

Новые аспекты аналгезии и седации в отделении интенсивной терапии

В рамках 11-го Британо-Украинского симпозиума «Инновационные технологии и методики в анестезиологии и интенсивной терапии», который проходил с 17 по 20 апреля в Киеве, работала отдельная секция, посвященная новым аспектам анестезиологии и интенсивной терапии. Участниками секции были ведущие украинские клиницисты – анестезиологи и intensivists, представившие множество актуальных докладов.



Темой доклада профессора кафедры анестезиологии, интенсивной терапии и медицины неотложных состояний Винницкого национального медицинского университета им. Н.И. Пирогова, доктора медицинских наук Дмитрия Вале-

рьевича Дмитриева была «Оптимизация седативной стратегии в отделении интенсивной терапии», в которой автор коснулся проблемы достижения адекватной анестезии у детей и взрослых. Суть ее состоит в том, что в отличие от взрослых, которые засыпают быстро, у детей могут наблюдаться пробуждения от наркозного сна.

Докладчик напомнил, что основными целями седации являются:

- уменьшение беспокойства;
- вызывание состояния амнезии;
- снижение двигательной активности во время выполнения инвазивных процедур и мониторингирования;
- синхронизация с респиратором.

Каким же требованиям должно отвечать идеальное седативное средство? В числе основных требований были названы следующие:

- обладать пролонгированным действием;
- оказывать минимальную депрессию на сердечно-сосудистую систему;
- обладать минимальной токсичностью;
- обеспечивать возможность быстрого пробуждения;
- не вызывать синдрома отмены.

Согласно данным систематического ревью (Nienke J. Vet et al., 2013), опубликованным в издательстве Европейской ассоциации интенсивной терапии, наиболее часто при анестезии встречается избыточная седация (31,8%), которую следует предупреждать и избегать, поскольку она способствует следующим осложнениям:

- замедляет процесс выздоровления пациента;
- удлиняет продолжительность искусственной вентиляции легких;
- уменьшает вероятность удачной экстубации;
- усиливает толерантность к препаратам;
- вызывает синдром отмены.

Все эти факторы увеличивают объем работы для врача-анестезиолога. Однако и недостаточная седация имеет свои последствия:

- усиление дистресса;
- увеличение частоты осложнений (пневмоторакс, экстубация, удаление/смещение катетеров, трубок);
- удлинение сроков госпитализации в отделении интенсивной терапии (ОИТ);
- инфекционные осложнения.

Докладчик подчеркнул, что всегда необходимо искать «золотую середину» для обеспечения оптимальной седации пациента. Касательно используемых препаратов он отметил, что наиболее часто применяемым в мире средством первой линии седативной терапии является фентанил (66%). Обычно используемые комбинации – это опиоидные анальгетики и седативные средства группы бензодиазепинов. Однако бензодиазепины могут вызывать депрессию дыхания,

вазоплегию и развитие синдрома отмены. И такая комбинация может привести к избыточной седации со всеми вышеперечисленными последствиями.

В качестве альтернативы Д.В. Дмитриев предложил пропофол, по которому имеется положительный опыт применения в рутинной практике, в том числе и у детей. Главным недостатком этого лекарственного средства является синдром инфузии пропофола. Это осложнение возникает при дозе препарата более 4 мг/кг/ч и длительном применении – более 48 ч. Поэтому использование пропофола аргументировано в том случае, если известно, что седативная терапия будет длиться недолго. В литературе описаны случаи развития синдрома инфузии пропофола у детей при средней дозе препарата 2,9 мг/кг/ч и даже летальные исходы в педиатрии при разовом введении этого препарата ребенку.

Что касается центральных α_2 -адреноантагонистов, то дексметомидин применяется в нашей стране у взрослых пациентов. Однако в западной литературе имеются исследования, доказывающие возможность использования дексметомидина у детей. Спикер отметил, что в его практике препарат применялся в педиатрии и, что важно, он не вызывал депрессию дыхания и синдром отмены. Детям, получавшим дексметомидин, требовалось значительно меньшее количество морфина, что является существенным преимуществом данного препарата. Он способствует адекватной седации даже при низком эффекте бензодиазепинов или опиоидов. Применение дексметомидина в дозе 0,1-0,25 мкг/кг/ч уменьшает потребность в перечисленных группах средств.

Препарат дексметомидин можно использовать как адъювант для аналгезии. При моноседации (0,25 мкг/кг/ч) его эффект сравним с действием мидазолама (0,22 мг/кг/ч). Все эти факты дают повод чаще применять дексметомидин в рутинной практике. Препарат является хорошей альтернативой традиционным анестетикам и анальгетикам. Кроме того, дексметомидин можно использовать при лечении абстинентного синдрома и делирия.

Докладчик отметил, что побочные действия препарата довольно редко выражены: гипотензия, брадикардия, гипертензия при быстром введении, эффект отравления при резком прекращении инфузии (беспокойство, анизокория, судороги).

Показания к применению дексметомидина:

- умеренная и легкая седация;
- лечение синдрома отмены.

По поводу противопоказаний у детей до 18 лет, докладчик еще раз акцентировал внимание на собственном опыте применения дексметомидина в педиатрии и наличии доказательной базы зарубежных специалистов. В 44 рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) и 7 проспективных обсервационных испытаниях было отмечено, что использование дексметомидина у детей с различной патологией безопасно и удобно (Minerva Anestesiologica, 2014).

Что же необходимо сделать для предупреждения осложнений седации? В качестве основных мер автор доклада назвал следующее:

- проводить коррекцию протоколов (препаратов) для анестезии;

- применять алгоритм «седация – пробуждение»;

- использовать нефармакологические техники (уменьшение стресса, связанного со светом, звуками; формирование нормальных биоритмов), которые применимы в педиатрической практике;

- переходить на пероральные формы препаратов для анестезии.

Что касается предупреждения абстинентного синдрома, то докладчик обратил внимание коллег на такие моменты:

- необходимо проводить прерывистую седацию с пробуждением, которая улучшает исходы у взрослых, уменьшает продолжительность подключения к аппарату искусственной вентиляции легких и сокращает сроки госпитализации в ОИТ;

- у детей прерывание седации является возможным и безопасным методом, но его эффективность не доказана, и это ключевое отличие детской анестезии от взрослой.

Подводя итоги, спикер отметил необходимость формирования протоколов, проведения регулярной оценки уровня седации, внедрения современных методик анестезии и важность лечения основной патологии в ОИТ. В заключение он поделился новостью о скором появлении на фармацевтическом рынке отечественного дексметомидина гидрохлорида с гарантией международного качества. Это первый препарат в Украине, который был зарегистрирован по процедуре «Fast track». Производственная площадка по его изготовлению одобрена организацией FDA, и лекарственное средство уже поставляется на рынок США.



Еще одним содержательным выступлением в секции анестезии и интенсивной терапии стал доклад заведующего кафедрой анестезиологии и интенсивной терапии ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», доктора

медицинских наук, профессора Юрия Юрьевича Кобеляцкого на тему «Новые аспекты послеоперационного обезбоживания». В первую очередь спикер отметил, что на сегодняшний день проблемой обезбоживания является нерациональное использование имеющихся фармацевтических ресурсов. Несмотря на наличие в арсенале врача множества инструментов и средств, результат аналгезии не всегда является удовлетворительным.

Например, что плохого в опиоидах? Во-первых, применение этих препаратов

несет риск неадекватного обезбоживания в связи с возникновением опиоид-индуцированной гипералгезии. Такая реакция есть всегда, поскольку она является нормальной адаптивной реакцией на экзогенное введение опиатов. Во-вторых, даже кратковременное использование опиоидных средств влечет риск трансформации острой боли в хроническую. Эта хронизация боли может возникнуть у пациента даже через год после применения опиоидов. И в-третьих – это, конечно, побочные эффекты упомянутых препаратов. Данный вопрос является ключевым, поскольку и для пациента, и для врача крайне нежелательны такие реакции, как тошнота и рвота, замедление моторики кишечника, гиперседация и т. п. При внутримышечном и подкожном введении опиоидов часто возникает избыточность их эффекта, а анальгетическое действие иногда недостаточное.

Классификация анальгетиков:

Антиноцицептивные препараты:

- гипералгетики (морфин, агонисты μ -рецепторов);
- антигипералгетики (парацетамол, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), глюкокортикоиды, нефопам, трамадол).

Не антиноцицептивные, но антигипералгетики:

- кетамин, габапентин;
- местные анестетики;
- клонидин;
- аденозин, неостигмин.

Докладчик заметил, что препараты второй группы очень активно применяются во врачебной практике.

Он напомнил, что, согласно рекомендациям Американского общества анестезиологов (ASA), при любой возможности необходимо использовать многокомпонентный подход к лечению боли. Базовая аналгезия наилучшим образом достигается внутривенным введением парацетамола, поскольку пероральный прием не подходит для периоперационного обезбоживания.

Согласно выводам Кокрановского обзора, парацетамол является эффективным анальгетиком для лечения острой боли с частотой побочных действий, сравнимой с плацебо (уровень доказательности 1). При комбинированном применении неселективных НПВП и парацетамола улучшается аналгезия в сравнении с изолированным назначением препаратов (уровень доказательности 1), особенно ибупрофена в комбинации с парацетамолом (уровень доказательности 1).

Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA) в ноябре 2010 года подтвердило безопасность внутривенного введения парацетамола в полимодальных протоколах для лечения лихорадки и сильной боли как в комбинации с опиатами, так и в качестве монотерапии для лечения слабой и средней боли.

Таблица 1. Сравнительная фармакодинамика различных путей введения парацетамола (Moller L.P., 2004)

Параметры	Перорально	Внутривенно
Время до наступления клинически значимой аналгезии (мин)	37	8
Время до достижения максимальной аналгезии (мин)	60	15
Длительность анальгетического эффекта (ч)		4-6
Количество пациентов, достигших пороговой анальгетической плазменной концентрации (%)	67	96

Парацетамол имеет достаточный уровень безопасности даже при умеренной дисфункции печени. При нарушении гломерулярной функции безопасно назначать до 4 г парацетамола внутривенно. Использование парацетамола в периоперационном периоде позволяет снизить суммарное потребление фентанила без потери качества анальгезирующего действия (табл. 1).

Парацетамол — это препарат выбора в послеоперационном периоде для всех пациентов, которые не получают местные анестетики (Van Aken H., 1995).

Появление на рынке дексмететомидина докладчик выделил как важнейшую инновацию. Этот препарат относится к новому поколению α_2 -адреномиметиков. Он применим как для седации, так и для периоперационной помощи.

Области клинического применения дексмететомидина (Shagurta N., Erum O., 2014):

- премедикация;
- седация в ОИТ;
- процедурная седация;
- адъювант при локорегионарной анестезии;
- внутрисуставное использование;
- контролируемая гипотензия;
- снижение ответа на интубацию и экстубацию;
- сберегающий эффект для анестетиков;
- стабилизация сердечно-сосудистой системы (профилактика и лечение аритмий);
- кардиохирургия (снижение легочной гипертензии);
- нейрохирургия (профилактика повышения внутричерепного давления, нейропротекция).

Данные последнего метаанализа свидетельствуют об одинаковой эффективности дексмететомидина с нагрузочной дозой и без нее.

Касательно интраоперационного применения дексмететомидина спикер отметил следующее. Введение препарата во время вмешательства снижает потребление опиоидов во время и после операции, уменьшает интенсивность послеоперационной боли, а также частоту тошноты и рвоты (Minerva Anesthesiologica, 2015). Способы введения дексмететомидина приведены в табл. 2.

Спикер поделился результатами исследований, проведенных на базе Днепропетровской городской больницы № 8. Врач со своей командой проводил оценку эффективности изолированного и комбинированного назначения внутривенного парацетамола (Инфулгана) и дексмететомидина при риносептопластике. Учитывая, что ЛОР-операции являются тяжелыми ноцицептивными вмешательствами, они требуют наилучшего уровня защиты от операционного стресса. При условии введения дексмететомидина обеспечивался должный контроль интенсивности боли, гликемии и частоты сердечных сокращений. При этом, по оценке со стороны хирурга, было отмечено уменьшение объема интраоперационной кровопотери.

Исходя из своей практики, докладчик отметил, что точек приложения для дексмететомидина в предоперационной помощи больше, чем в интенсивной

терапии — например, как монопрепарата для интубации в сознании.



В секции, посвященной новым аспектам анестезии и интенсивной терапии, был представлен еще один доклад — «Место α_2 -агонистов в анальгезии и седации». С ним выступил заведующий научно-исследовательским отделением анестезиологии и интенсивной терапии ГУ «Национальный институт рака» (г. Киев), доктор медицинских наук Иван Иванович Лесной.

Что известно о группе α_2 -агонистов? Они обладают анальгетическим, седативным и симпатолитическим эффектами. Также α_2 -агонисты проявляют анальгетическое действие в отношении острой, нейропатической и раковой боли при спинальном и эпидуральном введении. При этом их анальгетический эффект при эпидуральном введении в 5 раз сильнее, чем при системном (Asano T., Dohl S. et al., Anesthesia & Analgesia, 2000). Исходя из этого α_2 агонисты могут быть включены как компонент в мультимодальную анальгезию.

В Украине известны два препарата группы α_2 -агонистов, которые используются для анестезии: клофелин (клонидин) и дексмететомидин, который появился на фармацевтическом рынке сравнительно недавно. Анальгетический эффект дексмететомидина значительно превосходит таковой клонидина, поскольку имеет сродство с α_2 -адренорецепторами.

Какова роль α_2 -агонистов в периоперационном обезболивании? Докладчик отметил, что интраоперационная инфузия дексмететомидина значительно снижает потребность в опиоидах по сравнению с плацебо (Gurbet et al., 2006, уровень доказательности 2). Комбинация дексмететомидина с морфином приводила к лучшему обезболиванию, более низкой частоте возникновения тошноты и значительному опиоидсберегающему эффекту (Lin et al., 2009, уровень доказательности 2). Это немаловажно в современной стратегии опиоидсберегающих техник при проведении анестезии.

Препарат дексмететомидин используется в практике врача-анестезиолога и в ОИТ. В British Journal of Anaesthesia (2017) был опубликован систематический обзор и метаанализ РКИ. Доказательная база содержала 32 РКИ с включением 2007 пациентов (Vorobeichik L., Brull R.). Дексмететомидин применялся перинеурально для улучшения качества блокады плечевого сплетения. Анализ выявил следующие преимущества использования дексмететомидина:

- пролонгация сенсорного блока на 57% ($p=0,0001$);
- пролонгация моторного блока на 58% ($p=0,0001$);
- пролонгация и улучшение качества анальгезии на 63% ($p=0,0001$);
- ускорение начала сенсорного/моторного блока на 40 и 39% ($p=0,0001$);
- сокращение потребления морфина на 10,2 мг ($p=0,0001$);

Таблица 2. Пути введения дексмететомидина (Shagurta N., Erum O., 2014)	
Путь введения	Доза
Внутривенный	Нагрузочная — 1 мкг/кг массы тела в течение 10-20 мин, поддерживающая — 0,2-0,7 мкг/кг/ч
Внутримышечный	2,5 мкг/кг массы тела (для премедикации)
Спинальный	0,1-0,2 мкг/кг массы тела
Эпидуральный	1-2 мкг/кг массы тела
Блокада периферических нервов	1 мкг/кг массы тела
Буккальный	1-2 мкг/кг массы тела
Интраназальный	1-2 мкг/кг массы тела

- повышение удовлетворенности пациента качеством обезболивания.

Отмечено, что в дозе 50-60 мкг дексмететомидин пролонгировал сенсорный блок без гемодинамических нарушений.

В другой работе по изучению применения дексмететомидина как компонента мультимодальной анальгезии при межлестничном блоке (Abdallah F.W., 2016) содержится вывод, что продолжительность анальгезии при перинеуральном введении препарата была дольше, чем при внутривенном, и намного дольше, чем в контрольной группе.

При изучении действия дексмететомидина при операциях по замене сердечных клапанов (Wang Zh., Chen Q., «Экспериментальная и терапевтическая медицина», 2017) были сделаны выводы о том, что дексмететомидин сохраняет периоперационную стабильность гемодинамики у пациентов, перенесших замену клапанов сердца, уменьшает повреждение миокарда и головного мозга, способствует лучшему отдаленному прогнозу ($p<0,001$).

Автор доклада поделился результатами собственной исследовательской работы, проведенной на базе Национального института рака («Клиническая онкология», 2015), где дексмететомидин использовался внутривенно при низкоопиоидной анестезии во время проведения колоректальных операций в онкохирургии.

Одна группа пациентов на фоне комбинации «ропивакаин + фентанил» получала дексмететомидин в дозе 1 мкг/кг болюсно, в дальнейшем в ходе операции использовалась продленная инфузия препарата в дозе 0,6 мкг/кг/ч. Другая группа не получала дексмететомидин. Результаты исследования выявили, что в группе, получавшей внутривенную продленную инфузию дексмететомидина, наблюдалось уменьшение потребности в дозе фентанила в 5 раз.

Доклиническое исследование «Антиноцицептивная анальгезия и патогистологический эффект интратекального введения дексмететомидина у крыс» (Elsevier, 2015)

доказало, что препарат не обладает нейротоксическим действием. Таким образом, можно сделать вывод, что эпидуральное применение дексмететомидина безопасно.

Дексмететомидин применяется как для короткой, так и для длительной седации. Проведенные двойные слепые многоцентровые исследования DEX 1, MIDEX и PRODEX показали, что этот препарат является идеальным средством выбора для аналгоседации у терапевтических и хирургических пациентов.

Эффект дексмететомидина проявляется дозозависимым снижением тонуса центральной нервной системы и двигательной активности. А анестетический и анальгезирующий эффекты препарата опосредованы преимущественно адренорецепторами подтипа α_2 -A.

Дексмететомидин показал преимущества по сравнению с другими препаратами для седации. Например, он сокращает продолжительность искусственной вентиляции легких по сравнению с мидазоламом или пропофолом. Также во время седации, обеспечиваемой дексмететомидином, способность пациентов сообщать об ощущаемой ими боли превосходит таковую при использовании мидазолама или пропофола. Анестезия дексмететомидином имеет схожий эффект с естественным NREM-сном. Кроме того, испытуемые в состоянии легкой или умеренной седации, вызванной этим лекарственным средством, реагируют на голосовую стимуляцию и способны общаться и взаимодействовать с персоналом ОИТ.

Подводя итоги, докладчик отметил, что дексмететомидин — это компонент мультимодальной анестезии и анальгезии, обладающий опиоидсберегающим эффектом. Препарат безопасен и эффективен как адъювант при периферических блокадах и нейроаксиальной анальгезии. Дексмететомидин — оптимальный препарат для аналгоседации.

Подготовила Елена Марченко



ДЕКСМЕДЕТОМІДИНУ HCL

НАЙСУЧАСНІШИЙ СЕДАТИВНИЙ ЗАСІБ ВІД ЮРІЯ-ФАРМ!



НАПРЯМКИ ЗАСТОСУВАННЯ:

- седация в умовах BPIТ
- седация неінтубованих пацієнтів під час хірургічних втручань
- процедурна седация
- у якості компонента загальної анестезії

ДЕКСМЕДЕТОМІДИНУ ГІДРОХЛОРИД (DEXMEDETOMIDINE HYDROCHLORIDE)
Склад: діюча речовина: dexmedetomidine hydrochloride. 1 мл містить дексмететомідину гідрохлорид 118 мкг, що еквівалентно 100 мкг дексмететомідину.
Фармакотерапевтична група: психолептики та інші снодійні та седативні засоби. Код АТХ N05C M18.
Показання: дексмететомідину гідрохлорид, розчин для ін'єкцій, призначений для седатії неінтубованих пацієнтів до та/або під час проведення хірургічних та інших процедур.
Протипоказання: підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин препарату.
Спосіб застосування та дози: дозу дексмететомідину гідрохлориду необхідно підбирати для кожного окремого пацієнта індивідуально, з подальшим титруванням до досягнення бажаного клінічного ефекту.

*Виробничий майданчик, схвалений FDA



03038, м. Київ, вул. Амосова, 10
Тел./факс: (044)275-01-08, 275-92-42
www.uf.ua