

УДК 615.038
DOI: 10.26435/UC.V0I1(30).287

**А.Н. Колесников¹, Л.И. Ахильгова², В.Д. Слепушкин³,
Е.А. Кучеренко¹, Е.И. Гридасова¹, Л.Г. Кварацхелия¹**

¹ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», Донецк

²ГБУ Ингушская республиканская клиническая больница имени А.О. Ахушкова, Назрань, Россия

³ФГБОУВО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» МЗ РФ, Владикавказ, Россия

«СПОКОЙНЫЙ, СОЗНАТЕЛЬНЫЙ И СОТРУДНИЧАЮЩИЙ» ПАЦИЕНТ В РЕАНИМАЦИИ КАК СТРАТЕГИЯ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ РЕГУЛЯЦИИ ЦИРКАДНОГО РИТМА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Контроль боли, возбуждения и предупреждение развития делирия – это ключевые моменты в лечении пациента в отделении реанимации [1]. На фоне адекватной анальгезии, седативные препараты, обычно вводимые путем непрерывной внутривенной инфузии, обеспечивают комфорт и позволяют проводить процедуры, являясь бесценным средством во время пребывания в реанимации. Однако они имеют ряд побочных эффектов [2]. Альтернативным мнением является то, что любая седативная терапия в реаниматологии воспринимается как «необходимое зло», а профиль побочных эффектов выходит за пределы нашего нынешнего уровня осведомленности [3]. В последнее время, например, выявлено, что введение седативных средств у тяжелобольных пациентов ухудшает качество сна и само по себе ведет к развитию делирия, что связывают с нарушениями циркадного ритма [4, 5]. Делирий относится к наиболее часто встречающимся осложнениям у пациентов ОРИТ [6], и, как известно, связан с ухудшением исходов интенсивной терапии [7,8], более высокой смертностью [9], более длительным пребыванием на ИВЛ [10] и длительным временем пребывания в ОРИТ и стационаре [11].

Бензодиазепины являются «величайшими преступниками» для этой группы нарушений [12]. Такой вывод связан с тем, что бензодиазепины вызывают фазовый сдвиг «циркадных часов», в зависимости от времени суток, в которое их вводят [13], и, таким образом, эффект нарушения циркадного ритма может быть сведен к минимуму, например, путем введения препарата в «правильное время» дня по отношению к циркадной фазе пациента.

По данным Dessar AM и соавт., 2015, выявлено, что развитие делирия у пациентов в реанимации связано со снижением пи-

ковой амплитуды метаболита мелатонина (6-сульфатоксимелатонин) в моче [14]. Циркадные нарушения и нарушения сна нередко предшествуют делирию, что свидетельствует о возможной причинно-следственной связи [15]. Наиболее часто десинхронизация ритмической секреции мелатонина выявляется у пациентов на ИВЛ, при проведении плановой седации [16]. Гормон мелатонин, по-видимому, имеет значение, как для внешней, так и для внутренней синхронизации. Его секреция из шишковидной железы ингибируется ярким светом, следовательно, уровни циркулирующего мелатонина являются очень низкими в течение дня [17]. Ранее считалось, что мелатонин регулирует цикл сна и бодрствования, но его секреция увеличивается при снижении освещения, поэтому, более точно, мелатонин может считаться «гормоном темноты».

По данным Walker CK и Gales MA, 2017 [18] – одна из самых известных функций мелатонина – это предотвращение делирия у пациентов в критическом состоянии [19]. Учитывая, что последние рандомизированные контролируемые клинические исследования показали, что мелатонин может предотвратить делирий [20–22], профилактическое применение агонистов мелатонина может сократить продолжительность пребывания в реанимации и улучшить исходы у тяжелобольных пациентов.

Международные рекомендации 2013 и 2015 гг. [23, 24] предлагают использовать максимально возможные низкие, но эффективные дозировки препаратов для седации в ОИТ [25, 26] и постоянного поддержания поверхностно-

го уровня седации [27, 28]. Предложено несколько стратегий, чтобы избежать более глубокого, чем необходимо уровня седации [29], стремясь к целям ведения пациентов в ОРИТ, постулируемых Vincent JL, 2005-2016 гг.: «Спокойный, Сознательный и Сотрудничающий» [30-32].

Однако большая часть персонала реанимационных отделений по-прежнему склонны считать это невозможным [33] из-за опасности самостоятельного удаления инвазивных устройств [34], боязни увеличения стресса/дискомфорта у пациентов, и увеличения рабочей нагрузки на медицинский персонал. Несмотря на широкое использование проверенных оценочных систем для оценки седации (например, RASS) [35], значительная доля пациентов в ОРИТ, находится под действием «глубокой» седации [36].

При непрерывной внутривенной инфузии можно прогнозировать продолжительность действия препарата с помощью фармакокинетических расчетов. Этот подход, безопасен для пациентов с коротким пребыванием в ОИТ, и может быть бесполезен или опасен у пациентов на ИВЛ более 3 дней, в связи с кумуляцией эффекта и чрезмерной седацией [37].

Ежедневное пробуждение для оценки, например, неврологических дефицитов, функции внешнего дыхания и т.д., также может приводить к нефизиологическим неврологическим колебаниям, что становится причиной делирия [38], с формированием послеоперационных когнитивных расстройств (ПОКР) [39].

В отделении реанимации анальгетики [40] и седативные препараты [41] редко вводят энтерально из-за медленного наступления эффекта и непредсказуемой фармакокинетики, даже тогда, когда кишечное всасывание адекватно [42].

Мелатонин, также известный как N-ацетил-5-метокситриптамиин, является мощным эндогенным антиоксидантом. Действует как прямой безкислородный радикал и косвенный антиоксидант, таким образом, уменьшая вредное влияние и токсичность окислительного стресса [43-46]. Мелатонин в виде фармакологического агента, обладающего антиоксидантным, противовоспалительным, анальгезирующим и иммуномодулирующим свойствами, как правило, применяется с целью физиологической индукции сна [47, 48]. В последнее время все больше доказательств того, что мелатонин может быть использован даже у педиатрических пациентов с респираторным дистресс-синдромом, бронхолегочной дисплазией и эпилепсией, окислительным стрессом при сепсисе и асфиксии [49-53]. Мелатонин, также известен как нейропротектор, применяемый при нейродегенеративных нарушениях в неонатальном периоде [52, 53].

С точки зрения профилактики и лечения ПОКР, интересно исследование Yon J и соавт., 2006, о том, что мелатонин снижает тяжесть и выраженность анестезия-индуцированной апоптотической нейродегенерации [54]. Мелатонин уменьшает поражение мозга, индуцированное системным воздействием липополисахарида [55]. Другие исследования также доказали благотворное влияние мелатонина на рост плода в ответ на любые ишемически-реперфузионные нарушения в плаценте во время беременности [56, 57], а также предотвращение нарушений в закладке «нейрональной трубки» у матерей с сахарным диабетом [58]. С учетом различных плеiotропных нейропротективных свойств мелатонина, а именно: антиапоптотического, противовоспалительного, мощного антиоксиданта, предположено, что лечение мелатонином предотвращает активацию астроглиоза и воспалительных медиаторов, таких как ФНО- α и ЦОГ-2 [59, 60]. Мелатонин играет важную роль в митохондриальном гомеостазе и подавляет апоптоз и нейродегенерацию [61].

С точки зрения обсуждаемой проблемы, мелатонин считается препаратом выбора для выравнивания фаз циркадного ритма с центральной регуляцией [62]. В организме человека мелатонин вырабатывается шишковидной железой (эпифизом), начиная с 21:00 до 23:00 ч, достигая максимума между 01:00 и 03:00 ч, достигая своего минимума между 07:00 и 09:00 ч (практически зеркальное отражение выделения кортизола). Принимаемый энтерально, мелатонин улучшает качество сна [63]. Существует также ряд доказательств эффективности мелатонина в регуляции биоритмов [64].

В последнее время был проведен ряд рандомизированных контролируемых исследований, изучавших мелатонин и рецепторы мелатонина у пациентов в критическом состоянии [65], в которых продемонстрированы успехи в улучшении качества сна и уменьшение симптомов делирия у пациентов в критическом состоянии [66-69].

Основным вопросом, удерживающим от повсеместного внедрения мелатонина, в качестве базового средства седации является то, что чем дольше время начала действия через гастроэнтеральный путь введения, тем более трудным является контроль уровня седации. Однако, в то же время, этот путь введения обеспечивает более стабильный уровень сознания с меньшими неврологическими колебаниями и меньшим количеством побочных кардиореспираторных эффектов. Одним из немаловажных моментов является то, что энтеральные препараты стоят гораздо меньше, чем внутривенные [70], с меньшей

вероятностью достижения уровня «глубокой седации», не теряя в эффективности [71].

В исследовании, проведенном Mistraretti и соавт., 2019 [72] было доказано, что гастроэнтеральный протокол введения седативных препаратов может позволять достичь и поддерживать поверхностную и одновременно эффективную седацию, по сравнению с более распространенной внутривенной непрерывной инфузией. Основным результатом стало достижение целевого уровня седации у пациентов в ОРИТ, нуждающихся в постоянной седации более 72 ч. Протокол энтерального ведения седации у пациентов в критическом состоянии не был связан с каким-либо улучшением скорости достижения желаемого уровня седации. Некоторые преимущества, такие как поверхностная седация или более низкие затраты, могут отражать культурное изменение в отношении к процедуре седации в целом. Использование этого пути для «мягкого успокоения пациента» оказалось возможным и безопасным: когда есть нацеленность на сознание у пациента в критическом состоянии, этот необычный подход – основан на препаратах с более слабым и длительным эффектом – и имеет некоторые преимущества. В работе Nishikimi и соавт., 2018 [73], было показано, что назначение мелатонина 8 мг/сут, в 20.00 каждый день перорально или через назогастральный зонд в течение первых 48 часов го-

спитализации, приводит к тенденции по сокращению длительности пребывания в ОРИТ, а также статистически значимому снижению частоты и продолжительности делирия.

Таким образом, в целом, можно констатировать, что роль мелатонина в регуляции различных функций организма довольно хорошо изучена за последние 50 лет. Но значение мелатонина в качестве компонента структуры сна и одновременного взаимодействия с гипнотиками при проведении седативной терапии у больных, находящихся в критическом состоянии, изучено не полностью, хотя такая связь, исходя из проведенного обзора, существует. Возможное противопоставление мелатонина и, например, гипнотиков, на наш взгляд в ОРИТ, пока несвоевременно. В то время как коррекция дозы применяемых препаратов в соответствии с циркадными ритмами, комбинирование с препаратами мелатонина, для снижения общей дозировки, является актуальным и неизученным. В этом плане также не изучена роль серотонина, который является антагонистом мелатонина в отношении его снотворного эффекта (В.Д. Слепушкин, В.Г. Пашинский, 1982), что, по-видимому, также может влиять на качественный состав проводимой седативной терапии у больных, находящихся в критическом состоянии [74-76]. Однако, систематизированных данных по данному вопросу мы не обнаружили.

А.Н. Колесников¹, Л.И. Ахильгова², В.Д. Слепушкин³, Е.А. Кучеренко¹, Е.И. Гридасова¹, Л.Г. Кварацхелия¹

¹ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», Донецк

²ГБУ Ингушская республиканская клиническая больница имени А.О. Ахушкова, Назрань, Россия

³ФГБОУВО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» МЗ РФ, Владикавказ, Россия

«СПОКОЙНЫЙ, СОЗНАТЕЛЬНЫЙ И СОТРУДНИЧАЮЩИЙ» ПАЦИЕНТ В РЕАНИМАЦИИ КАК СТРАТЕГИЯ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ РЕГУЛЯЦИИ ЦИРКАДНОГО РИТМА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

В статье освещены современные взгляды на роль мелатонина в регуляции циркадных циклов человека, а также указаны его основные метаболические эффекты – антиоксидантный, противовоспалительный, анальгезирующий, иммуномодулирующий, которые могут использоваться в лечении взрослых и детей с различной патологией.

Приведены сведения о возможной причинно-следственной связи десинхронизации секреции мелатонина и развития делирия и послеоперационных

когнитивных расстройств у пациентов в критическом состоянии. Рассмотрена проблема глубокой седации больных в отделениях интенсивной терапии, предложены пути достижения уровня «минимально глубокой» эффективной седации больных с использованием парентерального и энтерального введения препаратов.

Ключевые слова: мелатонин, реаниматология, седация.

A.N. Kolesnikov¹, L.I. Akhilogova², V.D. Slepushkin³, E.I. Gridasova¹, E.A. Kucherenko¹, L.G. Kvaratskhelia¹

¹SEI HPE «M. Gorky Donetsk National Medical University», Donetsk

²SBI A.O. Akhushkov Ingush Republican Clinical Hospital, Nazran, Russia

³FSFEIHE North Ossetian State Medical Academy, Vladikavkaz, Russia

«CALM, CONSCIOUS AND COOPERATIVE» PATIENT IN INTENSE CARE AS THE STRATEGY OF PHARMACOLOGICAL REGULATION OF THE CIRCADIAN RHYTHM (REVIEW OF LITERATURE)

The article highlights the current views on the role of melatonin in the regulation of human circadian cycles, as well as its main metabolic effects – antioxidant, anti-inflammatory, analgesic, immunomodulatory, which can be used in the treatment of adults and children with various pathologies.

Data on possible causal relationship between desynchronization of melatonin secretion and development

of delirium and postoperative cognitive disorders in patients in critical condition are presented. The problem of deep sedation of patients in intensive care units is considered, the ways of achieving the level of “minimal deep” effective sedation of patients using parenteral and enteral introduction of drugs are proposed.

Key words: melatonin, resuscitation, sedation.

ЛИТЕРАТУРА

1. Barr J., Fraser G.L., Puntillo K., Ely E.W., Gelinas C., Dasta J.F., Davidson J.E., Devlin J.W., Kress J.P., Joffe A.M. [et al.] Clinical practice guidelines for the management of pain, agitation, and delirium in adult patients in the intensive care unit. *Crit Care Med.* 2013; 41 (1): 263-306.
2. Nseir S., Makris D., Mathieu D., Durocher A., Marquette C.H. Intensive care unit-acquired infection as a side effect of sedation. *Crit Care.* 2010; 14 (2): R30. doi: 10.1186/cc8907
3. Reade M.C., Finfer S. Sedation and delirium in the intensive care unit. *N Engl J Med.* 2014; 370: 444-454.
4. Kondili E., Alexopoulou C., Xirouchaki N., Georgopoulos D. Effects of propofol on sleep quality in mechanically ventilated critically ill patients: a physiological study. *Intensive Care Med.* 2012; 38: 1640-1646.
5. Pandharipande P., Ely E.W. Sedative and analgesic medications: risk factors for delirium and sleep disturbances in the critically ill. *Crit Care Clin.* 2006; 22 (2): 313-327.
6. Inouye S.K. Delirium in older persons. *N Engl J Med* 2006; 354: 1157-1165.
7. Ely E.W., Gautam S., Margolin R. [et al.] The impact of delirium in the intensive care unit on hospital length of stay. *Intensive Care Med.* 2001; 27 (12): 1892-1900.
8. Barr J., Fraser G.L., Puntillo K. [et al.] 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. *Crit Care Med.* 2013; 41: 263-306.
9. Shehabi Y., Riker R.R., Bokesch P.M. [et al.] SEDCOM (Safety and Efficacy of Dexmedetomidine Compared With Midazolam) Study Group: Delirium duration and mortality in lightly sedated, mechanically ventilated intensive care patients. *Crit Care Med.* 2010; 38: 2311-2318.
10. Pisani M.A., Kong S.Y., Kasl S.V. [et al.] Days of delirium are associated with 1-year mortality in an older intensive care unit population. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009; 180: 1092-1097.
11. Milbrandt E.B., Deppen S., Harrison P.L. [et al.] Costs associated with delirium in mechanically ventilated patients. *Crit Care Med.* 2004; 32: 955-962.
12. Pandharipande P., Shintani A., Peterson J. [et al.] Lorazepam is an independent risk factor for transitioning to delirium in intensive care unit patients. *Anesthesiology.* 2006; 104: 21-26.
13. Benedetti F., Pontiggia A., Bernasconi A., Colombo C., Florita M., Smeraldi E. Lormetazepam in depressive insomnia: new evidence of phase-response effects of benzodiazepines. *Int Clin Psychopharmacol.* 2004; 19: 311-317.
14. Dessap A.M., Roche-Campo F., Launay J.M. [et al.] Delirium and circadian rhythm of melatonin during weaning from mechanical ventilation: an ancillary study of a wean-

REFERENCES

1. Barr J., Fraser G.L., Puntillo K., Ely E.W., Gelinas C., Dasta J.F., Davidson J.E., Devlin J.W., Kress J.P., Joffe A.M. [et al.] Clinical practice guidelines for the management of pain, agitation, and delirium in adult patients in the intensive care unit. *Crit Care Med.* 2013; 41 (1): 263-306.
2. Nseir S., Makris D., Mathieu D., Durocher A., Marquette C.H. Intensive care unit-acquired infection as a side effect of sedation. *Crit Care.* 2010; 14 (2): R30. doi: 10.1186/cc8907
3. Reade M.C., Finfer S. Sedation and delirium in the intensive care unit. *N Engl J Med.* 2014; 370: 444-454.
4. Kondili E., Alexopoulou C., Xirouchaki N., Georgopoulos D. Effects of propofol on sleep quality in mechanically ventilated critically ill patients: a physiological study. *Intensive Care Med.* 2012; 38: 1640-1646.
5. Pandharipande P., Ely E.W. Sedative and analgesic medications: risk factors for delirium and sleep disturbances in the critically ill. *Crit Care Clin.* 2006; 22 (2): 313-327.
6. Inouye S.K. Delirium in older persons. *N Engl J Med* 2006; 354: 1157-1165.
7. Ely E.W., Gautam S., Margolin R. [et al.] The impact of delirium in the intensive care unit on hospital length of stay. *Intensive Care Med.* 2001; 27 (12): 1892-1900.
8. Barr J., Fraser G.L., Puntillo K. [et al.] 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. *Crit Care Med.* 2013; 41: 263-306.
9. Shehabi Y., Riker R.R., Bokesch P.M. [et al.] SEDCOM (Safety and Efficacy of Dexmedetomidine Compared With Midazolam) Study Group: Delirium duration and mortality in lightly sedated, mechanically ventilated intensive care patients. *Crit Care Med.* 2010; 38: 2311-2318.
10. Pisani M.A., Kong S.Y., Kasl S.V. [et al.] Days of delirium are associated with 1-year mortality in an older intensive care unit population. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009; 180: 1092-1097.
11. Milbrandt E.B., Deppen S., Harrison P.L. [et al.] Costs associated with delirium in mechanically ventilated patients. *Crit Care Med.* 2004; 32: 955-962.
12. Pandharipande P., Shintani A., Peterson J. [et al.] Lorazepam is an independent risk factor for transitioning to delirium in intensive care unit patients. *Anesthesiology.* 2006; 104: 21-26.
13. Benedetti F., Pontiggia A., Bernasconi A., Colombo C., Florita M., Smeraldi E. Lormetazepam in depressive insomnia: new evidence of phase-response effects of benzodiazepines. *Int Clin Psychopharmacol.* 2004; 19: 311-317.
14. Dessap A.M., Roche-Campo F., Launay J.M. [et al.] Delirium and circadian rhythm of melatonin during weaning from mechanical ventilation: an ancillary study of a wean-

- ing trial. *Chest*. 2015; 148: 1231-1241.
15. Eckle T. Delirium—a dysfunctional circadian rhythm. *Int J Anesth Res*. 2016; 4: 1-3.
 16. Olofsson K., Alling C., Lundberg D., Malmros C. Abolished circadian rhythm of melatonin secretion in sedated and artificially ventilated intensive care patients. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2004; 48: 679-684.
 17. Arendt J. Melatonin and the pineal gland: influence on mammalian seasonal and circadian physiology. *Rev Reprod*. 1998; 3: 13-22.
 18. Walker C.K., Gales M.A. Melatonin receptor agonists for delirium prevention. *Ann Pharmacother*. 2017; 51: 72-78.
 19. Tsuda A., Nishimura K., Naganawa E. [et al.] Ramelteon for the treatment of delirium in elderly patients: A consecutive case series study. *Int J Psychiatry Med*. 2014; 47: 97-104.
 20. Sultan S.S. Assessment of role of perioperative melatonin in prevention and treatment of postoperative delirium after hip arthroplasty under spinal anesthesia in the elderly. *Saudi J Anaesth*. 2010; 4: 169-173.
 21. Hatta K., Kishi Y., Wada K. [et al.] DELIRIA-J Group: Preventive effects of ramelteon on delirium: A randomized placebo-controlled trial. *JAMA Psychiatry*. 2014; 71: 397-403.
 22. Al-Aama T., Brymer C., Gutmanis I. [et al.] Melatonin decreases delirium in elderly patients: A randomized, placebo-controlled trial. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2011; 26: 687-694.
 23. Baron R., Binder A., Biniek R., Braune S., Buerkle H., Dall P., Demirakca S., Eckardt R., Eggers V., Eichler I. [et al.] Evidence and consensus based guideline for the management of delirium, analgesia, and sedation in intensive care medicine. Revision 2015 (DAS-Guideline 2015) – short version. *Ger Med Sci*. 2015; 13: Doc19. doi: 10.3205/000223
 24. Celis-Rodriguez E., Birchenall C., de la Cal M.A., Castorena Arellano G., Hernandez A., Ceraso D., Diaz Cortes J.C., Duenas Castell C., Jimenez E.J., Meza J.C. [et al.] Clinical practice guidelines for evidence-based management of sedoanalgesia in critically ill adult patients. *Med Int*. 2013; 37 (8): 519-593.
 25. Shehabi Y., Bellomo R., Reade M.C., Bailey M., Bass F., Howe B., McArthur C., Seppelt I.M., Webb S., Weisbrodt L. Early intensive care sedation predicts long-term mortality in ventilated critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012; 186 (8): 724-731.
 26. Balzer F., Weiss B., Kumpf O., Treskatsch S., Spies C., Wernecke K.D., Krannich A., Kastrup M. Early deep sedation is associated with decreased in-hospital and two-year follow-up survival. *Crit Care*. 2015; 19: 197. DOI: 10.1186/s13054-015-0929-2
 27. Shah F.A., Girard T.D., Yende S. Limiting sedation for patients with acute respiratory distress syndrome – time to wake up. *Curr Opin Crit Care*. 2017; 23 (1): 45-51.
 28. Oddo M., Crippa I.A., Mehta S., Menon D., Payen J.F., Taccone F.S., Citerio G. Optimizing sedation in patients with acute brain injury. *Crit Care*. 2016; 20 (1): 128. doi:10.1186/s13054-016-1294-5
 29. Martin J., Franck M., Fischer M., Spies C. Sedation and analgesia in German intensive care units: how is it done in reality? Results of a patient-based survey of analgesia and sedation. *Intensive Care Med*. 2006; 32 (8): 1137-1142.
 30. Vincent J.L. Give your patient a fast hug (at least) once a day. *Crit Care Med*. 2005; 33 (6): 1225-1229.
 31. Cigada M., Corbella D., Mistraretti G., Forster C.R., Tomasino C., Morabito A., Iapichino G. Conscious sedation in the critically ill ventilated patient. *J Crit Care*. 2008; 23 (3): 349-353.
 32. Vincent J.L., Shehabi Y., Walsh T.S., Pandharipande P.P., Ball J.A., Spronk P., Longrois D., Strom T., Conti G., Funk G.C. [et al.] Comfort and patient-centred care without excessive sedation: the eCASH concept. *Intensive Care Med*. 2016; 42 (6): 962-971.
 33. Walsh T.S., Kydonaki K., Antonelli J., Stephen J., Lee R.J., Everingham K., Hanley J., Phillips E.C., Uutela K., Pelto-la P. [et al.] Staff education, regular sedation and analgesia quality feedback, and a sedation monitoring technology ing trial. *Chest*. 2015; 148: 1231-1241.
 15. Eckle T. Delirium—a dysfunctional circadian rhythm. *Int J Anesth Res*. 2016; 4: 1-3.
 16. Olofsson K., Alling C., Lundberg D., Malmros C. Abolished circadian rhythm of melatonin secretion in sedated and artificially ventilated intensive care patients. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2004; 48: 679-684.
 17. Arendt J. Melatonin and the pineal gland: influence on mammalian seasonal and circadian physiology. *Rev Reprod*. 1998; 3: 13-22.
 18. Walker C.K., Gales M.A. Melatonin receptor agonists for delirium prevention. *Ann Pharmacother*. 2017; 51: 72-78.
 19. Tsuda A., Nishimura K., Naganawa E. [et al.] Ramelteon for the treatment of delirium in elderly patients: A consecutive case series study. *Int J Psychiatry Med*. 2014; 47: 97-104.
 20. Sultan S.S. Assessment of role of perioperative melatonin in prevention and treatment of postoperative delirium after hip arthroplasty under spinal anesthesia in the elderly. *Saudi J Anaesth*. 2010; 4: 169-173.
 21. Hatta K., Kishi Y., Wada K. [et al.] DELIRIA-J Group: Preventive effects of ramelteon on delirium: A randomized placebo-controlled trial. *JAMA Psychiatry*. 2014; 71: 397-403.
 22. Al-Aama T., Brymer C., Gutmanis I. [et al.] Melatonin decreases delirium in elderly patients: A randomized, placebo-controlled trial. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2011; 26: 687-694.
 23. Baron R., Binder A., Biniek R., Braune S., Buerkle H., Dall P., Demirakca S., Eckardt R., Eggers V., Eichler I. [et al.] Evidence and consensus based guideline for the management of delirium, analgesia, and sedation in intensive care medicine. Revision 2015 (DAS-Guideline 2015) – short version. *Ger Med Sci*. 2015; 13: Doc19. doi: 10.3205/000223
 24. Celis-Rodriguez E., Birchenall C., de la Cal M.A., Castorena Arellano G., Hernandez A., Ceraso D., Diaz Cortes J.C., Duenas Castell C., Jimenez E.J., Meza J.C. [et al.] Clinical practice guidelines for evidence-based management of sedoanalgesia in critically ill adult patients. *Med Int*. 2013; 37 (8): 519-593.
 25. Shehabi Y., Bellomo R., Reade M.C., Bailey M., Bass F., Howe B., McArthur C., Seppelt I.M., Webb S., Weisbrodt L. Early intensive care sedation predicts long-term mortality in ventilated critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012; 186 (8): 724-731.
 26. Balzer F., Weiss B., Kumpf O., Treskatsch S., Spies C., Wernecke K.D., Krannich A., Kastrup M. Early deep sedation is associated with decreased in-hospital and two-year follow-up survival. *Crit Care*. 2015; 19: 197. DOI: 10.1186/s13054-015-0929-2
 27. Shah F.A., Girard T.D., Yende S. Limiting sedation for patients with acute respiratory distress syndrome – time to wake up. *Curr Opin Crit Care*. 2017; 23 (1): 45-51.
 28. Oddo M., Crippa I.A., Mehta S., Menon D., Payen J.F., Taccone F.S., Citerio G. Optimizing sedation in patients with acute brain injury. *Crit Care*. 2016; 20 (1): 128. doi:10.1186/s13054-016-1294-5
 29. Martin J., Franck M., Fischer M., Spies C. Sedation and analgesia in German intensive care units: how is it done in reality? Results of a patient-based survey of analgesia and sedation. *Intensive Care Med*. 2006; 32 (8): 1137-1142.
 30. Vincent J.L. Give your patient a fast hug (at least) once a day. *Crit Care Med*. 2005; 33 (6): 1225-1229.
 31. Cigada M., Corbella D., Mistraretti G., Forster C.R., Tomasino C., Morabito A., Iapichino G. Conscious sedation in the critically ill ventilated patient. *J Crit Care*. 2008; 23 (3): 349-353.
 32. Vincent J.L., Shehabi Y., Walsh T.S., Pandharipande P.P., Ball J.A., Spronk P., Longrois D., Strom T., Conti G., Funk G.C. [et al.] Comfort and patient-centred care without excessive sedation: the eCASH concept. *Intensive Care Med*. 2016; 42 (6): 962-971.
 33. Walsh T.S., Kydonaki K., Antonelli J., Stephen J., Lee R.J., Everingham K., Hanley J., Phillips E.C., Uutela K., Pelto-la P. [et al.] Staff education, regular sedation and analgesia quality feedback, and a sedation monitoring technology

- for improving sedation and analgesia quality for critically ill, mechanically ventilated patients: a cluster randomised trial. *Lancet Respir Med.* 2016; 4 (10): 807-817.
34. Girard T.D., Kress J.P., Fuchs B.D., Thomason J.W., Schweickert W.D., Pun B.T., Taichman D.B., Dunn J.G., Pohlman A.S., Kinniry P.A. [et al.] Efficacy and safety of a paired sedation and ventilator weaning protocol for mechanically ventilated patients in intensive care (Awakening and Breathing Controlled trial): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2008; 371 (9607): 126-134.
 35. Sessler C.N., Gosnell M.S., Grap M.J., Brophy G.M., O'Neal P.V., Keane K.A., Tesoro E.P., Elswick R.K. The Richmond Agitation-Sedation Scale: validity and reliability in adult intensive care unit patients. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002; 166 (10): 1338-1344.
 36. Tanaka L.M., Azevedo L.C., Park M., Schettino G., Nassar A.P., Rea-Neto A., Tannous L., de Souza-Dantas V.C., Torelly A., Lisboa T. [et al.] Early sedation and clinical outcomes of mechanically ventilated patients: a prospective multicenter cohort study. *Crit Care.* 2014; 18 (4): R156. doi:10.1186/cc13995
 37. Devlin J.W. The pharmacology of oversedation in mechanically ventilated adults. *Curr Opin Crit Care.* 2008; 14 (4): 403-407.
 38. Svenningsen H., Egerod I., Videbech P., Christensen D., Frydenberg M., Tonnesen E.K. Fluctuations in sedation levels may contribute to delirium in ICU patients. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2013; 57 (3): 288-293.
 39. Porhomayon J., El-Solh A.A., Adlparvar G., Jaoude P., Nader N.D. Impact of sedation on cognitive function in mechanically ventilated patients. *Lung.* 2016; 194 (1): 43-52.
 40. Wanzueta R., Poli-de-Figueiredo L.F., Pfuetszenreiter F., Cavalcanti A.B., Westphal G.A. Replacement of fentanyl infusion by enteral methadone decreases the weaning time from mechanical ventilation: a randomized controlled trial. *Crit Care.* 2012; 16 (2): R49. doi:10.1186/cc11250
 41. Umbrello M., Mistraretti G., Corbella D., Cigada M., Salini S., Morabito A., Iapichino G. Bias reduction in repeated-measures observational studies by the use of propensity score: the case of enteral sedation for critically ill patients. *J Crit Care.* 2012; 27 (6): 662-672.
 42. Mistraretti G., Sabbatini G., Taverna M., Figini M.A., Umbrello M., Magni P., Ruscica M., Dozio E., Esposti R., DeMartini G. [et al.] Pharmacokinetics of orally administered melatonin in critically ill patients. *J Pineal Res.* 2010; 48 (2): 142-147.
 43. Rodriguez C., Mayo J.C., Sainz R.M., Antolin I., Herrera F., Martin V., Reiter R.J. Regulation of antioxidant enzymes: a significant role for melatonin. *J Pineal Res.* 2004; 36: 1-9.
 44. Galano A., Tan D.X., Reiter R.J. On the free radical scavenging activities of melatonin's metabolites. *AFMK and AMK J Pineal Res.* 2013; 54: 245-257.
 45. Zhang H.M., Zhang Y. Melatonin: a well-documented antioxidant with conditional pro-oxidant actions. *J Pineal Res.* 2014; 57: 131-146.
 46. Reiter R.J., Mayo J.C., Tan D.X., Sainz R.M., Alatorre-Jimenez M., Qin L. Melatonin as an antioxidant: under promises but over delivers. *J Pineal Res.* 2016; 61: 253-278.
 47. Mistraretti G., Umbrello M., Sabbatini G., Miori S., Taverna M., Cerri B., Mantovani E.S., Formenti P., Spanu P., D'Agostino A. [et al.] Melatonin reduces the need for sedation in ICU patients: a randomized controlled trial. *Minerva Anesthesiol.* 2015; 81 (12): 1298-1310.
 48. Bourne R.S., Mills G.H. Melatonin: possible implications for the postoperative and critically ill patient. *Intensive Care Med.* 2006; 32 (3): 371-9. 2012; 108 (4): 572-580.
 49. Gitto E., Romeo C., Reiter R.J. Melatonin reduces oxidative stress in surgical neonates. *J Pediatr Surg.* 2004; 39: 184-189.
 50. Chen Y., Xu DX, Wang J.P. Melatonin protects against lipopolysaccharide-induced intrauterine fetal death and growth retardation in mice. *J Pineal Res.* 2006; 40: 40-47.
 51. Gitto E., Pellegrino S., Gitto P., Barberi I., Reiter R.J. Oxidative stress of the newborn in the pre- and postnatal period and the clinical utility of melatonin. *J Pineal Res.* 2016; 4 (10): 807-817.
 34. Girard T.D., Kress J.P., Fuchs B.D., Thomason J.W., Schweickert W.D., Pun B.T., Taichman D.B., Dunn J.G., Pohlman A.S., Kinniry P.A. [et al.] Efficacy and safety of a paired sedation and ventilator weaning protocol for mechanically ventilated patients in intensive care (Awakening and Breathing Controlled trial): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2008; 371 (9607): 126-134.
 35. Sessler C.N., Gosnell M.S., Grap M.J., Brophy G.M., O'Neal P.V., Keane K.A., Tesoro E.P., Elswick R.K. The Richmond Agitation-Sedation Scale: validity and reliability in adult intensive care unit patients. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002; 166 (10): 1338-1344.
 36. Tanaka L.M., Azevedo L.C., Park M., Schettino G., Nassar A.P., Rea-Neto A., Tannous L., de Souza-Dantas V.C., Torelly A., Lisboa T. [et al.] Early sedation and clinical outcomes of mechanically ventilated patients: a prospective multicenter cohort study. *Crit Care.* 2014; 18 (4): R156. doi:10.1186/cc13995
 37. Devlin J.W. The pharmacology of oversedation in mechanically ventilated adults. *Curr Opin Crit Care.* 2008; 14 (4): 403-407.
 38. Svenningsen H., Egerod I., Videbech P., Christensen D., Frydenberg M., Tonnesen E.K. Fluctuations in sedation levels may contribute to delirium in ICU patients. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2013; 57 (3): 288-293.
 39. Porhomayon J., El-Solh A.A., Adlparvar G., Jaoude P., Nader N.D. Impact of sedation on cognitive function in mechanically ventilated patients. *Lung.* 2016; 194 (1): 43-52.
 40. Wanzueta R., Poli-de-Figueiredo L.F., Pfuetszenreiter F., Cavalcanti A.B., Westphal G.A. Replacement of fentanyl infusion by enteral methadone decreases the weaning time from mechanical ventilation: a randomized controlled trial. *Crit Care.* 2012; 16 (2): R49. doi:10.1186/cc11250
 41. Umbrello M., Mistraretti G., Corbella D., Cigada M., Salini S., Morabito A., Iapichino G. Bias reduction in repeated-measures observational studies by the use of propensity score: the case of enteral sedation for critically ill patients. *J Crit Care.* 2012; 27 (6): 662-672.
 42. Mistraretti G., Sabbatini G., Taverna M., Figini M.A., Umbrello M., Magni P., Ruscica M., Dozio E., Esposti R., DeMartini G. [et al.] Pharmacokinetics of orally administered melatonin in critically ill patients. *J Pineal Res.* 2010; 48 (2): 142-147.
 43. Rodriguez C., Mayo J.C., Sainz R.M., Antolin I., Herrera F., Martin V., Reiter R.J. Regulation of antioxidant enzymes: a significant role for melatonin. *J Pineal Res.* 2004; 36: 1-9.
 44. Galano A., Tan D.X., Reiter R.J. On the free radical scavenging activities of melatonin's metabolites. *AFMK and AMK J Pineal Res.* 2013; 54: 245-257.
 45. Zhang H.M., Zhang Y. Melatonin: a well-documented antioxidant with conditional pro-oxidant actions. *J Pineal Res.* 2014; 57: 131-146.
 46. Reiter R.J., Mayo J.C., Tan D.X., Sainz R.M., Alatorre-Jimenez M., Qin L. Melatonin as an antioxidant: under promises but over delivers. *J Pineal Res.* 2016; 61: 253-278.
 47. Mistraretti G., Umbrello M., Sabbatini G., Miori S., Taverna M., Cerri B., Mantovani E.S., Formenti P., Spanu P., D'Agostino A. [et al.] Melatonin reduces the need for sedation in ICU patients: a randomized controlled trial. *Minerva Anesthesiol.* 2015; 81 (12): 1298-1310.
 48. Bourne R.S., Mills G.H. Melatonin: possible implications for the postoperative and critically ill patient. *Intensive Care Med.* 2006; 32 (3): 371-9. 2012; 108 (4): 572-580.
 49. Gitto E., Romeo C., Reiter R.J. Melatonin reduces oxidative stress in surgical neonates. *J Pediatr Surg.* 2004; 39: 184-189.
 50. Chen Y., Xu DX, Wang J.P. Melatonin protects against lipopolysaccharide-induced intrauterine fetal death and growth retardation in mice. *J Pineal Res.* 2006; 40: 40-47.
 51. Gitto E., Pellegrino S., Gitto P., Barberi I., Reiter R.J. Oxidative stress of the newborn in the pre- and postnatal period and the clinical utility of melatonin. *J Pineal Res.*

- 2009; 46: 128-139.
52. Gitto E., Aversa S., Reiter R.J., Barberi I., Pellegrino S. Update on the use of melatonin in pediatrics. *J Pineal Res.* 2011; 50: 21-28.
 53. Sanchez-barcelo EJ, Mediavilla M.D., Reiter R.J. Clinical uses of melatonin in pediatrics. *Int J Pediatr.* 2011; 892624. doi:10.1155/2011/8982624
 54. Yon J., Carter L., Reiter R.J., Jevtovic-todorovic V. Melatonin reduces the severity of anesthesia-induced apoptotic neurodegeneration in the developing rat brain. *Neurobiol Dis.* 2006; 21: 522-530.
 55. Wong C.S., Jow G.M., Kaizaki A., Fan L.W., Tien L.T. Melatonin ameliorates brain injury induced by systemic lipopolysaccharide in neonatal rats. *Neuroscience.* 2014; 267: 147-156.
 56. Nagai R., Watanabe K., Wakatsuki A.H., amada F, Shinohara K., Hayashi Y., Imamura R., Fukaya T. Melatonin preserves fetal growth in rats by protecting against ischemia/reperfusion-induced oxidative/nitrosative mitochondrial damage in the placenta. *J Pineal Res.* 2008; 45: 271-276.
 57. Richter H.G., Hansell J.A., Raut S., Giussani D.A. Melatonin improves placental efficiency and birth weight and increases the placental expression of antioxidant enzymes in under nourished pregnancy. *J Pineal Res.* 2009; 46: 357-364.
 58. Liu S., Guo Y., Yuan Q., Pan Y., Wang L., Liu Q., Wang F., Wang J., Hao A. Melatonin prevents neural tube defects in the offspring of diabetic pregnancy. *J Pineal Res.* 2015; 59: 508-517. doi:10.1111/JPI.12282
 59. Maqbool A., Lattke M., Wirth T., Baumann B. Sustained, neuron-specific IKK/NF-KB activation generates a selective neuroinflammatory response promoting local neurodegeneration with aging. *Mol Neurodegener.* 2013; 8: 40. doi:10.1186/1750-1326-8-40
 60. Brazao V., Santello F.H., Filipin Model V., Azevedo A.P., Toldo M.P., de Moraes F.R., do Prado J.C. Jr. Immunoregulatory actions of melatonin and zinc during chronic *Trypanosoma cruzi* infection. *J Pineal Res.* 2015; 58: 210-218. doi:10.1111/JPI.12207
 61. Xu S, Pi H, Zhang L., Zhang N., Li Y, Zhang H., Tang J., Li H, Feng M., Deng P., Guo P., Tian L., Xie J., He M, Lu Y, Zhong M., Zhang Y., Wang W., Reiter R.J., Yu Z, Zhou Z. Melatonin prevents abnormal mitochondrial dynamics resulting from the neurotoxicity of cadmium by blocking calcium-dependent translocation of Drp1 to the mitochondria. *J Pineal Res.* 2016; 60: 291-302. doi:10.1111/JPI.12310
 62. Gandhi A.V., Mosser E.A., Oikonomou G., Prober D.A. Melatonin is required for the circadian regulation of sleep. *Neuron.* 2015; 85: 1193-1199.
 63. Garfinkel D., Laudon M., Nof D., Zisapel N. Improvement of sleep quality in elderly people by controlled-release melatonin. *Lancet.* 1995; 346: 541-544.
 64. Herxheimer A., Petrie K.J. Melatonin for the prevention and treatment of jet lag. *Cochrane Database Syst Rev.* 2001; (1): CD001520.
 65. Mo Y, Scheer C.E., Abdallah G.T. Emerging role of melatonin and melatonin receptor agonists in sleep and delirium in intensive care unit patients. *J Intensive Care Med.* 2016; 31: 451-455.
 66. Ibrahim M.G., Bellomo R., Hart G.K. [et al.] A double-blind placebo-controlled randomised pilot study of nocturnal melatonin in tracheostomised patients. *Crit Care Resusc.* 2006; 8: 187-191.
 67. Bourne R.S., Mills G.H., Minelli C. Melatonin therapy to improve nocturnal sleep in critically ill patients: encouraging results from a small randomised controlled trial. *Crit Care.* 2008; 12: R52. doi:10.1186/cc6871
 68. Vijayakumar H.N., Ramya K., Duggappa D.R. [et al.] Effect of melatonin on duration of delirium in organophosphorus compound poisoning patients: a double-blind randomised placebo controlled trial. *Indian J Anaesth.* 2016; 60: 814-820.
 69. Bily B., Sabol F., Török P., Artemiou P., Bilecova-Rabajdova M., Kolarcik P. Influence of prophylactic melatonin administration on the incidence of early postoperative de-
- 2009; 46: 128-139.
 52. Gitto E., Aversa S., Reiter R.J., Barberi I., Pellegrino S. Update on the use of melatonin in pediatrics. *J Pineal Res.* 2011; 50: 21-28.
 53. Sanchez-barcelo EJ, Mediavilla M.D., Reiter R.J. Clinical uses of melatonin in pediatrics. *Int J Pediatr.* 2011; 892624. doi:10.1155/2011/8982624
 54. Yon J., Carter L., Reiter R.J., Jevtovic-todorovic V. Melatonin reduces the severity of anesthesia-induced apoptotic neurodegeneration in the developing rat brain. *Neurobiol Dis.* 2006; 21: 522-530.
 55. Wong C.S., Jow G.M., Kaizaki A., Fan L.W., Tien L.T. Melatonin ameliorates brain injury induced by systemic lipopolysaccharide in neonatal rats. *Neuroscience.* 2014; 267: 147-156.
 56. Nagai R., Watanabe K., Wakatsuki A.H., amada F, Shinohara K., Hayashi Y., Imamura R., Fukaya T. Melatonin preserves fetal growth in rats by protecting against ischemia/reperfusion-induced oxidative/nitrosative mitochondrial damage in the placenta. *J Pineal Res.* 2008; 45: 271-276.
 57. Richter H.G., Hansell J.A., Raut S., Giussani D.A. Melatonin improves placental efficiency and birth weight and increases the placental expression of antioxidant enzymes in under nourished pregnancy. *J Pineal Res.* 2009; 46: 357-364.
 58. Liu S., Guo Y., Yuan Q., Pan Y., Wang L., Liu Q., Wang F., Wang J., Hao A. Melatonin prevents neural tube defects in the offspring of diabetic pregnancy. *J Pineal Res.* 2015; 59: 508-517. doi:10.1111/JPI.12282
 59. Maqbool A., Lattke M., Wirth T., Baumann B. Sustained, neuron-specific IKK/NF-KB activation generates a selective neuroinflammatory response promoting local neurodegeneration with aging. *Mol Neurodegener.* 2013; 8: 40. doi:10.1186/1750-1326-8-40
 60. Brazao V., Santello F.H., Filipin Model V., Azevedo A.P., Toldo M.P., de Moraes F.R., do Prado J.C. Jr. Immunoregulatory actions of melatonin and zinc during chronic *Trypanosoma cruzi* infection. *J Pineal Res.* 2015; 58: 210-218. doi:10.1111/JPI.12207
 61. Xu S, Pi H, Zhang L., Zhang N., Li Y, Zhang H., Tang J., Li H, Feng M., Deng P., Guo P., Tian L., Xie J., He M, Lu Y, Zhong M., Zhang Y., Wang W., Reiter R.J., Yu Z, Zhou Z. Melatonin prevents abnormal mitochondrial dynamics resulting from the neurotoxicity of cadmium by blocking calcium-dependent translocation of Drp1 to the mitochondria. *J Pineal Res.* 2016; 60: 291-302. doi:10.1111/JPI.12310
 62. Gandhi A.V., Mosser E.A., Oikonomou G., Prober D.A. Melatonin is required for the circadian regulation of sleep. *Neuron.* 2015; 85: 1193-1199.
 63. Garfinkel D., Laudon M., Nof D., Zisapel N. Improvement of sleep quality in elderly people by controlled-release melatonin. *Lancet.* 1995; 346: 541-544.
 64. Herxheimer A., Petrie K.J. Melatonin for the prevention and treatment of jet lag. *Cochrane Database Syst Rev.* 2001; (1): CD001520.
 65. Mo Y, Scheer C.E., Abdallah G.T. Emerging role of melatonin and melatonin receptor agonists in sleep and delirium in intensive care unit patients. *J Intensive Care Med.* 2016; 31: 451-455.
 66. Ibrahim M.G., Bellomo R., Hart G.K. [et al.] A double-blind placebo-controlled randomised pilot study of nocturnal melatonin in tracheostomised patients. *Crit Care Resusc.* 2006; 8: 187-191.
 67. Bourne R.S., Mills G.H., Minelli C. Melatonin therapy to improve nocturnal sleep in critically ill patients: encouraging results from a small randomised controlled trial. *Crit Care.* 2008; 12: R52. doi:10.1186/cc6871
 68. Vijayakumar H.N., Ramya K., Duggappa D.R. [et al.] Effect of melatonin on duration of delirium in organophosphorus compound poisoning patients: a double-blind randomised placebo controlled trial. *Indian J Anaesth.* 2016; 60: 814-820.
 69. Bily B., Sabol F., Török P., Artemiou P., Bilecova-Rabajdova M., Kolarcik P. Influence of prophylactic melatonin administration on the incidence of early postoperative de-

- lirium in cardiac surgery patients. *Anesteziol Intenzivni Med.* 2015; 26: 319-327.
70. Umbrello M., Mistraretti G., Corbella D., Cigada M., Salini S., Morabito A., Iapichino G. Bias reduction in repeated-measures observational studies by the use of propensity score: the case of enteral sedation for critically ill patients. *J Crit Care.* 2012; 27 (6): 662-672.
71. Cigada M., Corbella D., Mistraretti G., Forster C.R., Tommasino C., Morabito A., Iapichino G. Conscious sedation in the critically ill ventilated patient. *J Crit Care.* 2008; 23 (3): 349-353.
72. Mistraretti G., Umbrello M., Salini S., Cadringer P., Formenti P. [et al.] Enteral versus intravenous approach for the sedation of critically ill patients: a randomized and controlled trial// *Critical Care* (2019) 23: 3. doi:10.1186/s13054-018-2280-x
73. Nishikimi M., Numaguchi A., Takahashi K., Miyagawa Y., Matsui K. [et al.] Effect of Administration of Ramelteon, a Melatonin Receptor Agonist, on the Duration of Stay in the ICU: A Single-Center Randomized Placebo-Controlled Trial. *Crit Care Med.* 2018; 46 (7): 1099-1105.
74. Слепушкин В.Д., Пашинский В.Г. Эпифиз и адаптация организма. Издательство Томского университета. Томск; 1982. 210.
75. Слепушкин В.Д. Нарушение суточного биоритма у больных в отделении реанимации: причины, пути устранения. Материалы 1 Российского съезда по хронобиологии и хрономедицине. Владикавказ; 2008: 91-92.
76. Слепушкин В.Д., Женило В.М., Осканова М.Ю., Женило М.В. Мониторинг церебральных функций в анестезиологии и интенсивной терапии. Владикавказ–Ростов-на-Дону–Назрань, 2014. 202.
- lirium in cardiac surgery patients. *Anesteziol Intenzivni Med.* 2015; 26: 319-327.
70. Umbrello M., Mistraretti G., Corbella D., Cigada M., Salini S., Morabito A., Iapichino G. Bias reduction in repeated-measures observational studies by the use of propensity score: the case of enteral sedation for critically ill patients. *J Crit Care.* 2012; 27 (6): 662-672.
71. Cigada M., Corbella D., Mistraretti G., Forster C.R., Tommasino C., Morabito A., Iapichino G. Conscious sedation in the critically ill ventilated patient. *J Crit Care.* 2008; 23 (3): 349-353.
72. Mistraretti G., Umbrello M., Salini S., Cadringer P., Formenti P. [et al.] Enteral versus intravenous approach for the sedation of critically ill patients: a randomized and controlled trial// *Critical Care* (2019) 23: 3. doi:10.1186/s13054-018-2280-x
73. Nishikimi M., Numaguchi A., Takahashi K., Miyagawa Y., Matsui K. [et al.] Effect of Administration of Ramelteon, a Melatonin Receptor Agonist, on the Duration of Stay in the ICU: A Single-Center Randomized Placebo-Controlled Trial. *Crit Care Med.* 2018; 46 (7): 1099-1105.
74. Slepushkin V.D., Pashinskii V.G. Epifiz i adaptatsiya organizma. [Epiphysis and adaptation of the organism]. Izdatel'stvo Tomskogo universiteta. Tomsk, 1982; 210. (in Russian).
75. Slepushkin V.D. Narushenie sutochnogo bioritma u bol'nykh v otdelenii reanimatsii: prichiny, puti ustraneniya [Violation of a daily biorhythm at patients in intensive care unit: reasons, ways of elimination]. Materialy 1 Rossiiskogo s'ezda po khronobiologii i khronomeditsine. Vladikavkaz; 2008: 91-92 (in Russian).
76. Slepushkin V.D., Zhenilo V.M., Oskanova M.Yu., Zhenilo M.V. Monitoring tserebral'nykh funktsii v anesteziologii i intensivnoi terapii [Monitoring of cerebral functions in anesthesiology and intensive therapy]. Vladikavkaz–Rostov-na-Donu–Nazran', 2014; 202 (in Russian).