Nihon Kohden BSM-2354A iPro Plus. Алгоритм обследования пациентов с ОКС при поступлении представлен в приложении 5. Ежедневно пациенты оценивались по шкале RASS и при необходимости по алгоритмам ICDSC, CAM-ICU. Алгоритм обследования когнитивного статуса пациентов при ОКС представлен в приложении 6.

2.3. Статистические методы исследования

Статистический анализ выполнялся с помощью статистических лицензионных пакетов STATISTICA 13.0, IBM SPSS Statistics 21 и Microsoft Office Excel 2013. Критическое значение уровня статистической значимости при проверке нулевых гипотез принималось равным 0,05. В случае превышения достигнутого уровня значимости статистического критерия этой величины принималась нулевая гипотеза. Проверка нормальности распределения количественных признаков в группах сравнения проводилась с помощью критериев Шапиро-Уилка и Колмогорова-Смирнова. Для сравнения центральных параметров групп использовались параметрические и непараметрические методы: t-критерий Стьюдента для несвязанных групп, критерий Манна-Уитни.

Для всех количественных признаков в сравниваемых группах производилась оценка средних арифметических и среднеквадратических (стандартных) ошибок среднего, а также стандартное отклонение и коэффициент вариации. При отсутствии нормального распределения признака определяли медиану (Me),

диапазон (min-max), нижний и верхний квартиль (Q1, Q3). Корреляционный анализ проводился с использованием коэффициента корреляции Спирмена.

Взаимосвязь между парами дискретных качественных признаков определялась с помощью парных таблиц сопряженности. Оценивались критерии Пирсона, Фишера, χ -квадрат. Помимо этого, вычислялась интенсивность связи между исследуемыми признаками с использованием коэффициентов Фи и V-Крамера (также называют K-коэффициент Крамера, Cramers V).

Анализ взаимосвязи между одним качественным признаком, выступающим в роли зависимой переменной, и множеством количественных и качественных признаков, выполнялся с помощью модели логистической регрессии с пошаговыми алгоритмами включения и исключения предикторов. Оценка результатов логистической регрессии была представлена набором коэффициентов регрессии, уровнями значимости и оценкой показателя согласия, т.е. фактической принадлежности пациента к одной из групп и теоретической принадлежности согласно уравнению логит-регрессии. Для интерпретации полученных данных использовались результаты анализа таблиц сопряженности и сравнения центральных мер для групп зависимой переменной. Для определения качества предлагаемой для прогноза модели использовали процедуру ROC-анализа.

2.4. Общая характеристика пациентов с делирием и оценка сопоставимости групп

Седация дексмететомидином была выполнена 52 пациентам, при этом у трех пациентов седация была неэффективна, в связи с чем они были исключены из дальнейшего исследования. Таким образом, 49 пациентов составили основную группу исследования. Седация диазепамом проводилась 52 пациентам, только у 1 пациента седация оказалась неэффективна, исходя из этого, в группу сравнения был включен 51 пациент.

Средний возраст в основной группе составил $76,1 \pm 10,27$ лет [44; 77], в группе сравнения - $70,5 \pm 11,04$ лет [55; 75]. При оценке среднего возраста по тесту Манна-Уитни, (выборка распределена неравномерно, критерий Колмогорова-Смирнова,

$p=0,009$), уровень значимости $p=0,075$, статистически значимых отличий получено не было. По гендерному признаку группы также не имели статистически значимых отличий ($\chi^2=3,275$; $df=1$; $p=0,795$). Всем пациентам при поступлении в стационар устанавливался предварительный диагноз ОКС с подъемом или без подъема сегмента ST (табл. 4). Статистически значимой разницы в диагнозе при поступлении выявлено не было.

Таблица 4 – Сравнительный анализ распределения пациентов в зависимости от диагноза при поступлении

Диагноз	Основная группа, n=49	Группа сравнения, N=51	Критерий χ^2	p
ОКС с подъемом сегмента ST	35; 71,4%	34; 66,7%	0,265	0,607
ОКС без подъема сегмента ST	14; 28,6%	17; 33,3%	0,265	0,607

Все пациенты впервые сутки от момента поступления проходили обследование по шкале MMSE. При сравнении значений применяемых в исследовании шкал, где выставляются баллы, некорректно проводить сравнение центральных мер путем вычисления среднего арифметического, в связи с чем проводили сравнение медианы (табл. 5). Все случаи делирия развивались на 1-3 сутки от момента поступления в стационар. У всех пациентов был отмечен положительный результат шкалы CAM-ICU.

Таблица 5 – Сравнительная характеристика данных шкалы MMSE

Шкала	Основная группа n=49	Группа сравнения Me n=51	Значимость (p)
MMSE, Me; диапазон	21 (16-27)	22 (19-27)	0,032

По типу делирия группы сравнения так же ни имели статистически значимой разницы ($\chi^2=1,013$; $df=2$; $p=0,603$). Распределение больных по типу делирия представлено в таблице 6. У пациентов обеих групп преобладал гиперактивный тип делирия. Летальность составила 11,5%.

Таблица 6 – Распределение больных по типу делирия

Тип делирия	Основная группа, n=49	Группа сравнения, n=51
Гиперактивный	35; 71,4%	40; 78,4%
Гипоактивный	10; 20,4%	9; 11,6%
Смешанный	4; 8,2%	2; 3,9%

Таким образом, при сравнительном анализе демографических показателей, типа делирия, характера повреждения миокарда, данных шкалы CAM-ICU статистически значимых различий не выявлено, то есть, все основные параметры при поступлении в стационар были сопоставимы, а исследуемые группы – репрезентативны.

Характер и длительность седации у пациентов в основной группе сравнения зависел от степени психомоторного возбуждения по данным шкалы RASS, и результатов шкалы CAM-ICU.

В зависимости от выраженности психомоторного возбуждения пациенты получали от 10 до 20 мг диазепама одномоментно и в дальнейшем при необходимости по 10 мг до достижения максимальной суточной дозы. Время получения эффекта составляло 1-2 мин. В связи с быстротой наступления седации

не требовалось применения методов временного физического стеснения пациентов. Средние значения разовых и суточных доз диазепама представлены в табл. 7.

Таблица 7 – Средние значения разовой и суточной дозы диазепама за период седации

Вид дозы препарата	Среднее значение, $M \pm m$, (min; max)
Разовая	10,78 \pm 2,7 (10; 20)
Суточная	46,67 \pm 8,2 (30; 60)

Примечание - $n=51$

В зависимости от выраженности психомоторного возбуждения у пациентов стартовая доза дексмедетомидина составляла от 0,4 до 1,0 мкг/кг/час. Время достижения эффекта в среднем соответствовало 13,3 \pm 5 мин., в связи с чем до наступления седативного эффекта требовалось применение методов временного физического стеснения пациентов. Средние значения минимальной и максимальной дозы дексмедетомидина представлены в таблице 8.

Таблица 8 – Средние значения минимальной и максимальной дозы дексмедетомидина за период седации

Доза препарата (мкг/кг/ч)	Среднее значение, $M \pm m$, (min; max)
Минимальная доза препарата	0,4 \pm 0,14 (0,2; 1,0)
Максимальная доза препарата	0,93 \pm 0,28 (0,4; 1,4)

Примечание - $n=49$

Седация в обеих группах прекращалась при RAAS=0 баллов и отрицательном тесте CAM-ICU.

ГЛАВА 3

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РИСКА РАЗВИТИЯ ДЕЛИРИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ

3.1. Структура когнитивных нарушений и делирия в исследуемой популяции

По данным нашего анализа за период с 2017 по 2018 год, делирий развился у 104 пациентов с ОКС, что составило 23,5% данный показатель гораздо выше в сравнении с зарубежными и отечественными данными прошлых лет. Это можно связать, в том числе, с увеличением средней продолжительности жизни населения, в связи с чем в отделения реанимации все чаще стали поступать пациенты пожилого и старческого возраста, как правило, с наличием коморбидности.

При это в нашем исследовании гиперактивная форма делирия была выявлено у 72% пациентов, гипоактивная у 22% и смешанная у 6% соответственно (рис. б).

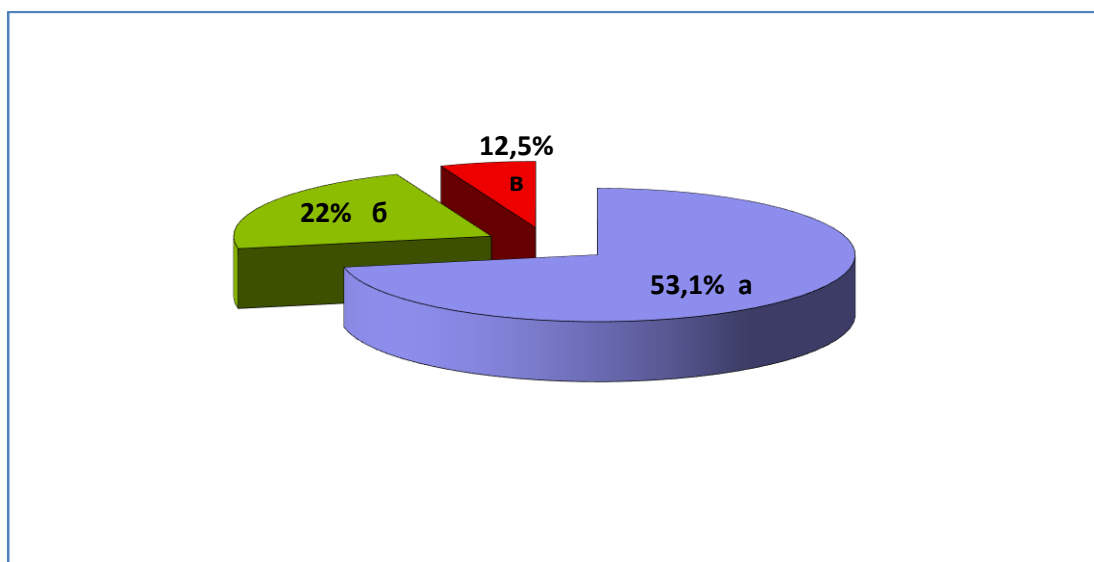


Рисунок 6 - Структура делирия в исследуемой группе: (а) – гиперактивный, (б) – гипоактивный, (в) – смешанный

Средняя продолжительность лечения пациентов с делирием в ГРиИТ составила $4,2 \pm 2,9$ сут., в стационаре – $12,21 \pm 3,2$ сут.

По данным зарубежной и отечественной литературы когнитивные нарушения являются одними из ведущих факторов риска развития делирия. Исходя из этого всем пациентам проводилась оценка по шкале MMSE в течение 1 суток от момента поступления. Деменция легкой степени была выявлена у 36,2% пациентов, средней и тяжелой у 7,7% пациентов соответственно. Структура когнитивных нарушений в исследуемых группах пациентов представлена в табл. 4.

Таблица 9 – Структура когнитивных нарушений в исследуемых группах

Группа пациентов	MMSE, баллы (градации)		
	30-24	23-20	<20
Делирий n=104	16; 16%	64; 61%	24; 23%
Нет делирия n=338	232; 68,5%	96; 28,5%	10; 3%

Таким образом у пациентов течение основного заболевания которых осложнилось развитием делирия исходно отмечались более значимые когнитивные нарушения в сравнении с группой пациентов без делирия.

3.2. Поиск и оценка значимости предикторов развития делирия у пациентов с острым коронарным синдромом

С учетом неспецифической этиологии делирия, мы решили выявить не только причины, влияющие на развитие данного осложнения, но и определить наиболее значимые из них, и на основании корреляционного анализа разработать шкалу факторов риска развития делирия у пациентов с ОКС. По данным обзора литературы и собственных наблюдений нами был выделен ряд факторов риска развития делирия. К возможным факторам развития делирия отнесли возраст, глубину и локализацию поражения миокарда, методы реваскуляризации миокарда,

данные инструментальных методов исследования (снижение ФВ ЛЖ) по данным эхокардиографии, застойные явления в легких по данным рентгенографии), сопутствующую патологию (деменция, анемия тяжелой степени, хроническая болезнь почек, онкологические заболевания, постинфарктный кардиосклероз, последствия перенесенного острого нарушения мозгового кровообращения).

Также имели значение артериальная гипертония, тромбоэмболия легочной артерии, сахарный диабет, хронический алкоголизм и осложнения ИМ, в том числе, специфические, неспецифические и системные. Выяснив, насколько важную роль оказывает наличие того или иного фактора, можно прогнозировать развитие данного осложнения у конкретного пациента и своевременно корректировать терапию.

С целью поиска предикторов развития делирия все пациенты были разделены на 2 группы: ОКС без делирия – 338 больных (76,5%) и ОКС, осложненный развитием делирия – 104 человека (23,5%). Первым этапом выявляли статистически значимые различия изучаемых показателей в группах сравнения. Средний возраст пациентов в группах сравнения представлен в табл. 10. Возраст пациентов в группе делирия в среднем был выше, чем в группе без делирия ($p=0,0000$).

Таблица 10 – Средний возраст в исследуемых группах

Показатель	Делирий, n=104	Нет делирия, n=338	Значимость (p)
Возраст (лет)	72,9±11,4	62±12,5	0,0000

Примечание - $M \pm m$

Частота развития делирия в разных возрастных группах представлена в таблице 11. Исходя из полученных данных частота развития делирия резко возрастала в возрасте >75 лет. Тенденция к увеличению частоты делирия с возрастом хорошо прослеживается на рисунке 7.

Таблица 11 – Частота развития делирия в разных возрастных группах

Показатель	<65 лет (n=246)	65-75 лет (n=94)	76-85 лет (n=76)	86-96 лет (n=26)
Делирий, n=104	34; 13,8%	23; 24,5%	34; 44,8%	13; 50%
Нет делирия, n=338	212; 86,2%	71; 75,5%	42; 55,2%	13; 50%

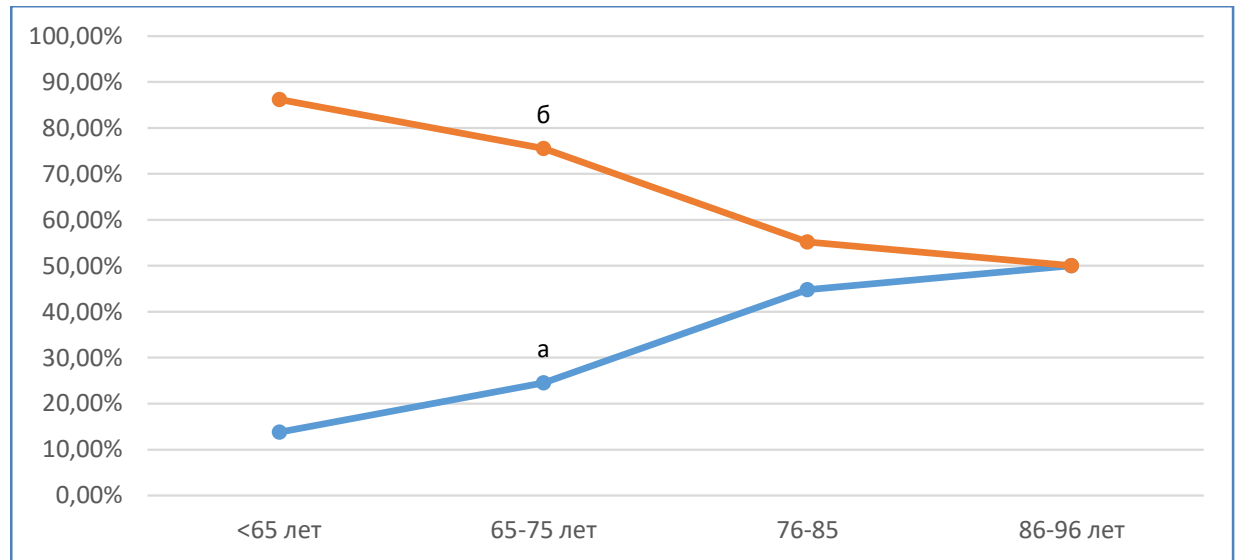


Рисунок 7 – Зависимость развития делирия от возраста пациента: (а) – делирий, (б) – нет делирия

Всем пациентам с ОКС, поступающим в приемное отделение, в обязательном порядке проводилась эхокардиография с измерением ФВ ЛЖ. Средняя ФВ ЛЖ по данным эхокардиографии представлена в табл. 12.

Таблица 12 – Средняя фракция выброса левого желудочка по данным эхокардиографии

Показатель	Делирий, n=104	Нет делирия, n=338	Значимость (p)
ФВ ЛЖ, %	38,4±7,0	45,9±8,0	0,0000

Примечание - $M \pm m$

Таблица 13 – Частота развития делирия в зависимости от фракции выброса левого желудочка

Показатель	>60% (n=11)	59- 46%(n=183)	45-41% (n=107)	40-36% (n=71)	<36% (n =70)
Делирий, n=104	0; 0%	17; 9,3%	23; 21,5%	28; 38,4%	36; 53%
Нет делирия, n=338	11; 100%	166; 90,7%	84; 78,5%	43; 61,6%	34; 47%

Средняя ФВ ЛЖ в группе делирия была статистически значимо ниже, чем в группе пациентов без данного осложнения. Частота развития делирия в зависимости от ФВ ЛЖ представлена в табл. 13. У всех пациентов с нормальной ФВ ЛЖ отсутствовал делирий, при незначительно сниженной делирий встречался в 9,3% случаев, а при снижении до 36% и ниже делирий развивался в 53% случаев. Данная тенденция иллюстрирована на рисунке 8.

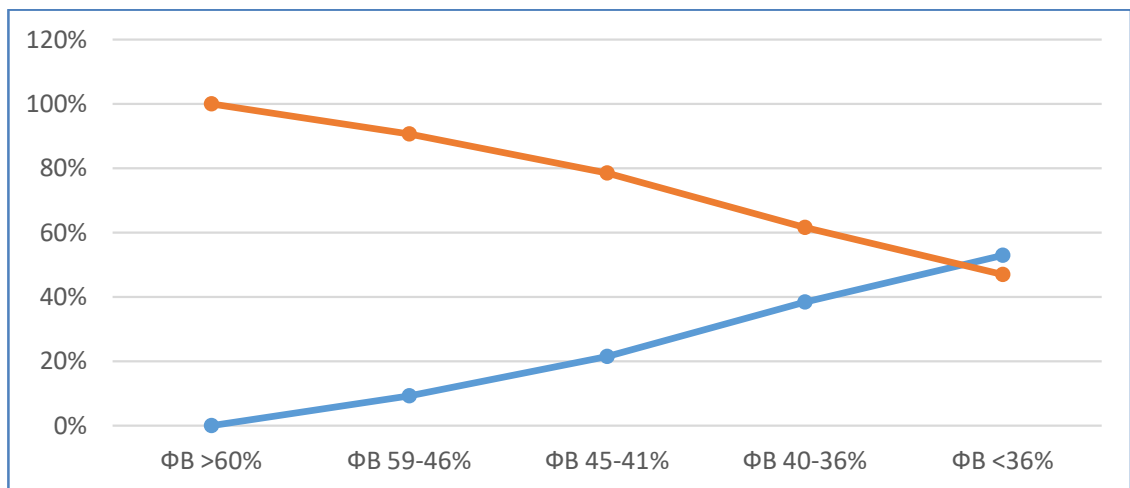


Рисунок 8 – Частота развития делирия в зависимости от ФВ: (а) – делирий, (б) – нет делирия

Глубина поражения миокарда оценивалась по наличию патологического зубца Q на ЭКГ и положительным маркерам некроза миокарда. Исходя из этого,

все пациенты по глубине поражения миокарда разделились на 3 группы: крупноочаговый ИМ (с з.О), мелкоочаговый ИМ (без з.О) и нестабильная стенокардия. ИМ локализовался в следующих областях левого желудочка: передняя, нижняя и боковая стенка. Сравнительная характеристика глубины и локализации поражения миокарда в группах представлена в табл. 14. Исходя из полученных данных, статистически значимым являлось поражение боковой стенки левого желудочка, но учитывая малый объем выборки (11 пациентов) мы сочли данный результат дискуссионным.

Таблица 14 – Сравнительная характеристика глубины и локализации поражения миокарда

Глубина и локализация	Соотношение в %		Точный критерий Фишера (р)
	Делирий, n=104	Нет делирия, n=338	
Глубина поражения:			
Крупноочаговый ИМ с з.О, n=287	65; 22,6%	222; 77,4%	0,64
Мелкоочаговый ИМ без з.О, n=113	29; 25,7%	84; 74,3%	0,61
Нестабильная стенокардия, n=42	10; 23,8%	32; 76,2%	0,98
Локализация поражения			
Передняя стенка ЛЖ, n=186	43; 23,1%	143; 76,9%	0,9
Нижняя стенка ЛЖ, n=203	50; 24,6%	153; 75,4%	0,74
Боковая стенка ЛЖ, n=11	1; 0,1%	10; 90,9%	0,000

За время исследования у 398 (90%) пациентов было выполнено ЧКВ, из них у 17 (3,8%) на догоспитальном этапе был выполнен тромболизис препаратом метализе. Сравнительная характеристика методов реваскуляризации миокарда в группах представлена в табл. 15. Статистически значимая разница в выборе метода реваскуляризации в сравниваемых группах отсутствовала.

Таблица 15 – Сравнительная характеристика методов реваскуляризации миокарда

Метод реваскуляризации миокарда	Делирий, n=104	Нет делирия, n=338	Точный критерий Фишера (p)
ЧКВ, n=398	93; 23,4%	305; 76,6%	0,85
Тромболизис, n=17	2; 11,8%	15; 88,2%	0,77

Структура сопутствующей патологии в группах представлена в табл.16. Среди сопутствующей патологии статистически значимая разница была выявлена у пациентов с деменцией (p=0,000), хронической болезнью почек (p=0,000), онкологическими заболеваниями (p=0,026), сахарным диабетом (p=0,035), перенесших острое нарушение мозгового кровообращения (p=0,004), имеющих в анамнезе постинфарктный кардиосклероз (p=0,001) и страдающих хроническим алкоголизмом (p=0,001). Так же статистически значимым явилось наличие перенесенного делирия в анамнезе (p=0,000).

Таблица 16 – Структура сопутствующей патологии

Заболевания	Делирий, n=104	Нет делирия, n=338	Точный критерий Фишера (p)
Артериальная гипертония, n=410	101; 24,6%	309; 75,4%	0,112
Никотиновая зависимость, n=336	155; 46,1%	181; 53,9%	0,001
Деменция, n=190	91; 48%	99; 52%	0,000
Постинфарктный кардиосклероз, n=132	46; 34,8%	86; 65,2%	0,001
Сахарный диабет, n=126	39; 31%	87; 69%	0,035
Хроническая болезнь почек, n=87	40; 46%	47; 54%	0,000
Острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе, n=42	18; 43%	24; 57%	0,004
Анемия тяжелой степени, n=15	4; 26,7%	11; 73,3%	0,76
Онкологические заболевания, n=11	6; 54,5%	5; 45,5	0,026
Тромбоэмболия легочной артерии, n=11	3; 27,3%	8; 72,7%	0,73
Делирий в анамнезе, n=9	9; 100%	0; 0%	0,000
Хронический алкоголизм, n=5	5; 100%	0; 0%	0,001

Осложнениями основного заболевания в исследуемых группах явились: острая сердечно-сосудистая недостаточность (KILLIP-II-IV), фибрилляция

желудочков, желудочковая тахикардия, пароксизмальная форма фибрилляции предсердий, АВ-блокада (II-III ст.), полиорганная недостаточность, застойные явления в легких по данным рентгенографии, ИВЛ. Структура осложнений в исследуемых группах представлена в табл. 17.

Таблица 17 – Структура осложнений инфаркта миокарда

Осложнения	Делирий, n=104	Нет делирия, n=338	Точный критерий Фишера (p)
Застойные явления в легких, n=104	46; 44,2%	58; 55,8%	0,000
Пароксизмальная форма фибрилляции предсердий, n=42	14; 33,3%	28; 66,7%	0,13
Острая сердечно- сосудистая недостаточность (KILLIP-II-III), n=41	18; 43,9%	23; 56,1%	0,35
ИВЛ, n=26	7; 27%	19; 73%	0,000
Кардиогенный шок, n=24	7; 29,2%	17; 70,8%	0,44
Желудочковая тахикардия, n=16	5; 31,2%	11; 68,8%	0,55
Полиорганная недостаточность, n=14	5; 35,7%	9; 64,3%	0,74
АВ-блокада (II-III ст.), n=12	3; 25%	9; 75%	0,92
Фибрилляция желудочков, n=10	2; 20%	8; 80%	1,0

Среди всех представленных осложнений статистически значимая разница в сравниваемых группах была выявлена только среди пациентов, у которых по данным рентгенографии отмечались застойные явления в легких ($p=0,000$) у пациентов, находившихся на ИВЛ ($p=0,000$).

Для выявления и оценки тесноты связи между количественными показателями был использован коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Коэффициент корреляции может принимать значения от минус единицы, до плюс единицы. Если коэффициент корреляции был отрицательным, имела место обратная связь между признаками, если положительный, то прямая. Если коэффициент корреляции был $\leq 0,25$, то корреляция считалась слабой, если коэффициент находится в пределах от 0,25 до 0,75 – умеренной, и если коэффициент был $\geq 0,75$ корреляция признавалась сильной. Анализ зависимости развития делирия у пациентов с ОКС от возраста и ФВ ЛЖ представлена в табл. 18. Между возрастом пациентов и развитием делирия была установлена умеренная прямая связь ($p=0,000$), что соответствовало данным зарубежной и отечественной литературы.

Таблица 18 – Результаты анализа зависимости развития делирия у пациентов с ОКС от возраста и ФВ ЛЖ

Факторы	Метод парных корреляций Спирмена	
	Коэффициент корреляции	Значимость (p)
Возраст	0,35	0,000
ФВ ЛЖ	-0,39	0,000

С возрастом не редко увеличивается количество и тяжесть коморбидной патологии, потребность в госпитализациях, в том числе и в отделения анестезиологии и реанимации, где пациентам может проводиться седативная терапия или анестезиологическое пособие, что увеличивает риск развития делирия.

По данным анализа при снижении ФВ ЛЖ отмечен рост риска развития делирия, установлена умеренная обратная связь между ФВ ЛЖ и делирием ($p=0,000$).

Низкая ФВ ЛЖ нередко сопровождалась проявлениями хронической сердечной недостаточности, застойными явлениями в малом круге кровообращения, недостаточной доставкой кислорода к головному мозгу, что может повышать риск развития делирия. Резкое снижение ФВ ЛЖ при ИМ, как правило, приводит к острой сердечно-сосудистой недостаточности, вследствие которой может развиваться острая гипоксия мозга, что так же увеличивает риск развития делирия. Для оценки тесноты связи между качественными показателями нами использован коэффициент V-Крамера. Анализ зависимости развития делирия от метода реваскуляризации миокарда представлен в табл. 19. Теснота связи между видами реваскуляризации и развитием делирия оказалась крайне слабой.

Таблица 19 – Анализ зависимости развития делирия от метода реваскуляризации миокарда

Факторы	Коэффициент V- Крамера	
	Значение	Значимость (p)
ЧКВ	0,01	0,86
Тромболизис	0,029	0,5

Анализ зависимости развития делирия от глубины и локализации поражения миокарда представлен в табл. 20. Выявлена высокая теснота связи между поражением боковой стенки ЛЖ и развитием делирия ($p=0,000$).

Таблица 20 – Анализ зависимости развития делирия от глубины и локализации поражения миокарда

Факторы	Коэффициент V- Крамера	
	Значение	Значимость (p)
Глубина поражения:		
Крупноочаговый (с з.Q)	0,024	0,61
Мелкоочаговый (без з.Q)	0,026	0,29
Нестабильная стенокардия	0,001	0,99
Локализация поражения		
Передняя стенка ЛЖ	0,002	0,97
Нижняя стенка ЛЖ	0,017	0,73
Боковая стенка ЛЖ	0,32	0,000

В литературе в качестве предикторов делирия часто упоминается сопутствующая патология, в том числе, хроническое злоупотребление алкоголем. Исходя из этого положения нами был проведен анализ сопутствующей патологии (дисциркуляторная энцефалопатия, хроническая болезнь почек, хронический алкоголизм, острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе, онкологические заболевания, постинфарктный кардиосклероз, артериальная гипертония, сахарный диабет, анемия тяжелой степени, тромбоэмболия легочной артерии, делирий в анамнезе). Анализ зависимости развития делирия от сопутствующей патологии представлен в таблице 21.

Между развитием делирия и наличием у пациента деменции ($p=0,000$), хронической болезнью почек ($p=0,000$) была установлена высокая теснота связи. У пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями этиопатогенез энцефалопатии обычно носит смешанный характер (гипертоническая, дисциркуляторная, гипоксическая и т.д.). Деменция, являясь хроническим, прогрессирующим, заболеванием головного мозга, диффузно поражает все его отделы, приводя к аффективным и когнитивным нарушениям, в том числе, к снижению памяти,

внимания и замедлению мышления, ограничению возможности самообслуживания.

Таблица 21 – Анализ зависимости развития делирия от сопутствующей патологии

Факторы	Коэффициент V- Крамера	
	Значение	Значимость (p)
Деменция	0,49	0,000
Хроническая болезнь почек	0,26	0,000
Хронический алкоголизм	0,2	0,002
Острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе	0,15	0,002
Онкологические заболевания (активная стадия)	0,115	0,016
Постинфарктный кардиосклероз	0,169	0,000
Артериальная гипертония	0,084	0,078
Сахарный диабет	0,106	0,026
Анемия тяжелой степени	0,013	0,79
Тромбоэмболия легочной артерии	0,013	0,78
Делирий в анамнезе	0,26	0,000
Никотиновая зависимость	0,16	0,01

Пациенты с данным заболеванием, оказавшиеся в ОРИТ, наиболее подвержены развитию дезориентации и нарушениям сна, что, в конечном итоге, может приводить к развитию делирия. Развитие делирия у пациентов с хронической болезнью почек, вероятно, можно связать и с поражением при данной патологии микроциркуляторного русла, причем не только почек, но и головного мозга, а так же с уремической интоксикацией.

Так же была выявлена достаточно выраженная теснота связи между делирием и наличием у пациентов следующей сопутствующей патологии:

хронический алкоголизм ($p=0,002$), никотиновая зависимость ($0,01$), острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе ($p=0,002$), онкологические заболевания ($p=0,016$), постинфарктный кардиосклероз ($p=0,000$), сахарный диабет ($p=0,026$). Хроническая интоксикация головного мозга при алкоголизме и резкая отмена алкоголя при госпитализации пациента, как правило, приводят к развитию металкогольных психозов, в том числе и делирию. Никотиновая зависимость вызывает гипоксию мозговой ткани и дисрегуляцию тонуса сосудов головного мозга. К последствиям перенесенного острого нарушения мозгового кровообращения относятся когнитивные нарушения, тревожные расстройства и постинсультная депрессия. Онкологические заболевания сопровождаются системной интоксикацией организма, метастазированием, в том числе, и в головной мозг, что приводит к его диффузному и очаговому поражению. Диабетическая энцефалопатия, развивающаяся на фоне микроангиопатии, также приводит к нарастанию когнитивного дефицита, нарушениям сна и развитию депрессии. Таким образом, данные заболевания являются «трамплином» для старта патофизиологических процессов, приводящих к делирию.

Наличие у пациента делирия в анамнезе было тесно связано с развитием делирия в текущую госпитализацию ($p=0,000$). Это можно связать с тем, что у пациента, пережившего делирий в прошлом, уже был ряд определенных факторов риска, которые и привели к его развитию. Есть предположение, что с каждой последующей госпитализацией делирий характеризуется увеличением длительности и тяжести течения. Это можно связать с нарастанием уровня когнитивных нарушений с каждым эпизодом делирия, а в ряде случаев, и с развитием деменции. Состояния, осложняющие течение ИМ, как правило, одновременно утяжеляют течение делирия и ухудшают прогноз для выздоровления. Анализ зависимости развития делирия от осложнений ИМ представлен в таблице 22.

Таблица 22 – Зависимость развития делирия от осложнений инфаркта миокарда

Факторы	Коэффициент V- Крамера	
	Значение	Значимость (p)
Острая сердечно-сосудистая недостаточность (KILLIP-II-III)	0,084	0,78
Кардиогенный шок (KILLIP IV)	0,043	0,36
Фибрилляция желудочков	0,013	0,78
Желудочковая тахикардия	0,034	0,47
Пароксизмальная форма фибрилляции предсердий	0,073	0,125
AV-блокада (II-III ст.)	0,005	0,92
Полиорганная недостаточность	0,05	0,74
Застойные явления в легких	0,28	0,000
ИВЛ	0,028	0,000

Среди всех осложнений ИМ связь была выявлена между развитием делирия и наличием застойных явлений в легких по данным рентгенографии ($p=0,000$), а также среди пациентов, находившихся на ИВЛ. Данную взаимосвязь можно объяснить развитием гипоксии на фоне застоя в легких, однако это требует дальнейшего уточнения и изучения. В то же время, острая сердечно-сосудистая недостаточность (KILLIP-II-IV) не явилась фактором риска развития делирия, что, скорее всего, объясняется ограниченным количеством выборки и быстрым купированием данного состояния.

Таким образом статистически значимыми предикторами развития делирия явились: Возраст, ФВ ЛЖ, деменция, ХБП, ОНМК в анамнезе, онкологические заболевания, сахарный диабет, артериальная гипертензия, ПИКС, инфаркт боковой

стенки ЛЖ, никотиновая и алкогольная зависимость, ИВЛ, застойные явления в легких (по данным рентгенографии), делирий в анамнезе.

3.3. Разработка математической модели прогноза развития делирия у пациента с острым коронарным синдромом

Все 3 перечисленных выше вида анализа парных связей необходимы для лучшего понимания влияния отдельных предикторов, входящих в уравнение логистической регрессии на развитие делирия. Следующим этапом осуществлялся набор уравнений логистической регрессии, полученных при анализе факторов риска развития делирия у пациентов с ОКС. Состав предикторов, вошедших в уравнение, и коэффициенты регрессии представлены в табл. 23.

Таблица 23 – Предикторные переменные и коэффициенты логит-регрессии для расчета риска развития делирия у пациентов с острым коронарным синдромом

Переменная	Коэффициент регрессии, (β)	Стандартная ошибка	Статистика критерия Вальда, χ^2	p	Отношение шансов; 95% ДИ
X ₁	-0,093	0,02	20,753	0,000	0,912; 0,876-0,949
X ₂	0,52	0,013	15,226	0,000	1,053; 1,026-1,081
X ₃	2,934	0,358	53,116	0,000	13,528; 6,710-27,274
X ₄	-3,448	0,780	19,48	0,000	0,032; 0,007-0,147

Примечание - X₁ – ФВЛЖ; X₂ - возраст; X₃ – сахарный диабет; X₄- деменция; коэффициент (β) – весовое значение для каждой предикторной переменной модели; стандартная ошибка – оценка погрешности весовых значений; статистика критерия Вальда χ^2 вычислена по данным для сравнения с распределением χ^2 с одной степенью свободы; P – значение вероятности, указывающее на то, что все переменные значимо связаны с развитием делирия; 95% ДИ – доверительный интервал для оценки отношения шансов.

Первая предикторная переменная данного уравнения – ФВ ЛЖ по предложенной нами классификации имела 5 градаций признака. При анализе таблицы сопряженности была подтверждена обратно-пропорциональная зависимость развития делирия с ФВ ЛЖ ($\chi^2=62,54$; $df=4$; $p<0,000$; V-критерий Крамера 0,38), то есть процент развития делирия увеличивался со снижением ФВ ЛЖ, а процент пациентов с ОКС без делирия уменьшался (табл. 24).

Таблица 24 – Сопряженность переменной «фракция выброса левого желудочка» и развития делирия

Параметры таблицы сопряженности	Фракция выброса левого желудочка (градации)					Всего
	>60%	59-46%	45-41%	40-37%	<36%	
Делирий не развился						
Фактическое количество	11	166	84	43	34	338
Процент по строке	3,3	49,1	24,9	12,8	10,1	
Процент по графе	100	90,7	78,5	60,6	48,6	
Делирий						
Фактическое количество	0	17	23	28	36	104
Процент по строке	0	16,3	22,1	26,9	34,6	
Процент по графе	0	9,3	21,5	39,4	51,4	
Всего	11	183	107	71	70	442

Примечание - % в группе без делирия показывает относительное количество пациентов без данного осложнения в зависимости от ФВЛЖ; % в группе пациентов с делирием показывает относительное количество пациентов с данным осложнением в зависимости от ФВЛЖ

Оказалось, что при сохранной ФВ ЛЖ (>60%) делирий у пациентов не развивался (0%), при умеренном снижении ФВ ЛЖ (45-36%) делирий развивался у 21,5-38,4% пациентов, а при значительно сниженной ФВ ЛЖ (<36%) данное осложнение развивалось практически у каждого второго пациента (53%).

Вторым предиктором уравнения стал возраст пациентов. Данная переменная имела 4 градации (табл. 25). При анализе таблиц сопряженности была подтверждена прямо-пропорциональная зависимость увеличения риска развития делирия с увеличением возраста ($\chi^2=42,1$; $df=3$; $p < 0,000$; V-критерий Крамера 0,31). То есть чем старше пациент, тем достоверно выше риск развития делирия. У пациентов в возрасте до 65 лет риск делирия составил всего 13,8%, а в возрасте старше 86 лет делирий развивался уже в 50% случаев соответственно.

Таблица 25 – Сопряженность переменной «возраст» и развитие делирия

Параметры	Возраст (градации)				Всего
	<65 (1)	66-75 (2)	76-85 (3)	>86 (4)	
Делирий не развился					
Фактическое количество	212	71	42	13	338
Процент по строке	62,7	21	12,4	3,8	
Процент по графе	86,2	75,5	55,3	50	
Делирий					
Фактическое количество	34	23	34	13	104
Процент по строке	32,7	22,1	32,7	12,5	
Процент по графе	13,8	24,5	44,7	50,0	
Всего	246	94	76	26	442

Третья предикторная переменная – сахарный диабет. Углубленный анализ распределения частот в клетках таблицы сопряженности показал, что у пациентов без сахарного диабета риск развития делирия значительно ниже, чем у пациентов с данной патологией (табл. 26). У пациентов с СД статистически значимо чаще развивался делирий ($\chi^2=4,961$; $df=1$; $p<0,026$) и данный предиктор имел положительное влияние на зависимую переменную, так как фактическое количество пациентов с делирием оказалось больше ожидаемого, а у пациентов, не имеющих сахарного диабета, наоборот. Данная предикторная переменная имела 2 градации. Градация «1» - наличие сахарного диабета и градация «2» - отсутствие сахарного диабета.

Таблица 26 – Сопряженность переменной «Сахарный диабет» и развития делирия

Параметры таблицы сопряженности	Сахарный диабет (градации)		Всего
	Да (1)	Нет (2)	
Делирий не развився			
Фактическое количество	88	250	338
Ожидаемое количество	96	240	
Процент по строке	26	74	
Процент по графе	69	79	
Делирий развився			
Фактическое количество	39	65	104
Ожидаемое количество	30	75	
Процент по строке	37,5	62,5	
Процент по графе	31,0	21,0	
Всего	94	315	442

Четвертая предикторная переменная данного уравнения – деменция. Данная переменная имела 3 градации (табл. 27). При анализе таблиц сопряженности была подтверждена прямо пропорциональная зависимость увеличения риска развития делирия с увеличением степени тяжести данного заболевания ($\chi^2=103,6$; $df=2$; $p < 0,000$; V-критерий Крамера 0,48). Чем тяжелее протекала у пациента деменция, тем достоверно выше был риск развития делирия. У пациентов без признаков деменции риск делирия составил всего 6,9%, а при наличии деменции умеренной или тяжелой степени делирий развивался уже в 70,6% случаев соответственно.

Таблица 27 – Сопряженность переменной «деменция» и развития делирия

Параметры таблицы сопряженности	MMSE, баллы (градации)			Всего
	30-24 (1)	23-20 (2)	<20 (3)	
Делирий не развився				
Фактическое количество	232	96	10	338
Процент по строке	68,5	28,5	3,0	
Процент по графе	93,1	60	29,4	
Делирий развився				
Фактическое количество	16	64	24	104
Процент по строке	16,1	61,0	22,9	
Процент по графе	6,9	40	70,6	
Всего	248	160	34	442

Наибольшие модули стандартизованных коэффициентов показали предикторы, наиболее интенсивно влияющие на развитие делирия у пациентов с ОКС.

Уравнение логистической регрессии выглядит следующим образом:

$$p = \frac{\exp(beta)}{1 + \exp(beta)}$$

Где p - вероятность исхода;

$beta = b_1 * x_1 + b_2 * x_2 + b_3 * x_3 + b_4 * x_4$;

b_1 - b_4 – регрессионные коэффициенты предикторов;

x_1 - x_4 – значения предикторной переменной.

В результате вычисления уравнения мы получаем вероятность исхода (p). Зависимая переменная «Делирий» имеет 2 градации исхода: первая градация – отсутствие делирия, вторая – делирий. Вероятность первого исхода равно « p », вероятность второго исхода равно $1 - p$.

В уравнение регрессии вошло 4 предиктора, которые были наиболее взаимосвязаны с развитием делирия у пациентов с ОКС по результатам логистического регрессионного анализа. Данное уравнение можно использовать для прогноза развития осложнений.

Прогноз развития делирия является диагностическим инструментом, позволяющим скорректировать тактику лечения и начать превентивную седацию. В связи с этим, необходимым стало определение диагностической ценности данного уравнения. Диагностическая чувствительность указывала на процент истинно положительных результатов у всех пациентов имеющих делирий. Диагностическая специфичность показывала процент истинно отрицательных результатов среди всех пациентов, не имеющих данного осложнения. Под диагностической эффективностью модели была принята доля истинно положительных и отрицательных значений среди всех пациентов. Чувствительность выбранной модели прогноза развития делирия у пациентов с ОКС оказалась равной 92,3%, специфичность – 80,2%, а эффективность составила 83% (табл. 28).

Таблица 28 – Оценка чувствительности и специфичности математической модели прогноза

Фактическое количество пациентов	Предсказанное количество пациентов		Всего
	1 группа	2 группа	
1 группа	271 (80,2%) ¹	67	338
2 группа	8	96 (92,3%) ²	104
Всего	279	163	442

Примечания – ¹ доля истинно отрицательных результатов; ² доля истинно положительных результатов

Так же клиническая значимость рассчитанного уравнения логистической регрессии для прогноза развития делирия у пациентов с ОКС была оценена с помощью ROC-анализа (рис. 9). Показатель AUC = 0,922, что показывает высокое качество предлагаемой модели прогноза развития делирия.

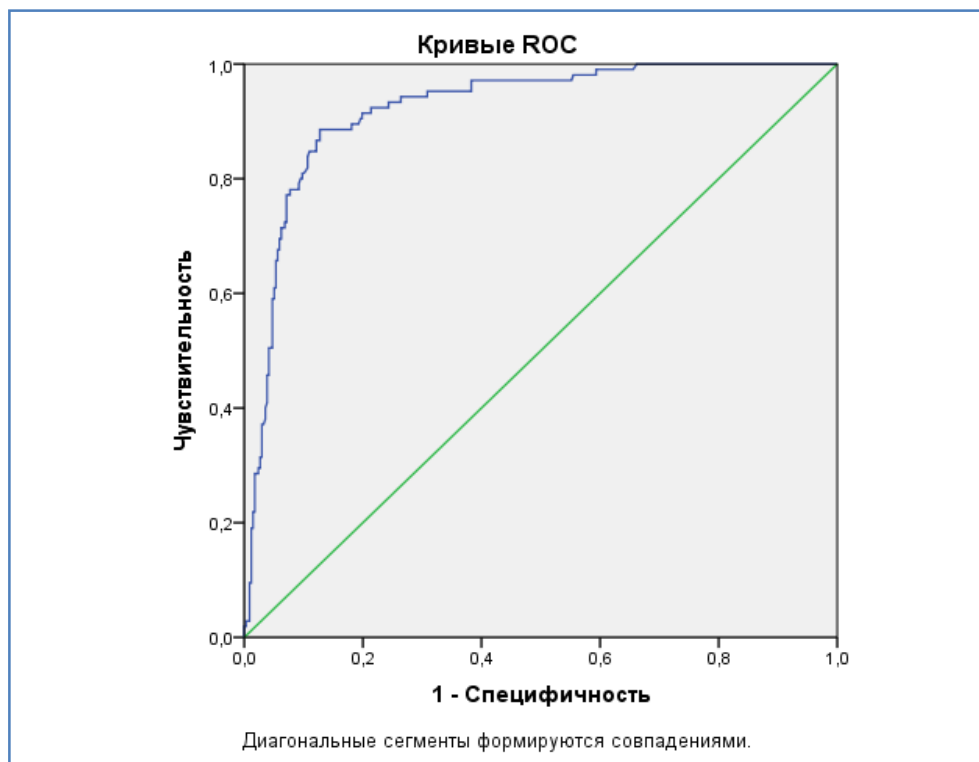


Рисунок 9 – График ROC-анализа для рассчитанного уравнения логистического регрессии

Далее будет представлено несколько клинических примеров реализации способа прогнозирования развития делирия у пациентов с ОКС.

Клинический пример №1. Пациент Н., 50 лет, находился на стационарном лечении с диагнозом: ОКС без подъема сегмента ST по нижней стенке ЛЖ. KILLIP. Нарушение проводимости: Преходящая AV-блокада 2-3 ст. Артериальная гипертония III стадии, 2 степени, риск 4 (очень высокий). В экстренном порядке пациенту была выполнена коронароангиография, первичная транслюминальная баллонная коронароангиопластика со стентированием правой коронарной артерии. Оценка по шкале MMSE составила 28 баллов. По данным эхокардиографии: атеросклероз аорты, недостаточность митрального клапана I ст., гемодинамически незначимая. ФВ 60%, РА 0%. Тропонин Т в динамике <50; 50-100; 50-100 нг/л. Делирий не развивался. Пациент выписан на амбулаторное лечение через 10 суток от момента госпитализации в удовлетворительном состоянии.

При анализе данного примера мы видим, что у пациента имели значение все предикторы, при которых риск развития делирия минимален. ФВ 60% - это переменная X1, градация 1. Возраст 50 лет – это переменная X2, градация 1. У пациента нет сахарного диабета – это переменная X3, градация 2. Оценка по шкале MMSE 28 баллов – это переменная X3, градация 1. Вносим данные в уравнение логистической регрессии:

$$p = \frac{\exp(-0,093 * 1 + 0,52 * 1 + 2,934 * 2 - 3,448 * 1)}{1 + \exp(-0,093 * 1 + 0,52 * 1 + 2,934 * 2 - 3,448 * 1)}$$

где p – вероятность того, что делирий не разовьется;

1-p – вероятность развития делирия.

Таким образом, вероятность того, что делирий не разовьется, составила 0,945 или 94,5%, а возможность развития делирия составила 5,5%.

Следующий пример показывает крайне высокий риск развития делирия:

Клинический пример №2. Пациентка К., 86 лет, находилась на стационарном лечении с диагнозом: *передне-боковой ИМ с подъемом сегмента ST, I типа, (с з. Q). KILLIP I. Артериальная гипертензия III стадии, 3 степени, риск 4. Сахарный диабет II типа. Нефроангиосклероз. Хроническая болезнь почек. В экстренном порядке была выполнена коронароангиография, первичная ТБКА со стентированием ПМЖВ. Оценка по шкале MMSE составила 19 баллов. По данным эхокардиографии: Атеросклероз аорты, асинергия миокарда передне-перегородочно-апикальных сегментов миокарда. ФВ 40%. РА 30%. На 2 сутки лечения в ГРиИТ состояние пациентки осложнилось развитием делирия.*

При анализе данного примера мы видим, что у пациента имели значение все предикторы, при которых риск развития делирия максимален. ФВ 40% - это переменная X1, градация 4. Возраст 86 лет – это переменная X2, градация 4. У пациентки сахарный диабет – это переменная X3, градация 1. Оценка по шкале MMSE 19 баллов – это переменная X3, градация 3. Вносим данные в уравнение логистической регрессии:

$$p = \frac{\exp(-0,093 * 4 + 0,52 * 4 + 2,934 * 1 - 3,448 * 3)}{1 + \exp(-0,093 * 4 + 0,52 * 4 + 2,934 * 1 - 3,448 * 3)}$$

где p – вероятность того, что делирий не разовьется;

1-p – вероятность развития делирия.

Таким образом, вероятность того, что делирий не разовьется, составила 0,006 или 0,66%, а возможность развития делирия составила 99,34%.

Полученная математическая модель прогноза была реализована в автоматизированной информационной системе «Прогнозирование развития делирия у пациентов с ОКС» (рис. 10). Использование разработанной

автоматизированной системы прогноза развития делирия позволяет облегчить эту задачу для врача и быстро получить вероятность того или иного исхода, не прибегая к сложным математическим расчетам.

Параметр	Значение	Состояние
Возраст	< 65	*
66 - 75		
76 - 85		
> 86		
Фракция выброса левого желудочка	45% - 41%	*
> 60%		
59% - 46%		
40% - 37%		
< 36%		
Сахарный диабет	Да	*
Нет		
MMSE	30 - 24	*
23 - 20		
< 20		
Риск развития делирия 35%		

Рисунок 10 – Оконная форма программы «Прогнозирование развития делирия у пациентов с ОКС»

Резюме

Поиск предикторов развития делирия у пациентов с ОКС выявил увеличение его риска при снижении ФВЛЖ: при значениях данного показателя 36% и ниже делирий развивался в 53% случаев, что подтвердилось обратной корреляционной связью ($r=-0,39$; $p=0,000$). Глубина поражения миокарда не оказывала влияния на частоту развития делирия также, как и метод реваскуляризации.

Среди факторов риска развития делирия явились такие сопутствующие заболевания, как деменция ($p=0,000$), хроническая болезнь почек ($p=0,000$), онкологические заболевания ($p=0,026$), сахарный диабет ($p=0,035$), острое

нарушение мозгового кровообращения в анамнезе ($p=0,004$) и постинфарктный кардиосклероз ($p=0,000$). Также предиктором явился хронический алкоголизм ($p=0,001$) и делирий, перенесенный в анамнезе ($p=0,000$).

Среди осложнений ИМ с делирием были ассоциированы застойные явления в легких ($p=0,000$), и ИВЛ ($p=0,000$). Данные факторы также были подтверждены с помощью корреляционного коэффициента V – Крамера.

В формирование математической модели прогноза развития делирия были включены наиболее сопряженные переменные: ФВЛЖ ($\chi^2=62,5$; $df=4$; $p<0,000$; V-критерий Крамера 0,38), возраст ($\chi^2=42,1$; $df=$; $p,1<0,000$; V-критерий Крамера 0,31), наличие сахарного диабета ($\chi^2=4,961$; $df=1$; $p<0,026$; V-критерий Крамера 0,106), деменции ($\chi^2=103,6$; $df=2$; $p<0,000$; V-критерий Крамера 0,48). С чувствительностью 92,3% и специфичностью 80,2% полученное уравнение логистической регрессии способно предсказать развитие делирия у пациентов с ОКС с диагностической эффективностью 83%.

ROC – анализ подтвердил высокое качество модели прогноза с площадью под ROC – кривой $AUC = 0,922$. Полученная математическая модель прогноза была реализована в автоматизированной информационной системе «прогноз развития делирия у пациентов с ОКС».

ГЛАВА 4

СРАВНЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРЕВЕНТИВНОЙ И СИМПТОМАТИЧЕСКОЙ СЕДАЦИИ И ВЫБОР СЕДАТИВНЫХ СРЕДСТВ

Проспективный анализ результатов седации пациентов с делирием был проведен на базе ГРиИТ отделения неотложной кардиологии Тюменского кардиологического научного центра в период с 01.10.2017 по 5.10.2018 гг. Анализ

седативной терапии у 104 пациентов, течение ОКС у которых осложнилось делирием был выполнен в виде рандомизированного контролируемого исследования. Пациенты случайным образом распределялись в группы сравнения. Отличием был выбор препарата для седации. В остальном алгоритм лечения и диагностики не отличался.

4.2. Результаты седации пациентов с ОКС в группе сравнения

Средняя продолжительность делирия на фоне седации диазепамом составила $88,5 \pm 24,2$ час. Необходимо заметить, что течение делирия на фоне седации диазепамом имело волнообразный характер с периодами психомоторного возбуждения и глубокой седации. Динамика баллов по шкале RASS в группе сравнения представлена в табл. 29.

Таблица 29 – Динамика баллов RASS в группе сравнения за период седации

RASS	Длительность седации (часы)							
	До седации	12	24	48	72	96	120	144
Баллы;Ме; (min; max)	3,0 (1; 4)	-2,0 (-4; -3)	-2,0 (-4; -3)	-2,0 (-3; -4)	0,0 (-3; -3)	0,0 (-2; -2)	0,0 (-2; -0)	0,0 (-2; -0)

Примечание - $n=51$

В ходе исследования всем пациентам производилась оценка ЧСС, систолического и диастолического АД, сатурации O₂ (SpO₂), газового состава крови до и через 30 минут после начала седации с определением статистической значимости различий с помощью критерия знаковых рангов Вилкоксона для связанных выборок. В табл. 30 представлены результаты сравнения ЧСС,

систолического и диастолического АД, SpO₂ до и через 30 минут после начала седации.

Таблица 30 – Сравнение мониторинговых показателей гемодинамики и сатурации кислорода до и после начала седации

Показатель	До седации, M±m	После начала седации, M±m	Значимость (p)
ЧСС, уд в мин.	88,5±12	70,7±10,6	0,000
АД систолическое, мм рт.ст.	144,6±18,6	99,2±17,01	0,000
АД диастолическое, мм рт.ст.	87,6±10	66,5±18	0,000
SpO ₂	95,4±2,2	88,2±4,28	0,000

Примечание - $n=51$

Для пациентов, находящихся в психомоторном возбуждении, было характерно развитие тахикардии, однако сразу после начала эффективной седации у больных без нарушений ритма восстанавливалась нормосистолия. Обращало на себя внимание развитие снижения АД и угнетение функции внешнего дыхания. Всем пациентам после начала седации проводилась инсуффляция увлажненного кислорода через носовые канюли. У двоих (3,9%) после начала седации, в виду неэффективности функции внешнего дыхания, был выполнен перевод на ИВЛ. Пяти пациентам (9,8%) потребовалась инотропная поддержка ввиду развития тяжелой артериальной гипотензии. В табл. 31. представлены результаты анализа газового состава артериальной крови до седации и через 30 минут после начала терапии.

Таблица 31 – Сравнение газового состава артериальной крови пациентов до и после начала седативной терапии

Показатель	До седации, M±m	После начала седации, M±m	Значимость (p)
PaCO ₂ , мм рт.ст.	40,5±6,7	51,82±4,9	0,000
PaO ₂ , мм рт.ст.	93,8±2,24	94,3±2,24	0,37

Примечание - $n=51$

После начала седации у пациентов отмечено изменение газового состава артериальной крови в сторону гиперкапнии, что можно объяснить угнетением функции внешнего дыхания, однако при этом значимого отклонения в показателе PaO₂ выявлено не было, что можно связать с инсuffляцией увлажненного O₂ всем пациентам после начала седации. Всем пациентам был выполнен тест MMSE при поступлении и сразу после выхода из делирия. Сравнительный анализ результатов теста представлен в табл. 32.

Таблица 32 – Сравнительный анализ результатов теста MMSE при поступлении в стационар и после выхода из делирия

Шкала	При поступлении Me (min; max)	После делирия Me (min; max)	Значимость (p)
MMSE	22 (19; 27)	20 (16; 22)	0,000

Примечание - $n=51$

Исходя, из данных шкалы MMSE у пациентов, перенесших делирий, и получавших седативную терапию диазепамом, отмечалось статистически значимое

ухудшение когнитивных функций, что может свидетельствовать о негативном влиянии на головной мозг как самого делирия, так и диазепама. По данным мировой и отечественной литературы делирий увеличивает срок нахождения пациента в отделении реанимации и общую длительность госпитализации. В таб. 33 представлены данные о средней продолжительности нахождения пациентов в ГРиИТ и стационаре.

Таблица 33 – Длительность госпитализации в ГРиИТ и стационаре

Показатель	Средняя продолжительность лечения пациентов в ГРиИТ за 2017 – 2018 гг. (сутки), n=338	Средняя продолжительность лечения пациентов группы сравнения (сутки), n=51	Статистическая значимость отличий t; p
Койко-день в ГРиИТ, сут.	4,2 ± 0,8	7,0 ± 1,1	2,06; 0,04
Койко-день в стационаре, сут.	12,21 ± 1,2	13,0 ± 2,0	0,34; 0,73

Примечание - n= M±m

Средняя продолжительность госпитализации пациентов в целом находившихся под наблюдением в ГРиИТ без делирия за период 2017-2018 гг., составила 4,2±0,8 суток, в то время как у пациентов, состояние которых осложнилось развитием делирия, данный показатель увеличился практически в 2 раза и составил 7,0±1,1 суток (p=0,04), что может свидетельствовать о неэффективности диазепама как препарата, купирующего делирий. В то же время, общая продолжительность лечения в стационаре практически не отличалась – 12,21±1,2 против 13,0±2,0 суток при делирии (p=0,73).

Таким образом, при седации пациентов диазепамом можно ожидать формирование склонности к гипотонии, угнетение функции внешнего дыхания с развитием гиперкапнии вплоть до необходимости перевода пациента на ИВЛ. Сама же седация носила волнообразный характер с периодами психомоторного возбуждения и глубокой седации. По окончании седации по данным шкалы MMSE у пациентов ухудшались когнитивные функции, усугубляя проявления деменции. Длительность госпитализации в ГРиИТ пациентов с делирием, получавших терапию диазепамом, составила $7,0 \pm 1,1$ суток, что практически в два раза длилнее, чем у пациентов без делирия, а соответственно и затраты на лечение данной группы пациентов могут быть значительно выше. Исходя из полученных данных, диазепам нельзя назвать «идеальным» препаратом для седации пациентов с ОКС осложненным делирием.

4.3. Результаты седации пациентов с ОКС в основной группе.

Объем и длительность седации зависела от степени психомоторного возбуждения по данным шкалы RASS, и результатов шкалы CAM-ICU. Динамика баллов по шкале RASS в группе сравнения представлена в табл. 34.

Таблица 34 – Динамика баллов RASS в группе сравнения за период седации

RAAS (баллы)	Длительность седации (часы)							
	До седации	12	24	48	72	96	120	144
Me (min; max)	2,0 (1;4)	-2,0 (-3;1)	-2,0 (-3;1)	-2,0 (-2;1)	0,0 (-2;1)	0,0 (-2;0)	0,0 (-3;0)	0,0 (-2;0)

Примечание - $n=49$

Средняя продолжительность делирия на фоне седации дексмететомидином составила $58,2 \pm 33,4$ час. Течение делирия на фоне седации дексмететомидином имело ровный характер без выраженных эпизодов психомоторного возбуждения или глубокой седации.

Всем пациентам, так же как и в группе сравнения, производилась оценка мониторных показателей ЧСС, систолического и диастолического АД, SpO₂, газового состава крови до и через 30 мин после начала седации с определением достоверности различий с помощью критерия знаковых рангов Вилкоксона для связанных выборок. В табл. 35 представлены результаты сравнения ЧСС, систолического и диастолического АД, SpO₂ до и через 30 минут после начала седации.

Таблица 35 – Сравнение мониторных показателей гемодинамики и сатурации кислорода до и после начала седации

Показатель	До седации, M±m	После начала седации, M±m	Значимость (p)
ЧСС, уд в мин.	81±14,4	56,7±7,5	0,000
АД систолическое, мм рт.ст.	141,2±17,97	95,98±12,8	0,000
АД диастолическое, мм рт.ст.	86,7±13	63,6±11,4	0,000
SpO ₂	94,87±2,9	94,5±2,6	0,675

Примечание - n=49

На фоне седации дексмететомидином у пациентов развивалась склонность к брадикардии, купируемая снижением скорости инфузии препарата или подкожным введением атропина. Обращало на себя внимание развитие артериальной

гипотензии. Трех пациентам (6,1%) потребовалась инотропная поддержка в виду развития тяжелой артериальной гипотензии. При этом у больных не отмечалось статистически значимого снижения SpO₂ и не требовалась оксигенотерапия. В табл. 36 представлены результаты анализа газового состава артериальной крови до седации и через 30 минут после начала терапии. После начала седации у пациентов не было выявлено статистически значимого изменения газового состава артериальной крови, что может говорить о сохранении адекватной функции внешнего дыхания.

Таблица 36 – Сравнение газового состава артериальной крови пациентов до и после начала седативной терапии

Показатель	До седации, M±m	После начала седации, M±m	Значимость (p)
PaCO ₂ , мм рт.ст.	39,6±5,3	39,94±5,3	0,663
PaO ₂ , мм рт.ст.	94,87±2,9	94,5±2,6	0,346

Примечание - n=49

Все пациенты основной группы проходили тест MMSE при поступлении и сразу после выхода из делирия. Сравнительный анализ результатов теста представлен в табл. 37. Исходя, из данных шкалы MMSE у пациентов, перенесших делирий, и получавших седативную терапию дексмедетомидином, не выявлено статистически значимого ухудшения когнитивных функций, что косвенно может свидетельствовать о некотором нейропротективном действии дексмедетомидина.

Таблица 37 – Сравнительный анализ результатов теста MMSE при поступлении в стационар и после выхода из делирия

Шкала	При поступлении Me (min; max)	После делирия Me (min; max)	Значимость (p)
MMSE, баллы	21 (16; 27)	20 (15; 26)	0,262

Примечание - $n=49$

В основной группе пациентов, так же как и в группе сравнения, была оценена длительность госпитализации в ГРиИТ и в стационаре. В табл. 38 представлены данные о средней продолжительности нахождения в ГРиИТ и стационаре.

Таблица 38 – Длительность госпитализации в ГРиИТ и стационаре

Показатель	Средняя продолжительность лечения пациентов без делирия в ГРиИТ за 2017 – 2018 гг. (сутки), $n=338$	Средняя продолжительность лечения пациентов основной группы (сутки), $n=49$	Статистическая значимость отличий t; p
Койко-день ГРиИТ, сут.	$4,2 \pm 0,8$	$5,4 \pm 1,1$	0,88; 0,37
Койко-день в стационаре, сут.	$12,21 \pm 1,2$	$12,9 \pm 2,1$	0,29; 0,77

Примечание - $n=49$

Средняя продолжительность госпитализации в ГРиИТ и стационаре пациентов с делирием на фоне седации дексметамидином практически не отличалась от средней продолжительности госпитализации пациентов с ОКС без

делирия за период 2017-2018 гг. Длительность госпитализации в ГРиИТ пациентов с делирием составила $5,4 \pm 1,1$ против $4,2 \pm 0,8$ суток у пациентов без делирия ($p=0,37$). Общая длительность госпитализации в стационаре пациентов с делирием составила $12,9 \pm 2,1$, против $12,21 \pm 1,2$ суток у пациентов без делирия ($p=0,77$), что может свидетельствовать об эффективном купировании делирия с помощью дексмететомидина.

Таким образом, при седации пациентов дексмететомидином можно ожидать развитие у пациентов склонности к гипотонии и брадикардии, при этом препарат не вызывал статистически значимого угнетения функции внешнего дыхания, сама же седация носила ровный характер с возможностью изменения её глубины. По окончании седации по данным шкалы MMSE у пациентов не было отмечено статистически значимого ухудшения когнитивных функций, что может свидетельствовать о некотором нейропротективном действии препарата. Длительность госпитализации в ГРиИТ пациентов с ОКС осложненным делирием, получавших терапию дексмететомидином, составила $5,4 \pm 1,1$ суток, что статистически значимо не отличалось от продолжительности госпитализации у пациентов с ОКС без делирия.

4.4. Сравнительный анализ непосредственных результатов седативной терапии пациентов с ОКС осложненным делирием

У всех пациентов сравниваемых групп до начала седативной терапии проводилась оценка мониторинговых показателей гемодинамики, сатурации, осуществлялся забор анализов для оценки парциального напряжения газов артериальной крови. Все пациенты при поступлении в стационар оценивались по шкале MMSE. Сравнительная характеристика показателей мониторинговой гемодинамики и сатурации представлены в табл. 39, при этом показатели систолического, диастолического АД и сатурации были распределены нормально (критерий Колмогорова-Смирнова, $p=0,587$, $0,667$ и $0,352$ соответственно), для

данных показателей использовался t-критерий Стьюдента для несвязанных выборок, а показатель ЧСС распределен неравномерно (критерий Колмогорова-Смирнова, $p=0,000$), соответственно был использован критерий Манна-Уитни. Не было выявлено статистически значимой разницы между показателями мониторинга гемодинамики и сатурации сравниваемых групп до начала седативной терапии.

Таблица 39 – Характеристика мониторинговых показателей гемодинамики и сатурации до начала седативной терапии

Показатель	Дексмедетомидин, n=49	Диазепам, n=51	Значимость (p)
ЧСС, уд в мин.	81±14,4	88,5±12	0,062
АД систолическое, мм рт.ст.	141,2±17,97	144,6±18,6	0,357
АД диастолическое, мм рт.ст.	86,7±13	87,6±10	0,699
SpO ₂	94,87±2,9	95,4±2,2	0,272

Примечание - $M \pm m$

Показатели газового состава артериальной крови до начала седации в сравниваемых группах имели нормальное распределение (Критерий Колмогорова-Смирнова для PaCO₂ и PaO₂ равен 0,975 и 1,0 соответственно). Сравнительная характеристика парциального напряжения CO₂ и O₂ артериальной крови до начала седации представлены в табл. 40. Показатели газового состава артериальной крови в сравниваемых группах до начала седации так же статистически значимо не отличались.

Таблица 40 – Сравнительная характеристика показателей газового состава артериальной крови в сравниваемых группах до начала седации

Показатель	Дексмететомидин, n=49	Диазепам, n=51	Значимость (p)
PaCO ₂ , мм рт.ст.	39,6±5,3	40,5±6,7	0,455
PaO ₂ , мм рт.ст.	94,87±2,9	93,8±2,24	0,599

Примечание - $M \pm m$

При сравнении результатов опроса пациентов сравниваемых групп по шкале MMSE при поступлении было выявлено, что у пациентов основной группы были статистически более выраженные когнитивные нарушения, чем в группе сравнения. Сравнительная характеристика баллов шкалы MMSE представлена в табл. 41. При сравнении значений, применяемых в исследовании шкал, где выставляются баллы, статистическую значимость наиболее корректно рассчитывать с помощью медианного критерия для независимых выборок.

Таблица 41 – Сравнительная характеристика баллов по шкалы MMSE в сравниваемых группах при поступлении

Шкала	Дексмететомидин, n=49	Диазепам, n=51	Значимость (p)
MMSE, баллы	21 (16-27)	22 (19-27)	0,032

Примечание - $Me (min; max)$

Таким образом, до начала седативной терапии сравниваемые группы были сопоставимы по показателям мониторинга гемодинамики, сатурации и парциальному напряжению кислорода и углекислого газа артериальной крови.

Всем пациентам сравниваемых групп повторно проводилось измерение показателей гемодинамики и сатурации, парциального напряжения газов артериальной крови через 30 минут после начала седации, так же все пациенты повторно проходили тестирование по шкале MMSE после выхода из делирия. В табл. 42 представлена сравнительная характеристика гемодинамики и сатурации пациентов сравниваемых групп через 30 минут от начала седации. Показатели распределены неравномерно (критерий Колмогорова-Смирнова для систолического, диастолического АД и сатурации равен 0,01; 0,001; 0,000 соответственно).

Таблица 42 – Сравнительная характеристика гемодинамики и сатурации пациентов сравниваемых групп после начала седации

Показатель	Дексмедетомидин, n=49	Диазепам, n=51	Значимость (p)
ЧСС, уд в мин.	56,7±7,5	70,7±10,6	0,000
АД систолическое, мм рт.ст.	95,98±12,8	99,2±17,01	0,315
АД диастолическое, мм рт.ст.	63,6±11,4	66,5±18	0,246
SpO ₂	94,5±2,6	88,2±4,28	0,000

Примечание - $M \pm m$

Через 30 минут от начала седации у пациентов основной группы отмечалась более выраженная склонность к брадикардии, в то же время в обеих группах у пациентов отмечалась склонность к артериальной гипотензии. У пациентов, получавших терапию диазепамом, отмечалось статистически значимое снижение

сатурации в сравнении с основной группой, что может быть первым признаком угнетения функции внешнего дыхания в данной группе.

При оценке газового состава артериальной крови после начала седации было выявлено нарастание гиперкапнии в группе сравнения, при этом парциальное напряжение кислорода было сопоставимо в сравниваемых группах (табл. 43). Полученные показатели указывают на угнетение функции внешнего дыхания в группе сравнения, при этом нормоксемия может объясняться стартом оксигенотерапии пациентов группы сравнения после начала седации при $SpO_2 < 90\%$.

Таблица 43 – Сравнительная характеристика показателей газового состава артериальной крови в сравниваемых группах после начала седации

Показатель	Дексмедетомидин, n=49	Диазепам, n=51	Значимость (p)
$PaCO_2$, мм рт.ст.	39,94±5,3	51,82±4,9	0,455
PaO_2 , мм рт.ст.	94,5±2,6	94,3±2,24	0,599

Примечание - $M \pm m$

Нами были изучены результаты тестирования пациентов по шкале MMSE после выхода из делирия. Установлено, что до начала седативной терапии когнитивные нарушения были более выражены в основной группе, в то же время после выхода из делирия статистически значимой разницы между пациентами сравниваемых групп уже не было, что может свидетельствовать о нейропротективных свойствах дексмедетомидина (табл. 44).

Таблица 44 – Сравнительная характеристика баллов по шкалы MMSE в сравниваемых группах после выхода из делирия

Шкала	Дексмететомидин Me (min; max)	Диазепам Me (min; max)	Значимость (p)
MMSE, баллы	20 (15; 26)	20 (16; 22)	0,032

Важными аспектами, указывающими на эффективность терапии, являются длительность делирия, продолжительность нахождения в ГРиИТ и в стационаре. Данные по длительности делирия представлены в табл. 45, продолжительности госпитализации в ГРиИТ и стационаре в табл. 46. Показатели длительность делирия, и продолжительность госпитализации в ГРиИТ распределены неравномерно (Критерий Колмагорова-Смирнова $p=0,000$ и $0,008$ соответственно), показатель продолжительности госпитализации в стационаре распределен равномерно (Критерий Колмогорова-Смирнова $p=0,932$).

Таблица 45 – Длительность делирия в сравниваемых группах

Показатель	Дексмететомидин, n=49	Диазепам, n=52	Значимость (p)
Длительность делирия, час.	58,2±33,4	88,5±24,2	0,000

Примечание - $M \pm m$

Продолжительность делирия на фоне терапии дексмететомидином была достоверно меньше, чем в группе сравнения, что может свидетельствовать об эффективности дексмететомидина в терапии делирия.

Таблица 46 – Длительность госпитализации в ГРиИТ и стационаре

Показатель	Дексмететомидин, n=49	Диазепам, n=52	Значимость (p)
Койко-день в ГРиИТ, сут.	5,4±2,8	7±3,5	0,000
Койко-день в стационаре, сут.	12,9±3,1	13±4	0,804

Примечание - $M \pm m$

Длительность нахождения в ГРиИТ пациентов основной группы была так же достоверно ниже, чем в группе сравнения, что в свою очередь можно объяснить меньшей продолжительностью делирия в основной группе. Терапия дексмететомидином не отразилась на общей длительности госпитализации пациентов, что можно объяснить применением стандартов оказания кардиологической помощи. Уровень специфической летальности в сравниваемых группах представлен в табл. 47.

Таблица 47 – Уровень летальности в сравниваемых группах

Показатель	Дексмететомидин, n=49	Диазепам, n=52	Значимость (p)
Летальность, n; %	5; 9,8%	7; 13,4%	0,587

Таким образом, при анализе непосредственных результатов седативной терапии пациентов с ОКС осложненным делирием выявлено, что основными преимуществами седации дексмететомидином являются: более равномерная и контролируемая седация, отсутствие влияния на функцию внешнего дыхания в терапевтических дозах, сохранение когнитивных функций на уровне, предшествовавшем делирию.

4.5. Анализ результатов превентивной седации пациентов с острым коронарным синдромом и крайне высоким риском развития делирия

Для проверки практической эффективности разработанной в ходе исследования математической модели прогноза развития делирия у пациентов с ОКС и применением препарата дексмедетомидин для профилактики развития делирия, была выполнена превентивная седация у 20 пациентов с крайне высоким риском развития делирия (вероятность развития делирия >90%). Длительность превентивной седации составляла 48 часов, скорость инфузии дексмедетомидина соответствовала 0,2 мкг/кг/час. Глубина седации при динамическом наблюдении не превышала -1 по шкале RASS. При развитии делирия срок седации и скорость инфузии увеличивались. Для сравнения была отобрана группа из 20 пациентов с крайне высоким риском развития делирия, которым седативная терапия назначалась только при развитии данного осложнения (по результатам оценки по шкалам CAM-ICU и RASS).

Средний возраст в основной группе составил $75,1 \pm 8,81$ лет, а в группе сравнения – $70,5 \pm 11,04$ лет соответственно. При сравнении среднего возраста по t-критерию Стьюдента для независимых выборок, (выборка распределена равномерно, критерий Колмогорова-Смирнова, $p = 0,978$) уровень значимости $p = 0,52$, то есть статистически значимых различий нет. По гендерному признаку группы также не имели статистически значимых отличий ($\chi^2 = 3,074$; $df = 1$; $p = 0,586$).

Вероятность развития делирия в основной группе составила $96,57 \pm 2,1\%$, в группе сравнения $95,57 \pm 2,3\%$. При сравнении среднего значения риска по t-критерию Стьюдента для независимых выборок, (выборка распределена равномерно, критерий Колмогорова-Смирнова, $p = 0,88$) уровень значимости $p = 0,162$, статистически значимых отличий не получено. Таким образом, выборки репрезентативны по основным показателям.

За время наблюдения делирий развился у 5 пациентов основной группы, что составило 25% и у 17 пациентов группы сравнения, что составило 85%

соответственно. Сравнительная характеристика по группам пациентов представлена в табл. 48.

Таблица 48 – Частота развития делирия в сравниваемых группах

Показатель	Основная группа, n=20	Группа сравнения, n=20	Критерий χ^2 ; значимость (p)
Делирий, частота развития, n; %	5; 25%	17; 85%	14,545; 0,000

В группе сравнения, где не проводилась превентивная седация дексмететомидином, частота развития делирия составила 85%, что может свидетельствовать о значимой практической эффективности выбранной математической модели для прогноза риска развития делирия. В то же время, в основной группе делирий развился в 25% случаев, что может свидетельствовать об эффективности дексмететомидина для превентивной седации, однако необходимо также учитывать небольшой объем выборки.

В дальнейшем оценивалась длительность делирия и времени лечения в ГРиИТ в сравниваемых группах. Сравнительная характеристика длительности делирия в часах и госпитализации в ГРиИТ (сут.) представлена в табл. 49.

Таблица 49 – Длительности делирия и время лечения в ГРиИТ

Показатель	Основная группа, n=20	Группа сравнения, n=20	Значимость (p)
Длительность делирия, час.	48,0±16,97	59,3±36,8	0,081
Длительность госпитализации в ГРиИТ, сут.	4,05±1,15	4,8±1,4	0,312

Анализ результатов превентивной седации пациентов показал высокую эффективность выбранной математической модели прогноза развития делирия у пациентов с ОКС. Использование дексмететомидина в качестве препарата для профилактики развития делирия показало противоречивые результаты. С одной стороны, частота развития делирия в основной группе была статистически значимо ниже, чем в группе сравнения ($p=0,000$), однако при развитии делирия данная методика не показала преимуществ над стандартной терапией: длительность делирия и госпитализации статистически не отличались. Требуются дальнейшие исследования на большей выборке пациентов для подтверждения эффективности методики превентивной седации дексмететомидином.

Резюме

Средняя продолжительность седации диазепамом до момента купирования делирия составила $88,5 \pm 24,2$ часа, а течение делирия имело волнообразный характер с периодами психомоторного возбуждения и глубокой седации. Обращало на себя внимание развитие снижения АД и угнетения функции внешнего дыхания, что требовало дополнительной дотации кислорода, а в 3,9% случаев – перевода на ИВЛ. В 9,8% случаях потребовалось подключение инотропной поддержки. Седация диазепамом сопровождалась развитием гиперкапнии ($p\text{aCO}_2$ $51,82 \pm 4,9$ мм рт.ст.) и статистически значимым ухудшением когнитивного статуса в сравнении с исходным состоянием (22 [27; 40] против 20 [43; 110] по шкале MMSE; $p=0,000$) и удлинением продолжительности госпитализации в ОРИТ в сравнении с пациентами без делирия ($7,0 \pm 1,1$ против $4,2 \pm 0,8$ сут., $p=0,04$).

Средняя длительность седации дексмететомидином составила $58,2 \pm 33,4$ часа (в сравнении с $88,5 \pm 24,2$ диазепамом), характер седации был ровным, без выраженных эпизодов психомоторного возбуждения или глубокого угнетения сознания, но со склонностью к брадикардии, которая купировалась снижением скорости инфузии препарата или введением атропина сульфата подкожно. В 6,1% случаев потребовалось подключение инотропных препаратов, но без гиперкапнии, дополнительной дотации кислорода или перевода на ИВЛ. Выход из седации не

сопровождался снижением когнитивного статуса (21 [27; 110] против 20 [22; 23]; $p=0,262$) по шкале MMSE, а продолжительность госпитализации в ОРИТ не имела статистически значимых отклонений от группы пациентов без делирия ($5,4\pm 1,1$ против $4,2\pm 0,8$ сут., $p=0,37$).

Сравнение уровня SpO_2 после начала седации выявило ее статистически значимое снижение у пациентов группы диазепама ($88,2\pm 4,28$ против $94,5\pm 2,6$; $p=0,000$), что может объяснять ухудшение когнитивного статуса при седации диазепамом. Применение дексмедетомидина способствовало статистически значимому сокращению времени лечения в ОРИТ ($5,4\pm 2,8$ против $7,0\pm 3,5$ сут.; $p=0,000$) за счет более мягкой седации, отсутствия нарушений транспорта кислорода (по уровню SpO_2) и сохранности когнитивного статуса.

Анализ результатов превентивной седации пациентов с ОКС и высоким риском развития делирия показал хорошую прогностическую эффективность математической модели прогноза и преимущества дексмедетомидина в профилактике делирия с частотой его развития 25% против 85% в группе без превентивной седации ($\chi^2=14,54$; $p=0,000$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Заболевания сердечно-сосудистой системы сохраняют лидирующие позиции в структуре смертности во всем мире. Ежегодно от ССЗ погибает 17,3 млн человек, что составляет 31,5% смертей от всех заболеваний и 45% в структуре неинфекционных заболеваний. По данным литературы, делирий остается одним из самых распространенных осложнений у пациентов с острой сердечно-сосудистой патологией. Частота развития данного осложнения у пациентов с инфарктом миокарда составляет от 2-15% в возрасте до 85 лет и до 50% в возрасте старше 85 лет. Вместе с тем, трудность диагностики и вариабельность течения создают сложности в накоплении достаточного для статистического анализа материала и создания рекомендаций по профилактике и лечению самого заболевания и его осложнениям.

В период 2017-2018 гг. в ГРиИТ кардиологического отделения №1 филиала Томского научно-исследовательского медицинского центра Тюменского кардиологического научного центра на лечении находилось 442 пациента с ОКС, подходящих под критерии включения в исследование. Средний возраст пациентов составил $64,6 \pm 12,8$ лет, при поступлении диагноз ОКС с подъемом сегмента ST был выставлен у 69,9% пациентов, без подъема сегмента ST – у 30,1%. Клинический диагноз ИМ с з.К был выставлен у 64,9%, инфаркт миокарда без з.К – у 25,6%, нестабильная стенокардия – 9,5% пациентов соответственно. Исходя из полученных данных, чаще регистрировалось поражение нижней стенки ЛЖ миокарда – в 50,75%, передняя стенка ЛЖ повреждалась в 46,5% и боковая стенка миокарда ЛЖ – в 2,75% случаев соответственно. ЧКВ было выполнено у 90% пациентов с ОКС, из них у 3,8% был осуществлен догоспитальный тромболизис препаратом метализе. Только у 10% пациентов проводилась консервативная терапия основного заболевания.

Все осложнения ИМ были разделены на 3 группы: специфические, неспецифические и системные. К специфическим осложнениям отнесли отек легких, кардиогенный шок, фибрилляцию желудочков, желудочковую тахикардию, АВ-блокаду II-III степени, впервые возникший пароксизм фибрилляции предсердий, разрыв миокарда ЛЖ. Неспецифическими осложнениями МИ считали делирий, желудочно-кишечное кровотечение, постгеморрагическую анемию, контраст – индуцированную нефропатию. К системным осложнениям отнесли синдром полиорганной недостаточности, декомпенсацию хронической сердечной недостаточности. Летальный исход наступил в 7,2% случаев.

С целью разработки клинически эффективной математической модели прогнозирования степени риска развития делирия у пациентов с ОКС был проведен поиск статистически значимых предикторов развития делирия. Также требовалась проверка правильности выбранного метода профилактики делирия.

В последнее время появляется все больше работ, посвященных поиску факторов риска развития делирия. Вместе с тем, ни в одном доступном нам исследовании не было представлено градации факторов риска и не оценивалась степень риска развития делирия у пациента в процентном соотношении. Особенностью нашего исследования явилось то, что анализ был выполнен на базе ГРиИТ кардиологического отделения на большом клиническом материале, что способствовало увеличению достоверности полученных результатов для кардиологических пациентов. В работе исследовано 33 фактора, предположительно, способствующих развитию делирия у пациентов с ОКС. Проведенный анализ позволил определить круг предикторов, достоверно влияющих на развитие делирия.

При одномерном исследовании мы подтвердили данные других работ о том, что предикторами делирия являются возраст, наличие деменции, постинфарктный кардиосклероз, сахарный диабет, хроническая болезнь почек, злоупотребление алкоголем, делирий в анамнезе, острые нарушения мозгового кровообращения в анамнезе и локализация поражения. Принципиально новыми предикторами,

выявленными на данном этапе, явились снижение ФВ ЛЖ по данным эхокардиографии и застойные явления в легких по данным рентгенографии.

Для получения достоверных причин развития делирия у пациентов с ОКС и разработки математической модели прогноза его возникновения, было необходимо проведение многомерного статистического анализа, то есть выявление влияния совокупности причин и их взаимного влияния друг на друга. Для выполнения данного вида анализа нами был выбран логистический регрессионный анализ, который часто используется в научных работах для поиска причин возникновения осложнений.

Результаты логистического регрессионного анализа, также, как и одномерного, подтвердили известные нам данные и результаты собственных исследований. В комбинацию предикторов развития делирия у пациентов с ОКС вошли такие факторы риска, как возраст старше 65 лет, наличие сахарного диабета, деменция и снижение ФВ ЛЖ.

Отличительной особенностью полученных нами результатов стало то, что каждый предиктор имел ряд градаций признака. ФВ ЛЖ имела 5 градаций (60%, 59-46%, 45-41%, 40-37%, <36%), возраст имел 4 градации (<65, 66-75, 76-85, >86 лет), сахарный диабет 2 градации (отсутствие, наличие) и деменция имела 3 градации признака по результатам шкалы MMSE (30-24, 23-20, <20 баллов). Наличие градаций каждого предиктора позволило разработать экспресс – шкалу для оценки риска развития делирия у пациентов с ОКС. Кроме того, впервые для прогноза развития делирия при ОКС статистически значимой оказалась ФВ ЛЖ. В комбинацию признаков так же были включены и факторы, которые упоминались в других исследованиях. Особенностью нашего исследования также явился выбор статистически значимой комбинации предикторов, которую можно было бы использовать для прогноза развития делирия при ОКС. Клиническая апробация разработанной математической модели подтвердила их диагностическую значимость. Так, специфичность и чувствительность при прогнозе развития делирия составила 92,3% и 80,2% соответственно, а диагностическая эффективность – 83%.

Для того чтобы сократить число случаев делирия, помимо создания модели прогнозирования, оказалась возможной разработка алгоритмов профилактики данного осложнения путем проведения адекватной седации у пациентов с уже развившимся делирием. Анализируя литературу, мы обратили свое внимание на актуальность применения препаратов – агонистов $\alpha 2$ -адренорецепторов, в частности, дексмедетомидина. С одной стороны, данный препарат характеризуется сильным симпатолитическим, седативным и умеренным анальгезирующим действием, с другой стороны – отсутствием влияния на функцию внешнего дыхания в отличие от прочих препаратов, применяемых с целью седации.

Для выявления эффективности применения дексмедетомидина с целью профилактики развития делирия нами было выполнено проспективное исследование, посвященное применению дексмедетомидина для превентивной седации пациентов с крайне высоким риском развития делирия, рассчитанным на основании разработанной математической модели. С целью реализации данной задачи было отобрано две группы пациентов с ОКС и крайне высоким риском развития делирия. Основной группе, помимо стандартной медикаментозной терапии, проводилась превентивная седация дексмедетомидином, в группе сравнения пациенты получали только стандартную терапию. Проведенный сравнительный анализ показал, что применение дексмедетомидина для превентивной седации пациентов с ОКС снижает риск развития делирия на 60%.

Для выявления эффективности применения дексмедетомидина для седации пациентов с делирием на фоне ОКС было выполнено рандомизированное контролируемое исследование в виде проспективного когортного сравнительного анализа 104 пациентов с ОКС, состояние которых осложнилось делирием, находившихся на лечении в ГРиИТ за период с 2017 по 2018 г.г. Группу сравнения составили пациенты, которым к стандартному алгоритму лечения для седации добавлялся диазепам. В основную группу вошли пациенты, у которых для седации использовался дексмедетомидин. Объем и длительность седации зависели от тяжести течения делирия.

Проведенный сравнительный анализ показал, что седация дексмететомидином действительно позволяет добиться статистически значимого сокращения длительности делирия, не угнетает функцию внешнего дыхания, однако вызывает склонность к брадикардии и гипотонии, которые купируются коррекцией дозы препарата и другими медикаментами. Данные эффекты дексмететомидина позволили сократить продолжительность лечения пациентов в ГРиИТ, однако не влияли на продолжительность госпитализации в стационаре и специфическую летальность в сравнении с диазепамом.

ВЫВОДЫ

1. Частота развития делирия у пациентов с ОКС составила 23,5%, а статистически значимыми предикторами развития делирия явились возраст >65 лет, снижение ФВ ЛЖ, деменция и сахарный диабет.

2. Математическая модель прогноза развития делирия у пациентов с ОКС способна предсказать развитие делирия со специфичностью 92,3%, чувствительностью 80,2% и диагностической эффективностью 83% и подтверждается ROC – анализом с площадью под кривой AUC=0,922.

3. Седация с помощью дексмететомидина, в отличие от диазепама, не сопровождается падением SpO_2 ($94,5 \pm 2,6$ против $88,2 \pm 4,28$; $p=0,000$) и ухудшением когнитивного статуса при выходе из седации по шкале MMSE (21 [27; 110] перед седацией против 20 [22; 23] после нее; $p=0,262$), не удлиняет сроки госпитализации в ОРИТ в сравнении с группой пациентов без делирия ($5,4 \pm 1,1$ против $4,2 \pm 0,8$ сут., $p=0,37$).

4. Превентивная седация пациентов с высоким риском развития делирия при ОКС с помощью дексмететомидина доказывает высокую прогностическую эффективность математической модели прогноза, снижает частоту развития делирия с 85% (в группе без седации) до 25%

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для прогноза развития делирия у пациентов с острым коронарным синдромом целесообразно использовать предложенную математическую модель прогнозирования и разработанную на ее основе программу «Прогнозирование развития делирия».

2. Для улучшения результатов седативной терапии пациентов с ОКС осложненным делирием необходимо применять дексмедетомидин в виде непрерывной микроструйной инфузии в дозировке поддерживающей уровень сознания пациента по шкале RASS от -2 до -1 балла и не превышающей предельно допустимой дозы. 1,4 мкг/кг/ч.

3. У пациентов с крайне высоким риском развития делирия на фоне ОКС (риск развития >80% по данным разработанной программы) целесообразно начинать превентивную седацию дексмедетомидином в виде непрерывной микроструйной инфузии дексмедетомидина 0,2 мкг/кг/ч в течение 48 часов.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

SpO₂ - сатурация

АД - артериальное давление

ГРиИТ - группа реанимации и интенсивной терапии

з. Q - зубец Q

ИБС - ишемическая болезнь сердца

ИВЛ - искусственная вентиляция легких

ИМ - инфаркт миокарда

КФК - креатинфосфокиназа

КФК-МВ - креатинфосфокиназа – МВ - фракция

ЛЖ - левый желудочек

ОИМ - острый инфаркт миокарда

ОКС - острый коронарный синдром

ОРИТ - отделение реанимации и интенсивной терапии

ССЗ - сердечно-сосудистые заболевания

ФВ - фракция выброса

ЦНС - центральная нервная система

ЧКВ - чрескожное коронарное вмешательство

ЧСС - частота сердечных сокращений

ЭКГ - электрокардиограмма

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Белкин, А. А. Синдром последствий интенсивной терапии (ПИТ-синдром) / А. А. Белкин // Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова. – 2018. – № 2. – С. 12–23.
2. Гринберг, М. Л. Острые психозы в реанимационном периоде лечения инфаркта миокарда / М. Л. Гринберг, Я. Л. Габинский // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2006. – № 7. – С. 50-5.
3. Доклад о состоянии здоровья населения и организации здравоохранения в Тюменской обл. по итогам деятельности за 2017 г. / Департамент здравоохранения Тюменской обл. – Воронеж : Ковчег, 2018. – 96 с.
4. Жунусова, Г.С. Синдром диссомнии / Г. С. Жунусова // Психиатрия и неврология. – 2016. – №4. – С. 139-142.
5. Карташева, Е. Д. Делирий у пациентов с острым коронарным синдромом: Распространённость, причины, клиническое значение / Е. Д. Карташева, Н. М. Замятин // Клиническая патофизиология. – 2016. –1. – С. 34-39.
6. Козлов, И. А. Современные подходы к седации в отделениях реанимации и интенсивной терапии // Медицинский алфавит. Неотложная медицина. – 2013. – №1. – С. 22 – 31.
7. Многофакторное прогнозирование отдаленных исходов острого коронарного синдрома со стойким подъемом сегмента ST / Н. Г. Ложкина, В. Н. Максимов, Ю. И. Рагино [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2015. – № 9 (125). – С. 25–31.
8. Национальные рекомендации «Кардиоваскулярная профилактика» 2017 / Комитет экспертов по разработке национальных рекомендаций «Кардиоваскулярная профилактика 2017» ; под ред. С. А. Бойцова, Н. В. Погосова : [Электронный ресурс]. – URL : http://http://scardio.ru/content/Guidelines/project/Proekt_Kardiovascular_prof_2017.pdf.
9. Национальные рекомендации по диагностике и лечению больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST ЭКГ / раб. группа М. А. Руда,

С. П. Голицын, Н. А. Грацианский [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2007. – № 6 (8), прил. 1. – С. 415–500.

10. Прилуцкая, Ю. А. Оптимизация инвазивной тактики лечения больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST / Ю. А. Прилуцкая, Л. И. Дворецкий // Кардиология. – 2018. – № 58 (1). – С. 5–10.

11. Связь остеоонектина с воспалительными, окислительными и липидными биомаркерами при коронарном атеросклерозе и его осложнениях / Ю. И. Рагино, Е. В. Каштанова, А. М. Чернявский [и др.] // Атеросклероз и дислипидемии. – 2014. – № 4 (17). – С. 20–24.

12. Сыркин, А. Л. Острый коронарный синдром / А. Л. Сыркин, Н. А. Новикова, С. А. Терехин. – Москва : Мед. Информ. агентство, 2010. – 458 с.

13. Эффективность и безопасность дексмедетомидина, галоперидола и диазепама в лечении делирия: сравнительное исследование / Д. В. Линев, А. И. Ярощцкий, Д. Н. Проценко, Б. Р. Гельфанд // Анестезиология и реаниматология. – 2017. – Т. 62, № 6. – С. 442-448.

14. A comparative study evaluating effects of intra venous sedation by dexmedetomidine and propofol on patient hemodynamics and postoperative outcomes in cardiac surgery / T. Sheikh, B. Dar, N. Akhter, N. Ahmad // Anesthesia: Essays and Researches. – 2018. – Vol.12, №.2. – P. 555–560.

15. A systematic review of risk factors for delirium in the ICU / I. J. Zaal, J. W. Devlin, L. M. Peelen, A. J. C. Slooter // Crit Care Med. – 2015. – Vol. 43. – P. 40-7.

16. Age and gender-related peculiarities of patients with delirium in the cardiac intensive care unit / P. Serpytis, P. Navickas, A. Navickas [et al.] // Kardiologia Polska. – 2017. – Vol. 75. – P. 1041-1050.

17. Alpha-2 agonists for long-term sedation during mechanical ventilation in critically ill patients / K. Chen, Z. Lu, Y. C. Xin [et al.] // Cochrane Database Syst Rev. – 2015. – Vol. 1. – P. CD010269.

18. Altered mental status predicts mortality in cardiogenic shock—results from the CardShock study / A. Kataja, T. Tarvasmaki, J. Lassus [et al.] // Eur Heart J Acute Cardiovasc Care. – 2018. – Vol. 7. – P. 38-44.

19. American College of Critical Care Medicine. Clinical practice guidelines for the management of pain, agitation, and delirium in adult patients in the intensive care unit / J. Barr, G. L. Fraser, K. Puntillo [et al.] // *Crit Care Med.* – 2013. – Vol. P. 41. – 263-306.
20. An update of safety of clinically used atypical antipsychotics / L. Orsolini, C. Tomasetti, A. Valcheraetal // *Expert Opin Drug Saf.* – 2016. – Vol. 15(10). – P. 1329-47. – Doi: 10.1080/14740338.2016.1201475.
21. Antipsychotics for delirium / E. Lonergan, A. M. Britton, J. Luxenberg, T. Wyller // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2007. – Vol. 18(2). – P. CD005594.
22. Antipsychotics for treatment of delirium in hospitalised non-ICU patients / L. Burry, S. Mehta, M. M. Perreault [et al.] // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2018. – Vol. 6. – P. CD005594. – Doi: 10.1002/14651858.CD005594.
23. Analysis of ambient influences affecting interleukin-6 secretion in the context of clinical trials of stem cell therapy for myocardial infarction / C. Edlinger, B. Wernly, M. Leisch, A. Kypta // *Clin.Lab.* – 2016. – Vol. 62 (6). – P. 1061–1068. – Doi: 10.7754/Clin.Lab.2015.151002/
24. Association between delirium and cognitive change after cardiac surgery / A. C. Sauër, D. S. Veldhuijzen, T. H. Ottens [et al.] // *Br J Anaesth.* – 2017. – Vol. 119(2). – P. 308–15.
25. Benzodiazepine-associated delirium in critically ill adults / I. J. Zaal, J. W. Devlin, M. Hazelbag [et al.] // *Intensive Care Med.* – 2015. – Vol. 41. – P. 2130-2137.
26. Biomarkers of postoperative delirium and cognitive dysfunction / G. Androsova, R. Krause, G. Winterer, R. Schneider // *Front Aging Neurosci.* – 2015. – Vol. 7. – P. 112–112.
27. Bush, S. H. Clinical Assessment and Management of Delirium in the Palliative Care Setting / S. H. Bush, S. Tierney, P. G. Lawlor // *Drugs.* – 2017. – Vol. 77. – P. 1623-43.
28. Cascella, M. The role of general anesthetics and the mechanisms of hippocampal and extrahippocampal dysfunctions in the genesis of postoperative

cognitive dysfunction / M. Cascella, S. Bimonte // *Neural Regen Res.* – 2017. – Vol. 12. – P. 1780-1785.

29. Cerebral perfusion n sepsis-associated delirium / D. Pfister, M. Siegemund, S. Dell-Kuster [et al.] // *Crit. Care.* – 2008. – Vol. 12. – 63 p.

30. Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Pain, Agitation/Sedation, Delirium, Immobility, and Sleep Disruption in Adult Patients in the ICU / J. W. Devlin, Y. Skrobik, C. Gélinas [et al.] // *Crit Care Med.* – 2018. – Vol. 46. – P. e825-e873.

31. Comparison of cognitive and neuropsychiatric profiles in hospitalised elderly medical patients with delirium, dementia and comorbid delirium-dementia / M. Leonard, S. McInerney, J. McFarland [et al.] // *BMJ Open.* – 2016. – Vol. 6. – P. e009212.

32. Coryell, W. Haloperidol plasma levels and dose optimization / W. Coryell, D. D. Miller, P. J. Perry // *Am J Psychiatry.* – 1998. – Vol. 155. – P. 48–53.

33. Defining the Role of Dexmedetomidine in the Prevention of Delirium in the Intensive Care Unit / S. Nelson, A. J. Muzyk, M. H. Bucklin [et al.] // *Biomed Res Int.* 2015. – Doi:10.1155/2015/635737.

34. Delirium after primary percutaneous coronary intervention in aged individuals with acute ST-segment elevation myocardial infarction: A retrospective study / S. Li, X. H. Zhang, G. D. Zhou, J. F. Wang // *Experemental and therapeutic medicine.* – 2019. – 17. – P. 3807-3813.

35. Delirium after surgical and transcatheter aortic valve replacement is associated with increased mortality / H. S. Maniar, B. R. Lindman, K. Escallier [et al.] // *J Thorac Cardiovasc Surg.* – 2016. – Vol. 151(3). – P. 815-823.e2. – Doi: 10.1016/j.jtcvs.2015.

36. Delirium and sedation in the intensive care unit: survey of behaviors and attitudes of 1384 healthcare professionals / R. P. Patel, M. Gambrell, T. Speroff [et al.] // *Crit Care Med.* – 2009. – Vol. 37. – P. 825-832.

37. Delirium as a predictor of mortality in mechanically ventilated patients in the intensive care unit / E. W. Ely, A. Shintani, B. Truman [et al.] // *JAMA*. – 2004. – Vol. 291. – P. 1753-1762.
38. Delirium in mechanically ventilated patients: validity and reliability of the confusion assessment method for the intensive care unit (CAM-ICU) / E. W. [Ely](#), S. K. [Inouye](#), G. R. [Bernard](#) [et al.] // [JAMA](#). – 2001. – Vol. 286(21). – P. 2703-10.
39. Delirium in the ICU and subsequent long-term disability among survivors of mechanical ventilation / N. E. Brummel, J. C. Jackson, P. P. Pandharipande [et al.] // *Crit Care Med*. – 2014. – Vol. 42(2). – P. 369–77.
40. Delirium in the Intensive Care Unit / S. Arumugam, A. El-Menyar, A. Al-Hassani [et al.] // *J Emerg Trauma Shock*. – 2017. – Vol.10. – P. 37-46.
41. Delirium in palliative care: detection, documentation and management in three settings / J. Hey, C. Hosker, J. Ward [et al.] // *Palliat Support Care*. – 2015. – Vol. 13. – P. 1541-5.
42. Development and validation of risk-stratification delirium prediction model for critically ill patients / Y. Chen, H. Du, B. H. Wei [et al.] // *Medicine*. – 2017. – Vol. 96. – Issue 29. – P. e7543.
43. Development and validation of PRE-DELIRIC (PREdiction of DELIRium in ICu patients) delirium prediction model for intensive care patients: observational multicentre study / M. Boogaard, P. Pickkers, A. J. Slooter [et al.] // *BMJ*. – 2012. – Vol. 344. – P. e420.
44. Delirium is a robust predictor of morbidity and mortality among critically ill patients treated in the cardiac intensive care unit / E. Pauley, A. Lishmanov, S. Schumann [et al.] // *Am Heart J*. – 2015. – 170(1). – Vol. 79–86. – P. 86.e1. – Doi: 10.1016/j.ahj.2015.04.013.
45. Delirium following acute myocardial infarction: incidence, clinical profiles, and predictors / F. Uguz, M. Kayrak, E. Cicek [et al.] *Perspect Psychiatr Care*. – 2010. – Vol. 46. – P. 135–142.
46. Delirium in patients admitted to a cardiac intensive care unit with cardiac emergencies in a developing country: incidence, prevalence, risk factor and outcome / S.

Lahariya, S. Grover, S. Bagga [et al.] // *Gen Hosp Psychiatry*. – 2014. – 36(2). – P. 156–164.

47. Delirium in the intensive care unit: Incidence, risk factors, and impact on outcome / N. Tilouche, M. F. Hassen, HBS Ali [et al.] // *Indian J Crit Care Med*. – 2018. – Vol. 22. – P. 144-149.

48. Delirium in Older Persons: Advances in Diagnosis and Treatment / E. S. Oh, T. G. Fong, T. T. Hshieh [et al.] // *JAMA*. – 2017. – Vol. 318. – P. 1161-74.

49. Dexmedetomidine for prevention of delirium in elderly patients after non-cardiac surgery: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial / X. Su, Z. T. Meng, X. H. Wu [et al.] // *Lancet*. – 2016. – Vol. 388. – P. 1893-1902.

50. Dexmedetomidine for the management of delirium in critically ill patients- A protocol for a systematic review / M. Maagaard, M. Barbateskovic, A. Perner [et al.] // *Acta Anaesthesiol Scand*. – 2019. – Vol. 63. – P. 549-557

51. Dexmedetomidine reduces postoperative delirium after joint replacement in elderly patients with mild cognitive impairment / Y. Liu, L. Ma, M. Gao [et al.] // *Aging Clin Exp Res*. – 2016. – Vol. 28(4). – P. 729-36. – Doi: 10.1007/s40520-015-0492-3.

52. Dexmedetomidine versus Propofol Sedation Reduces Delirium after Cardiac Surgery: A Randomized Controlled Trial / G. Djaiani, N. Silverton, L. Fedorko [et al.] // *Anesthesiology*, *Anesthesiology*. – 2016. – Vol. 124(2). – P. 362-8. – Doi: 10.1097/ALN.0000000000000951.

53. Dexmedetomidine vs midazolam for sedation of critically ill patients: a randomized trial / R. R. Riker, Y. Shehabi, P. M. Bokesch [et al.] // *JAMA*. – 2009. – Vol. 301. – P. 489-499.

54. Dexmedetomidine vs propofol sedation reduces delirium in patients after cardiac surgery: A meta-analysis with trial sequential analysis of randomized controlled trials / X. Liu, G. Xie, K. Zhang [et al.] // *J Crit Care*. – 2017. – Vol. 38. – P. 190-196.

55. Dexmedetomidine reduces the risk of delirium, agitation and confusion in critically ill patients: a meta-analysis of randomized controlled trials / L. Pasin, G. Landoni, P. Nardelli [et al.] // *J Cardiothorac Vasc Anesth*. – 2014. – Vol. 28. – P. 1459-1466.

56. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. Arlington / American Psychiatric Association. – 2013. – edition 5.
57. Diagnostic test accuracy of informant-based tools to diagnose dementia in older hospital patients with delirium: a prospective cohort study / T. A. Jackson, A. M. MacLulich, J. R. Gladman [et al.] // *Age Ageing*. – 2016. – Vol. 45. – P. 505-11.
58. Discussion of: «Post-operative delirium is associated with increased 5-year mortality» / E. E. Moskowitz, D. M. Overbey, T. S. Jones [et al.] // *Am J Surg*. – 2017. – Vol. 214(6). – P. 1039-1040.
59. Effect of dexmedetomidine on preventing agitation and delirium after microvascular free flap surgery: a randomized, double-blind, control study / X. Yang, Z. Li, C. Gao, R. Liu // *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. – 2015. – Vol. 73, №. 6. – P. 1065– 1072.
60. Effect of dexmedetomidine versus lorazepam on outcome in patients with sepsis: an a priori-designed analysis of the MENDS randomized controlled trial / P. P. Pandharipande, R. D. Sanders, T. D. Girard [et al.] // *Crit. Care*. – 2010. – Vol. 14. – P. 38.
61. Effects of haloperidol on delirium in adult patients: a systematic review and meta-analysis / Y. Z. Shen, K. Peng, J. Zhang [et al.] // *Med Princ Pract*. – 2018. – Vol. 27. – P. 250–9.
62. Effect of haloperidol on survival among critically ill adults with a high risk of delirium: the reducer and omized clinical trial / M. Boogaard, A. J. C. Slooter, R. J. M. Brüggemann [et al.] // *JAMA*. – 2018. – Vol. 319. – P. 680-690.
63. Effect of sedation with dexmedetomidine vs lorazepam on acute brain dysfunction in mechanically ventilated patients: the MENDS randomized controlled trial / P. P. Pandharipande, B. T. Pun, D. L. Herr [et al.] // *JAMA*. – 2007. – Vol. 298. – P. 2644-2653.
64. Evaluation of early administration of simvastatin in the prevention and treatment of delirium in critically ill patients undergoing mechanical ventilation (MoDUS): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial / V. J. Page, A. Casarin, E. W. Ely [et al.] // *Lancet Respir Med*. – 2017. – Vol. 5. – P. 727-737.

65. Feasibility and safety of early combined cognitive and physical therapy for critically ill medical and surgical patients: the Activity and Cognitive Therapy in ICU (ACT-ICU) trial / N. E. Brummel, T. D. Girard, E. W. Ely [et al.] // *Intensive Care Med.* – 2014. – Vol. 40(3). – P. 370–379.

66. Field, R. H. Prior pathology in the basal forebrain cholinergic system predisposes to inflammation-induced working memory deficits: reconciling inflammatory and cholinergic hypotheses of delirium / R. H. Field, A. Gossen, C. Cunningham // *J Neurosci.* – 2012. – Vol. 32. – P. 6288-94.

67. Girard, T. Efficacy and safety of a paired sedation and ventilator weaning protocol for mechanically ventilated patients in intensive care (Awakening and Breathing Controlled trial): a randomised controlled trial / T. Girard, J. Kress // *Lancet.* – 2008. – Vol. 371. – P. 126-134.

68. Grotti, S. Delirium in cardiac patients / S. Grotti, G. Falsini // *Eur Heart J.* – 2017. – Vol. 38. – P. 2244.

69. Haloperidol and Ziprasidone for Treatment of Delirium in Critical Illness / D. J. Feinstein, B. Khan, M. A. Pisani [et al.] // *N Engl J Med.* – 2018. – Vol. 379. – P. 2506-2516.

70. Harwood, R. H. Where next for delirium research? / R. H. Harwood, E. Teale // *Int J Geriatr Psychiatry.* – 2018. – Vol. 33. – P. 1512-20.

71. Hsieh, S. J. Can Intensive Care Unit Delirium Be Prevented and Reduced? Lessons Learned and Future Directions / S. J Hsieh., E. W. Ely, N. M. Gong // [Ann Am Thorac Soc.](#) – 2013. – Vol. 10(6). – P. 648–656.

72. Impact of delirium on patients hospitalized for myocardial infarction: A propensity score analysis of the National Inpatient Sample / A. Abdullah, G. Eigbire, A. Salama [et al.] // *Clinical Cardiology.* – 2019. – Vol. 41. – P. 910-915.

73. Interleukin-6-induced S100B secretion is inhibited by haloperidol and risperidone / D. F. de Souza, K. Wartchow, F. Hansen [et al.] // *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* – 2013. – Vol. 43. – P. 14–22.

74. Involvement of acute neuroinflammation in postoperative delirium-like cognitive deficits in rats / T. Kawano, D. Yamanaka, B. Aoyama [et al.] // *J Anesth.* – 2018. – Vol. 32. – P. 506–17.
75. Instrumental value of copeptin in suspected acute myocardial infarction very early after symptom onset / F. Stallone, A. W. Schoenenberger, C. Puelacher [et al.] // *Eur. Heart. J. Acute Cardiovasc. Care.* – 2016. – Vol. 5 (5). – P. 407-415.
76. Interventions for preventing delirium in hospitalised non-ICU patients / N. Siddiqi, J. K. Harrison, A. Clegg [et al.] // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2016. – Vol. 3. – P. CD005563.
77. Interventions for preventing intensive care unit delirium in adults / S. F. Herling, I. E. Greve, E. E. Vasilevskis [et al.] // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2018. – Vol. 11. – P. CD009783.
78. Intraoperative infusion of dexmedetomidine for prevention of postoperative delirium and cognitive dysfunction in elderly patients under going major elective non cardiac surgery: a randomized clinical trial / S. Deiner, X. Luo, H.-M. Lin [et al.] // *JAMA Surg.* – 2017. – Vol. 152(8). – P. e171505. – Doi: 10.1001/jamasurg.2017.1505.
79. Intraoperative sedation with dexmedetomidine is superior to propofol for elderly patients undergoing hip arthroplasty: a prospective randomized controlled study / B. Mei, G. Meng, G. Xu [et al.] // *Clin J Pain.* – 2018. – Vol. 34(9). – P. 811-817. – Doi: 10.1097/AJP.0000000000000605.
80. Karaman, Y. Effects of dexmedetomidine and propofol on sedation in patients after coronary artery bypass graft surgery in a fast-track recovery room setting / Y. Karaman, B. Abud, Z. T. Tekgul // *J Anesth.* – 2015. – Vol. 29(4). – P. 522–528.
81. Khan, R. A. Delirium: sifting through the confusion / R. A. Khan, D. Kahn, J. A. Bourgeois // *Curr Psychiatry Rep.* – 2009. – Vol. 11 (3). – P. 226-234.
82. Latronico, N. Haloperidol and delirium in the ICU: the finger pointing to the moon / N. Latronico // *Intensive Care Med.* – 2018. – Vol. 44. – P. 1346.
83. Lawley, H. An integrative literature review exploring the clinical management of delirium in patients with advanced cancer / H. Lawley, A. Hewison // *J Clin Nurs.* – 2017. – Vol. 26. – P. 4172-83.

84. Lawlor, P. G. Delirium diagnosis, screening and management / P. G. Lawlor, S. H. Bush // *Curr Opin Support Palliat Care*. – 2014. – Vol. 8. – P. 286-95.
85. Long - term prognostic value of delirium in elderly patients with acute cardiac diseases admitted to two cardiac intensive care units: a prospective study (DELIRIUM CORDIS) / G. Falsini, S. Grotti, I. Porto [et al.] // *Eur Heart J Acute Cardiovasculare Care*. – 2018. – Vol. 7. – P. 661-670.
86. Marcantonio, E. R. Delirium in hospitalized older adults / E. R. Marcantonio // *N Engl J Med*. – 2017. – Vol. 377(15). – P. 1456-1466. – Doi: 10.1056/NEJMcp1605501.
87. Markers of cerebral damage during delirium in elderly patients with hip fracture / B. C. Munster, C. M. Korse, S. E. de Rooij [et al.] // *BMC Neurol*. – 2009. – № 9. – 21.
88. Martinez, F. Preventing delirium: should non-pharmacological, multicomponent interventions be used? A systematic review and meta-analysis of the literature / F. Martinez, C. Tobar, N. Hill // *Age Ageing*. – 2015. – Vol. 44(2). – P. 196–204.
89. Maust, D. T. Medicating Distress / D. T. Maust, H. C. Kales // *JAMA Intern Med*. – 2017. – Vol. 177. – P. 42-3.
90. Meagher, D. Debate article: Antipsychotic medications are clinically useful for the treatment of delirium / D. Meagher, M. R. Agar, A. Teodorczuk // *Int J Geriatr Psychiatry*. – 2018. – Vol. 33. – P. 1420-7.
91. Mo, Y. Overbey / Y. Mo, F. K. Yam // *JPharmPract*. – 2017. – Vol. 30. – P. 121-129.
92. Multinational development and validation of an early prediction model for delirium in ICU patients / A. Wassenaar, M. van den Boogaard, T. van Achterberg [et al.] // *Intensive Care Med*. – 2015. – Vol. 41(6). – P. 1048–1056.
93. Munster, B. C. Delirium: a synthesis of current knowledge / B. C. Munster, S. Rooji // *Clin Med*. – 2014. – Vol. 14(2). – P. 192–195.

94. Murray, C. L. Exacerbation of CNS inflammation and neurodegeneration by systemic LPS treatment is independent of circulating IL-1 β and IL-6 / C. L. Murray, D. T. Skelly, C. Cunningham // *J Neuroinflammation*. – 2011. – Vol. 8. – 50 p.
95. Neurobehavioral outcome prediction after cardiac surgery: role of neurobiochemical markers of damage to neuronal and glial brain tissue / M. Hermann, A. Ebert, I. Galazky [et al.] // *Stroke*. – 2000. – Vol. 31. – P. 645-50.
96. Neuroinflammation in delirium: a postmortem case-control study / B. C. Munster, E. Aronica, A. H. Zwinderman [et al.] *Rejuvenation Res*. – 2011. – Vol. 14. – P. 615 – 22.
97. Observational, longitudinal study of delirium in consecutive unselected acute medical admissions: age - specific rates and associated factors, mortality and re - admission / S. T. Pendlebury, N. G. Lovett, S. C. Smith [et al.] // *BMJ Open*. – 2015. – Vol. 5. – P. e007808.
98. Outcome of delirium in critically ill patients: systematic review and meta - analysis / J. I. Salluh, H. Wang, E. B. Schneider [et al.] // *BMJ*. – 2015. – Vol. 350. – P. h2538.
99. Pathophysiological and behavioral effects of systemic inflammation in aged and diseased rodents with relevance to delirium: a systematic review / L. Schreuder, B. J. Eggen, K. Biber [et al.] // *Brain Behav Immun*. – 2017. – Vol. 62. – P. 362–81.
100. Pharmacological interventions for prevention and management of delirium in intensive care patients: a systematic overview of reviews and meta-analyses / M. Barbateskovic, S. R. Krauss, M. O. Collet [et al.] // *BMJ Open*. – 2019. – Vol. 9. – P. e024562.
101. Pharmacological Management of Delirium in the Intensive Care Unit: A Randomized Pragmatic Clinical Trial / B. A. Khan, A. J. Perkins, N. L. Campbell [et al.] // *J Am Geriatr Soc*. – 2019. – Vol. 67. – P. 1057-1065.
102. Pharmacologic prevention and treatment of delirium in intensive care patients: A systematic review / R. B. Serafim, F. A. Bozza, M. Soares [et al.] // *J Crit Care*. – 2015. – Vol. 30. – P. 799-807.

103. Pilot trial of Stop Delirium! (PiTStop) — a complex intervention to prevent delirium in care homes for older people: study protocol for a cluster randomised controlled trial / A. Heaven, F. Cheater, A. Clegg [et al.] // *Trials*. – 2014. – Vol. 15. – P. 47.

104. Postoperative delirium and postoperative cognitive dysfunction: updates in pathophysiology, potential translational approaches to clinical practice and further research perspectives / M. Cascella, M. R. Muzio, S. Bimonte [et al.] // *Minerva Anesthesiol.* – 2018. – Vol. 84. – P. 246-260.

105. Postoperative delirium in elderly patients is associated with subsequent cognitive impairment / J. Sprung, R. O. Roberts, T. N. Weingarten [et al.] // *Br J Anaesth.* – 2017. – Vol. 119(2). – P. 316–23.

106. Prediction of long-term cognitive decline following postoperative delirium in older adults / E. E. Devore, T. G. Fong, E. R. Marcantonio [et al.] // *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* – 2017. – Vol. 72(12). – P. 1697-1702. – Doi: 10.1093/gerona/glx030.

107. Proarrhythmic risk with antipsychotic and antidepressant drugs: implications in the elderly / W. V. Vieweg, M. A. Wood, A. Fernandez [et al.] // *Drugs Aging.* – 2009. – Vol. 26. – P. 997-1012.

108. Prommer, E. Olanzapine: palliative medicine update / E. Prommer // *Am J Hosp Palliat Care.* – 2013. – Vol. 30. – P. 75-82.

110. Randomized ICU trials do not demonstrate an association between interventions that reduce delirium duration and short - term mortality: a systematic review and meta - analysis / N. S. Al-Qadheeb, E. M. Balk, G. L. Fraser [et al.] // *Crit Care Med.* – 2014. – Vol. 42. – P. 1442-1454.

111. Reddy, S. V. Postoperative delirium in elderly citizens and current practice / S. V. Reddy, J. N. Ikkal, A. Srinivasamurthy // *J Anaesthesiol Clin Pharmacol.* – 2017. – Vol. 33(3). – P. 291-299.

112. Rengel, K. F. Postoperative delirium / K. F. Rengel, P. P. Pandharipande, C. G. Hughes // *Presse Med.* – 2018. – Vol. 47. – P. e53-e64.

113. Research advances in ways to evaluate delirium in intensive care unit / X. Zhang, H. Shao, X. Dong, B. Qin // *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue.* – 2018. – Vol. 30(4). – P. 381-384. – Doi: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2018.04.020.
114. Rivosecchi, R. M. The implementation of a nonpharmacologic protocol to prevent intensive care delirium / R. M. Rivosecchi, S. L. Kane-Gill, S. Svec // *J Crit Care.* – 2016. – Vol. 31(1). – P. 206–211.
115. Risk factors for delirium after on-pump cardiac surgery: a systematic review / A. N. C. Gosselt, A. J. C. Slooter, P. R. Q. Boere, I. J. Zaal // *Crit Care.* – 2015. – Vol. 19. – P. 346.
116. Rose, L. Development of core outcome sets for effectiveness trials of interventions to prevent and/or treat delirium (Del-COrS): study protocol / L. Rose // *BMJ Open.* – 2017. – Vol. 7. – P. e016371.
117. Rosenzweig, A. B. A new approach to the prevention and treatment of delirium in elderly patients in the intensive care unit / A. B. Rosenzweig, C. D. Sittambalam // *J Community Hosp Intern Med Perspect.* – 2015. – Vol. 5. – P. 27950.
118. Slooter, A. J. Delirium in critically ill patients / A. J. Slooter, R. R. Van De Leur, I. J. Zaal // *Handb Clin Neurol.* – 2017. – Vol. 141. – P. 449-466.
119. Strik, JJMH. Prophylactic Haloperidol for Critically Ill Adults / Strik JJMH, Schieveld JNM // *JAMA.* – 2018. – Vol. 320. – P. 303 – Doi: 10.1001/jama.2018.6041.
120. Subsyndromal delirium compared with delirium, dementia, and subjects without delirium or dementia in elderly general hospital admissions and nursing home residents / E. Sepulveda, M. Leonard, J. G. Franco [et al.] // *Alzheimers Dement (Amst).* – 2017. – Vol. 7. – P. 1-10.
122. Teodorczuk, A. New waves of delirium understanding / A. Teodorczuk, A. MacLulich // *Int J Geriatr Psychiatry.* – 2018. – Vol. 33. – P. 1417-9.
123. The confusion assessment method for the ICU-7 delirium severity scale: A novel delirium severity instrument for use in the ICU / B. A. Khan, A. J. Perkins, S. Gao [et al.] // *Crit Care Med.* – 2017. – Vol. 45. – P. 851-857.

124. The Cost of ICU Delirium and Coma in the Intensive Care Unit Patient / E. Vasilevskis, R. Chandrasekhar, C. H. Holtze [et al.] // *MedCare*. – 2018. – Vol. 56. – P. 890-897.

125. The FDA extended warning for intravenous haloperidol and torsades de pointes: how should institutions respond? / C. Meyer-Masseti, C. M. Cheng, B. A. Sharpe [et al.] // *J Hosp Med*. – 2010. – Vol. 5. – P. E8-16.

126. The intensive care delirium research agenda: a multinational, interprofessional perspective / P. P. Pandharipande, E. W. Ely, R. C. Arora [et al.] // *Intensive Care Med*. – 2017. – Vol. 43. – P. 1329-39.

127. The prevalence, risk factors and short-term outcomes of delirium in Thai elderly emergency department patients / J. Sri-on, G. P. Tirrell, A. Vanichkulbodee [et al.] // *Emerg Med J*. – 2016. – Vol. 33(1). – P. 17–22. – Doi: 10.1136/emmermed-2014-204379, indexedinPubmed: 25805897.

128. The preschool confusion assessment method for the icu: valid and reliable delirium monitoring for critically ill infants and children / H. A. Smith, M. Gangopadhyay, C. M. Goben [et al.] // *Crit Care Med*. – 2016. – Vol. 44(3). – P. 592-600. – Doi: 10.1097/CCM.0000000000001428.

129. Torbic, H. Prophylactic Haloperidol for Critically Ill Adults / H. Torbic, A. Duggal // *JAMA*. – 2018. – Vol. 320. – P. 303-304.

130. Turunen, H. Dexmedetomidine versus standard sedation with propofol or midazolam in intensive care: an economic evaluation / H. Turunen, S. M. Jakob, E. Ruokonen // *Crit Care*. – 2015. – Vol. 19. – 67 p.

131. Undiagnosed long-term cognitive impairment in acutely hospitalised older medical patients with delirium: a prospective cohort study / T. A. Jackson, A. M. MacLulich, J. R. Gladman [et al.] // *Age Ageing*. – 2016. – Vol. 45. – P. 493-9.

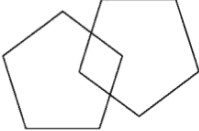
132. Wang, H. R. Atypical antipsychotics in the treatment of delirium / H. R. Wang, Y. S. Woo, W. M. Bahk // *Psychiatry Clin Neurosci*. – 2013. – Vol. 67(5). – P. 323–331.

Приложения

Приложение 1. Дизайн исследования.



Приложение 2 - Шкала оценки психического статуса (MMSE)

Проба	Оценка
Ориентировка во времени: Назовите дату (число, месяц, год, день недели, время года)	0-5
Ориентировка в месте: Где мы находимся? (страна, область, город, клиника, этаж)	0-3
Восприятие: Повторите три слова: карандаш, дом, копейка	0-3
Концентрация внимания и счет: Серийный счет ("от 100 отнять 7") - пять раз либо: Произнесите слово "земля" наоборот	0-5
Память Припомните 3 слова (см. пункт 3)	0-3
Речь: Показываем ручку и часы, спрашиваем: "как это называется?"	0-3
Выполнение 3-этапной команды: "Возьмите правой рукой лист бумаги, сложите его вдвое и положите на стол"	0-3
Чтение: "Прочтите и выполните" 1. Закройте глаза 2. Напишите предложение	0-2
Срисуйте рисунок 	0-1
Общий балл:	0-30

Интерпретация результатов MMSE.

28 – 30 баллов – нет нарушений когнитивных функций; 24 – 27 баллов – предметные когнитивные нарушения; 20 – 23 балла – деменция легкой степени выраженности; 11 – 19 баллов – деменция умеренной степени выраженности; 0 – 10 баллов – тяжелая деменция.

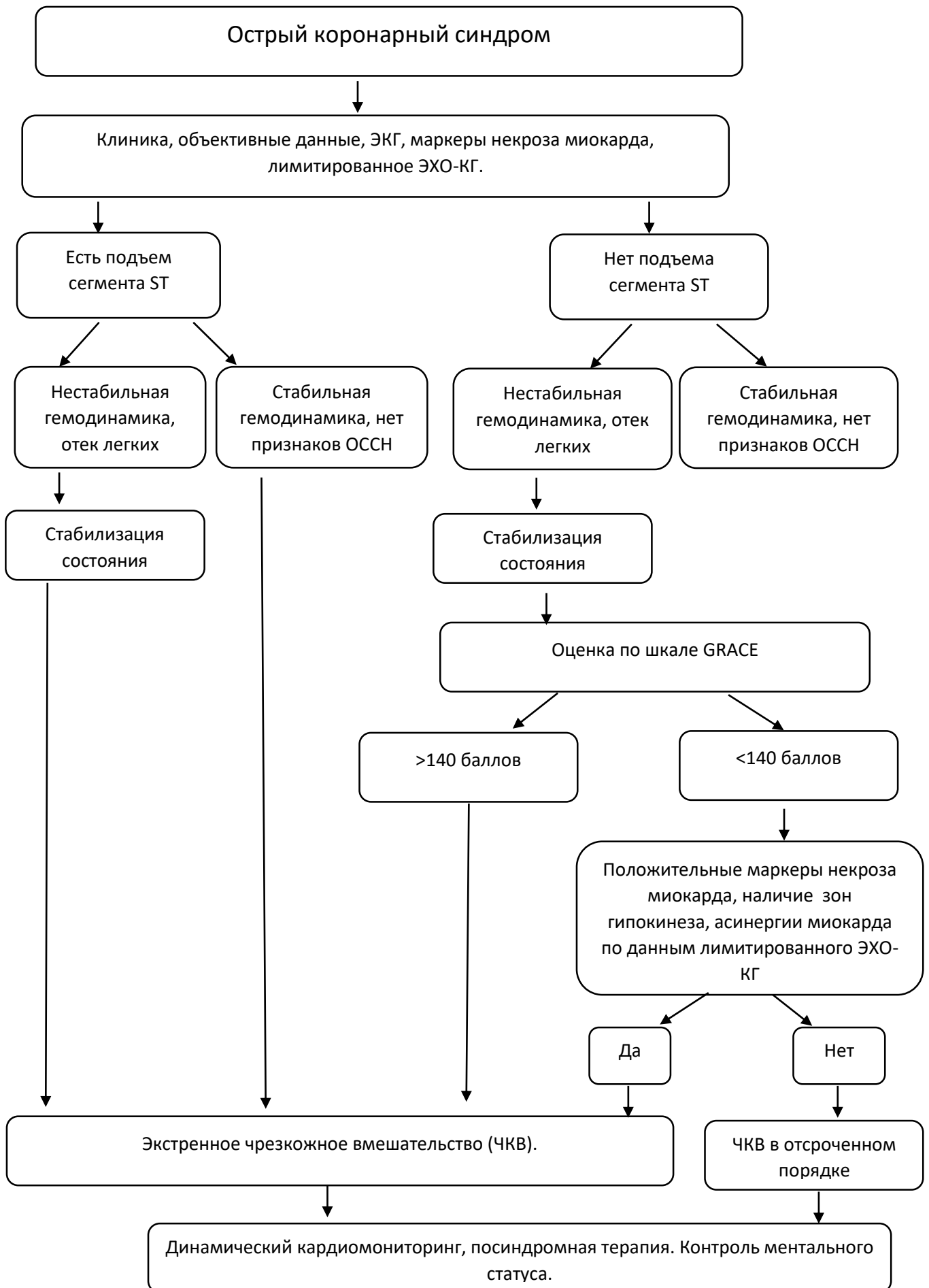
Приложение 3 – Шкала ICDSC (IntensiveCareDeliriumScreeningChecklist)

Измененный уровень сознания (Да – 1; Нет - 0)	Сумма ≥ 4 балла = делирий.
Сниженной внимание (Да – 1; Нет - 0)	
Дезориентация (Да – 1; Нет - 0)	
Галлюцинации, бред, психоз (Да – 1; Нет - 0)	
Психомоторное возбуждение или блокада произвольной активности (Да – 1; Нет - 0)	
Неадекватная речь, настроение (Да – 1; Нет - 0)	
Нарушение цикла сон-бодрствование (Да – 1; Нет - 0)	
Неустойчивый, меняющийся в течение суток, уровень сознания (Да – 1; Нет - 0)	

Приложение 4 – шкала RASS (RichmondAgitation-SedationScale)

+4	Агрессивен	Пациент агрессивен, эпизоды психомоторного возбуждения, возможно нанесение физического вреда медицинскому персоналу.
+3	Выраженная ажитация	Пациент агрессивен, удаляет зонды, катетеры, дренажи.
+2	Ажитация	Частая нецеленаправленная двигательная активность, борьба с «респиратором» при проведении ИВЛ.
+1	Беспокойство	Пациент беспокоен, иногда напуган, но неагрессивен, а двигательная активность не несет деструктивный характер.
0	Спокойствие и внимательность	
-1	Сонливость	Не достаточно внимателен, пробуждается на оклик отсрочено: открывает глаза, фиксирует взор.
-2	Легкая седация	Пробудим на оклик (открывает глаза, но фиксирует взор менее 10 секунд).
-3	Умеренная седация	Двигательная активность или открывание глаз, без фиксации взора.
-4	Глубокая седация	Нет реакции на оклик, но сохранена двигательная активность или открывание глаз на проприоцептивные или ноцицептивные раздражители.
-5	Отсутствие пробуждения	Нет реакции на оклик или проприоцептивные или ноцицептивные раздражители.

Приложение 5 - Алгоритм обследования пациентов с ОКС.



Приложение 6 - Алгоритм обследования ментального статуса пациентов при ОКС.

