

ФГБОУ ВПО
«Красноярский государственный медицинский университет им.профессора В.Ф.Войно -
Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Кафедра анестезиологии и реанимации ИПО

Реферат на тему:
**«СЕДАЦИЯ ПАЦИЕНТОВ В ОТДЕЛЕНИЯХ РЕАНИМАЦИИ
И ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ»**

Выполнила: Цыinguнова Б.Б.,
Клин. Ординатор 2 года

г.Красноярск
2019г

Оглавление

1. Введение
2. Методология
3. Определение, терминология
4. Цели и показания к седации в ОРИТ
5. Основные принципы седации в ОРИТ
6. Седативные препараты
7. Алгоритмы седации
8. Седация при лечении постгипоксической энцефалопатии

1. Введение.

Практически все пациенты в ОРИТ нуждаются в проведении адекватной седации в силу различных причин, среди которых необходимость выполнения инвазивных процедур, нарушение циркадных ритмов сна и бодрствования, тяжесть общего состояния, необходимость респираторной поддержки [1]. Адекватная седация препятствует развитию стрессовой реакции, беспокойства, обеспечивает комфорт и повышает переносимость интубации трахеи и искусственной вентиляции легких, а также облегчает уход за больным [2].

Недостаточная седация приводит к посттравматическим стрессовым расстройствам, наблюдаемым у 15-27% пациентов палат реанимации [3, 4], существенно ухудшающим качество их жизни.

Ажитация (возбуждение) способствует асинхронии с аппаратом ИВЛ, повышенному потреблению кислорода, повышению продукции углекислоты и лактата, что ведет к угрожающему жизни респираторному и метаболическому ацидозу [5].

Избыточная седация, с другой стороны, может привести к неоправданно пролонгированной ИВЛ и связанным с ней осложнениям, в том числе пневмонии. Длительная ИВЛ, в свою очередь, обуславливает увеличение времени пребывания в ОРИТ, ухудшение прогноза, повышение риска летального исхода и возрастание затрат на лечение пациентов.

В настоящих клинических рекомендациях изложены вопросы седации в ОРИТ для взрослых пациентов. Диагностика и лечение делирия в данных рекомендациях не рассматриваются. Кроме того, данные клинические рекомендации не распространяются на пациентов с судорожным синдромом и внутричерепной гипертензией, так как седация в этих случаях имеет существенные особенности.

Область применения:

Настоящие рекомендации распространяются на осуществление медицинской помощи пациентам в процессе интенсивной терапии в условиях ОРИТ за исключением пациентов с органическими повреждениями головного мозга.

Цель разработки и внедрения:

Улучшение качества оказания медицинской помощи в условиях отделений анестезиологии-реанимации.

Задачи разработки и внедрения:

- Оптимизация и унификация технологии седации пациентов, находящихся в отделениях анестезиологии-реанимации.

- Обеспечение доступности оказания медицинской помощи населению в рамках Программы государственных гарантий оказания гражданам.

2. Методология

Нами использована методология, предложенная в клинических рекомендациях по лечению боли, возбуждения и делирия Американской коллегией критической медицины [6]. Рекомендации классифицируются по своей силе и качеству доказательной базы. Уровень доказательства каждого утверждения и рекомендации оценивался как высокий (А), умеренный (В) или низкий/очень низкий (С). Различают «сильные» рекомендации (обозначены цифрой 1) и «слабые» (обозначены цифрой 2). Знаком «+» или «-» отмечено, направлена ли данная рекомендация за или против данного воздействия. Если это «сильная» рекомендация, то +1 или -1 означают, что большинство экспертов считают, что преимущества данного вмешательства значительно превышают риски или наоборот, риски значительно превышают преимущества. В этом случае у большинства пациентов они будут выполнены. В случае «слабых» рекомендаций +2 или -2 означают, что преимущества данного воздействия вероятно превышают риски, но эксперты не имеют согласованного мнения в связи с низким качеством доказательной базы или отсутствием

баланса между преимуществами и рисками. В этой ситуации большинству пациентов будет назначено альтернативное лечение.

Таблица 1.

Факторы, влияющие на уровень доказательства.

Уровень	Качество	Тип доказательства	Определение	Сила рекомендаций
А	Высокое	Высококачественные РКИ	Маловероятно, что дальнейшие исследования изменят уровень доверия к оценке результатов.	1 – сильная рекомендация 2 – слабая рекомендация +1 - большинство экспертов считают, что преимущества превышают риски 1 - большинство экспертов считают, что риски превышают преимущества
В	Умеренное	РКИ со значительными ограничениями (снижение качества) или высококачественные НИ (повышение качества)	Вероятно, что дальнейшие исследования значительно повлияют на уровень доверия к оценке и смогут изменить ее.	+2 или -2 – нет согласованного мнения экспертов из-за низкого качества доказательной базы или противоречивости данных
С	Низкое	НИ	Вероятно, что дальнейшие исследования сильно повлияют на уровень доверия к оценке и, возможно, изменят оценку.	

РКИ = рандомизированные контролируемые исследования; НИ = наблюдательные (обсервационные) исследования

РКИ со значительными ограничениями: 1) ограничения дизайна исследования (искажение, вызванное планированием, осуществлением); 2) непостоянство результатов; 3) косвенность доказательств; 4) неточность результатов; 5) высокая вероятность предвзятости сообщаемых результатов.

Высококачественные НИ: 1) значительная величина эффекта лечения; 2) доказательства зависимости между дозой и ответом; 3) вероятная погрешность не должна снизить выраженность наблюдаемого эффекта лечения.

Таблица 2

Международные клинические рекомендации по седации пациентов в отделениях реанимации и интенсивной терапии

Название	Кем выпущены	Ссылка
Clinical practice guidelines for the management of pain, agitation and delirium in adult patients in intensive care unit	American College of Critical Care Medicine (ACCM) in conjunction with Society of Critical Care Medicine	Critical Care, 2013. – Vol.41, №, 1, p. 263 - 306

	(SCCM) and American Society of Health-System Pharmacists (ASHP).	
Dexmedetomidine: a guide to its use for sedation in the US.	New Zealand	Clin Drug Investig 2012; 32 (8): 561 – 567
ICU Sedation Guidelines of Care Tool Kit.	The San Diego Patient Safety Council, USA	ICU Sedation Guidelines of Care. 2009. – 44 p.
Sedation in the intensive care setting	Cambridge University Press	Moderate and DEEP Sedation in Clinical Practice / edited by Richard D. Urman, Alan D. Kaye, 2012.- P.218-229

3. Определение, терминология.

Седация – комплекс медикаментозных и немедикаментозных средств, предназначенный обеспечить физический и психический комфорт пациента и облегчить технику ухода в ОРИТ [7].

Существует ряд более конкретных определений седации. Среди них: «контролируемый уровень медикаментозной депрессии сознания, при котором сохранены защитные рефлексы, обеспечивается адекватно дыхание, и есть ответы на физические стимулы или вербальные команды» [8].

По классификации Американской ассоциации анестезиологов (ASA) седация различается по уровню (глубине) [9]:

- *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, адекватное спонтанное дыхание и функция 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, функция сердечно-сосудистой системы сохранена.

По продолжительности различают:

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

4. Цели и показания к седации.

Седация проводится у пациентов в ОРИТ с *целью*:

- улучшить комфорт и безопасность пациента и его окружения;
- обеспечить реализацию диагностических и лечебных действий в оптимальных комфортных и безопасных для больного условиях;

- улучшить состояние больного и устранить последствия, связанные с определенной патологией [10].

Показания к седации:

- устранение возбуждения и его отрицательных последствий;
- устранения и предупреждения делирия;
- синдром отмены алкоголя, наркотиков и сильнодействующих препаратов

- защита головного мозга (тяжелое повреждение, постгипоксическая энцефалопатия).

Большое значение имеет своевременная идентификация и правильное лечение основных причин возбуждения, таких, как боль, делирий, гипоксемия, гипогликемия, гипотензия, алкогольный или другой абстинентный синдром.

Перед применением седативных средств необходимо предпринять попытки снижения беспокойства и возбуждения с помощью обеспечения комфорта пациента, адекватного обезболивания, регулярной перемены положения и оптимизации окружающей обстановки для поддержания нормального сна [11].

Перед проведением седации необходимо определить:

- а) тип седации (анксиолизис, т.е. купирование тревоги, или собственно седация)
- б) глубину седации:
- в) продолжительность седации:

Боль, страх и возбуждение могут иметь неблагоприятные психологические эффекты и вредные последствия. Боль ухудшает респираторную и циркуляторную функции, повышает частоту легочных осложнений и эндокринно-метаболических реакций. Страх может привести к отказу от ухода, прекращению сотрудничества с персоналом ОРИТ, росту агрессивности. Анальгезия и седация приводят к уменьшению эндокринно-метаболической реакции на стресс, повышают соотношение доставка/потребление кислорода, снижают частоту послеоперационных осложнений и смертность.

Многочисленные процедуры, выполняемые в ОРИТ у больных в сознании, являются болезненными и могут вызывать тревогу и страх. В связи с этим пациентам при выполнении инвазивных процедур может быть назначена выборочная, ограниченная по времени седация, интенсивность которой должна соответствовать процедуре. При этом необходимо оценивать потребности больного, учитывать побочное действие и контролировать эффективность седативной терапии.

При некоторых заболеваниях и состояниях может потребоваться **глубокая седация**:

- при внутричерепной гипертензии независимо от этиологии (с целью оптимизации перфузии и церебральной оксигенации, для борьбы с судорожным синдромом, нейровегетативными нарушениями, для предупреждения эпизодов гипертензии);
- при некоторых дыхательных расстройствах для профилактики баротравмы, обеспечения максимального соотношения вентиляция/перфузия и создания оптимальной оксигенации (например, при остром респираторном дистресс-синдроме, астматическом статусе).

- при постгипоксической энцефалопатии в течение первых 7 – 8 суток

В некоторых случаях необходимо дополнить седацию миорелаксацией. **Показания к миорелаксации** в настоящее время весьма ограничены и включают:

- острый респираторный дистресс синдром;
- астматический статус;
- злокачественную гипертермию, устойчивую к методам охлаждения.

Во всех перечисленных случаях состояние пациентов и показания к глубокой седации и миорелаксации должны подвергаться периодической переоценке.

5. Основные принципы седации в ОРИТ.

- Рекомендовано проводить в первую очередь анальгезию, а затем седацию для пациентов в ОРИТ (+1А).
- Глубина и качество седации должны регулярно оцениваться у всех пациентов в ОРИТ (+1В).
- RASS и SAS – наиболее информативные и надежные шкалы для оценки качества и глубины седации у пациентов в ОРИТ (+1В).
- При наличии возможности в условиях центра анестезиологии и реанимации или специализированных учреждений предлагается использовать инструментальные методы

оценки мозговых функций для мониторинга уровня седации у пациентов, получающих миорелаксанты (ЭЭГ, BIS, AEP, или вызванные слуховые потенциалы) (+2B).

- При наличии возможности в условиях центра анестезиологии и реанимации или специализированных учреждений показан ЭЭГ-контроль, или ЭЭГ-мониторинг неконвульсивной судорожной активности у пациентов в ОРИТ с риском развития судорог или для титрования дозы препаратов, подавляющих электрическую активность, назначаемых с целью предотвращения судорожных припадков у пациентов в ОРИТ с повышенным ВЧД (+1A).

- После стабилизации состояния пациента или купирования отека головного мозга достигать минимально возможного уровня седации и/или устраивать ежедневные перерывы в приеме седативных препаратов (+1B)

- У пациентов, внутричерепной гипертензией и в первые 7 – 8 суток постгипоксической энцефалопатии прерывать седацию не рекомендовано

- Использовать протоколы седации и карты наблюдения для улучшения проведения седации в ОРИТ (1 B)

- Рекомендовано ограничить использование бензодиазепинов (мидозалам или диазепам). В качестве альтернативных препаратов для пациентов на ИВЛ рекомендовано применять пропофол или дексмедетомидин (-2B)[6].

Задачи седативной терапии пациентов в ОРИТ,

- Уменьшение возбуждения.
- Снижение количества дней на ИВЛ.
- Уменьшение времени пребывания в ОРИТ.
- Уменьшение длительных когнитивных расстройств.
- Предупреждение осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы, легких, печени и почек.
- Уменьшение частоты развития посттравматических стрессовых расстройств
- Уменьшение количества спонтанных экстубаций
- Уменьшение частоты встречаемости делирия и/или более успешное лечение делирия[11].

Основные правила седации:

- Седацию возбужденного пациента в критическом состоянии можно начинать только после обеспечения адекватной анальгезии на фоне лечения обратимых физиологических причин (гипоксемии, гипогликемии, гипотензии, алкогольной или наркотической абстиненции).

- Предупреждение боли эффективнее, чем лечение уже имеющейся боли.

- Важно также исключить наличие обструкции верхних дыхательных путей, а у пациентов на ИВЛ – односторонней вентилизации.

- Необходимо соблюдать порядок седации в ОРИТ (рис. 1) с использованием протокола назначения седативных препаратов.

- Необходимо также использовать все доступные методы нефармакологической седации.



Рис.1. Порядок проведения седации в ОРИТ.

Нефармакологическая седация включает:

- Удаление ненужных инфузионных линий и трубок
- Прекращение или минимизация фиксации пациента
- Обеспечение нормального цикла сна (обеспечить естественный сон ночью, соблюдать режим сна, не будить ранее, чем через 90 минут, регулярные перерывы в уходе (60 – 90 минут), массаж спины 5 – 10 минут, создать спокойное окружение (в том числе, посредством привлечения близких и родственников пациента), темноту, не включать свет, использовать естественные маркеры для сна – окно или регулировка свет/темнота) [11].

6. Седативные препараты

Седативные препараты – это медикаментозные средства, которые успокаивают пациента, уменьшают возбуждение и обеспечивают сон. [12].

Отрицательные побочные эффекты седативных препаратов в ОРИТ:

- развитие толерантности к препаратам
- избыточный седативный эффект
- нарушение перистальтики желудочно-кишечного тракта
- появление симптомов отмены
- когнитивный дефицит.

Таблица 4

Клиническая фармакология седативных средств [6].

Препарат	Время наступления действия	Время полувыведения	Активные метаболиты	Нагрузочная доза в/в	Поддерживающая доза, в/в	Побочные явления
Дексмедетомидин	5-10 мин.	1,8-3,1 ч	Нет	1 мкг/кг в течение 10 мин. Не назначают	0,2-0,7 мкг/кг в час, при	Брадикардия, гипотензия; гипертензия при

				при нестабильной гемодинамике	нормальной переносимости можно повысить до 1,5 мкг/кг/час	нагрузочной дозе; потеря рефлексов дыхательных путей
Пропофол	1-2 мин.	Кратковременное применение 3-12 ч, длительное применение 50±18, 6 ч	Нет	5 мкг/кг/мин в течение 5 минут Вводят только пациентам, у которых маловероятная гипертензия	5-50 мкг/кг/мин.	Угнетение дыхания, Боль при инъекции в периферические вены, гипотензия, гипертриглицеридемия, панкреатит, аллергические реакции, инфузионный синдром, связанный с пропофолом; после глубокой седации пропофолом пробуждение гораздо более длительное, чем после легкой седации
Ингаляционные анестетики	Несколько минут	4 – 7 ч				Гипотензия, дозозависимое угнетение дыхания, брадикардия, тахикардия
Изофлуран			трифторацетат	3 мл/ч	2 – 7 мл/ч	
Севофлуран			гексафторизопропанол	– 5 мл/ч	4 – 10 мл/ч	
Мидазолам	2-5 мин.	3-11 ч	Есть Продлевают седацию, особенно у больных с почечной недостаточностью	0,01-0,05 мг/кг в течение нескольких минут	0,02-0,1 мг/кг в час	Угнетение дыхания, гипотензия

Дексмететомидин

Является селективным агонистом α_2 адренорецепторов, но не обладает селективностью к А, В и С подтипам α_2 адренорецепторов. Препарат обладает седативным, обезболивающим и симпатолитическим эффектами, но без противосудорожного действия, позволяет снизить потребность в опиоидах. Седация при назначении дексмететомидина имеет определенные особенности. Пациенты, получающие инфузию дексмететомидина, легко просыпаются и способны к взаимодействию с персоналом, а признаки угнетения дыхания выражены минимально.

α_2 -агонисты вызывают активацию α_{2A} -адренорецепторов в голубом пятне (locus coeruleus) и стволе мозга. Это, в свою очередь, приводит к ингибированию выброса норадреналина и гиперполяризации возбудимых нейронов, что вызывает седативный эффект [13]. Поэтому седация, вызванная применением дексмететомидина, близка к естественному сну [14].

Дексметомидин легко проникает через гематоэнцефалический барьер и обладает анальгетическим эффектом, особенно в сочетании с низкими дозами опиоидов или местных анестетиков [14 - 17].

Таким образом, симпатолитический эффект дексметомидина связан с уменьшением высвобождения норадреналина из симпатических нервных окончаний [18], а седативный эффект опосредован снижением возбуждения в голубом пятне, основном центре норадренергической иннервации ЦНС [19].

Дексметомидин потенцирует анальгетический эффект опиатов [20].

У взрослых на ИВЛ с факторами риска развития делирия использование для седации дексметомидина снижает выраженность делирия в сравнении с бензодиазепинами и пропофолом. В сравнении с пропофолом, дексметомидин уменьшает частоту когнитивных расстройств в 1,6 раза [13]. Кроме того, дексметомидин сокращает время пребывания на ИВЛ и продолжительность пребывания в ОРИТ пациентов с делирием по сравнению с пациентами, для лечения которых применялся галоперидол [21].

Внутривенное введение дексметомидина обеспечивает эффективную седацию у пациентов на ИВЛ в ОРИТ и седацию во время кратковременных инвазивных вмешательств [14]. Обычно инфузия дексметомидина переносится хорошо и приводит к уменьшению потребности во внутривенном введении пропофола и мидазолама и снижает необходимость назначения опиатов.

Дексметомидин не вызывает депрессии дыхания. Препарат может применяться для седации самостоятельно дышащих неинтубированных пациентов и пациентов, которым проводят неинвазивную масочную вентиляцию легких. После прекращения введения дексметомидин не оказывает каких-либо остаточных влияний на систему дыхания. При использовании дексметомидина могут возникать гипотензия и брадикардия, но они проходят обычно самостоятельно, без дополнительного лечения. При седации дексметомидином возникает также побочный эффект в виде расслабления мышц ротоглотки [9].

Согласно российской инструкции, дексметомидин («Дексдор») показан для седации у взрослых пациентов, находящихся в отделении интенсивной терапии, необходимая глубина которой не превышает пробуждение в ответ на голосовую стимуляцию (соответствует диапазону от 0 до -3 баллов по шкале агитации - седации Ричмонда (RASS)).

Препарат противопоказан при:

- гиперчувствительности к компонентам препарата;
- атриовентрикулярной блокаде II – III степени (при отсутствии искусственного водителя ритма);
- неконтролируемой артериальной гипотензии;
- острой цереброваскулярной патологии;
- у детей до 18 лет.

Пациенты на ИВЛ могут быть переведены на инфузию дексметомидина с начальной скоростью 0,7 мкг/кг/ч с последующей постепенной коррекцией дозы в пределах 0,2 – 1,4 мкг/кг/ч с целью достижения необходимой глубины седации. Седация наступает в течение 5-10 минут, пик наблюдается через 1 час после начала в/в инфузии дексметомидина, длительность действия препарата после окончания инфузии составляет 30 минут. После коррекции скорости введения препарата необходимая глубина седации может не достигаться в течение одного часа. При этом не рекомендуется превышать максимальную дозу 1,4 мкг/кг/ч.

Для ослабленных пациентов начальная скорость инфузии дексметомидина может быть снижена до минимальных значений. У пожилых пациентов не требуется коррекции дозы.

Если нужно ускорить начало действия препарата, например, при выраженном возбуждении, рекомендовано проводить нагрузочную инфузию в дозе 0,5–1,0 мкг/кг массы тела в течение 20 мин, то есть начальную инфузию 1,5–3 мкг/кг/ч в течение 20 мин. После нагрузочной инфузии скорость введения препарата снижается до 0,4 мкг/кг/ч, в дальнейшем скорость инфузии можно корректировать.

Пациенты, у которых адекватный седативный эффект не достигнут на максимальной дозе препарата, должны быть переведены на альтернативное седативное средство. Введение насыщающей дозы препарата не рекомендуется, так как при этом повышается частота побочных реакций. До наступления клинического эффекта дексмететомидина допускается введение пропофола или мидазолама. Опыт применения дексмететомидина в течение более 14 дней отсутствует, при применении препарата более 14 дней необходимо регулярно оценивать состояние пациента.

Дексмететомидин имеет ряд преимуществ по сравнению с другими седативными средствами, так как обладает одновременно седативным и анальгетическим действием, практически не влияет на внешнее дыхание и не вызывает кумулятивного эффекта. Успешное применение дексмететомидина в условиях ОРИТ в России [22, 23] позволяет рекомендовать препарат в качестве одного из основных седативных средств как для пациентов на пролонгированной ИВЛ, так и на самостоятельном дыхании.

К агонистам α_2 -адренорецепторов относится также **клонидин** который обладает влиянием на α_1 -адренорецепторы, оказывает анальгетическое и седативное действие. Существует ряд исследований, описывающих успешное применение клонидина в ОРИТ, в том числе при длительной седации и при отлучении от вентилятора [24 - 26]. Однако в российской инструкции к препарату клонидин седация к применению отсутствует в показаниях, в связи с чем клонидин не был включен в данные клинические рекомендации.

Пропофол.

Коротко действующий гипнотик. Механизм действия достаточно сложен и обусловлен воздействием на различные рецепторы ЦНС, в том числе рецепторы ГАМК, глицина, никотиновой кислоты и M1-мускариновые рецепторы. Препарат обладает седативным, снотворным, амнестическим, противорвотным и противосудорожным действием, но лишен обезболивающего эффекта [27]. Пропофол хорошо растворяется в липидах и проникает через гематоэнцефалический барьер, благодаря чему седативный эффект наступает быстро. При этом печеночный и внепеченочный клиренс пропофола высок, что обуславливает быстрое прекращение действия препарата. В связи с этим применение пропофола может быть рекомендовано для пациентов, которым требуется частое пробуждение для неврологической оценки или при дневном прерывании седации [28]. При длительном применении пропофола может произойти насыщение периферических тканей, что приведет к более длительному действию и более медленному выходу из седации [29]. Так же, как и бензодиазепины, пропофол вызывает угнетение дыхания и гипотензию, особенно у пациентов с уже имеющейся дыхательной недостаточностью или гемодинамической нестабильностью. Эти эффекты потенцируются одновременным назначением других седативных средств или опиоидов.

Доза введения пропофола в ОРИТ составляет 0,3 – 4,0 мг/кг/ч и не должна превышать 4 мг/кг/ч. Для пожилых пациентов скорость инфузии препарата должна быть снижена. Через 3 дня введения пропофола необходимо проверить уровень липидов крови. Длительность седации пропофолом не должна превышать 7 дней.

К побочным эффектам пропофола относятся гипертриглицеридемия, острый панкреатит и миоклонус [30 - 34]. Пропофол может также вызывать аллергические реакции у пациентов с аллергией на яичный лецитин и соевое масло (так как растворен в 10% эмульсии липидов, содержащей эти вещества). В редких случаях введение пропофола связано с развитием инфузионного синдрома. Симптомы пропофолового инфузионного синдрома варьируют, однако могут включать усиление метаболического

ацидоза, гипертриглицеридемию, гипотензию с повышением потребности в сосудосуживающих препаратах и аритмии. Также описаны отдельные случаи повреждения почек, гиперкалиемии, рабдомиолиза и печеночной недостаточности при инфузионном синдроме [29, 30, 35, 36]. К возможным механизмам пропофолового инфузионного синдрома относятся дисфункция митохондрий, нарушение окисления жирных кислот, изменения метаболизма углеводов в жировые субстраты и накопление метаболита пропофола. Обычно инфузионный синдром развивается при длительном введении высоких доз пропофола (>70 г/кг в минуту), однако возможен и при инфузии низких доз [37, 38]. Частота инфузионного синдрома при инфузиях пропофола составляет примерно 1% [39]. Смертность от инфузионного синдрома высокая (до 33%) и возможна даже после прекращения инфузии [32]. Разная картина, отсутствие специфичности диагноза и небольшая частота инфузионного синдрома осложняет выявление этого потенциально угрожающего жизни состояния. Раннее распознавание и отмена пропофола при подозрении на инфузионный синдром крайне важно. Лечение больных с инфузионным синдромом в основном симптоматическое.

Бензодиазепины

Механизм действия бензодиазепинов основан на взаимодействии с рецепторами гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) в головном мозге. Препараты обладают седативным, амнестическим, снотворным и противосудорожным эффектами, но не имеют обезболивающего действия. При этом мидазолам обладает более выраженным эффектом, чем диазепам. Отмечается повышенная чувствительность к бензодиазепинам у пожилых [40]. Бензодиазепины могут вызывать угнетение дыхания, а также вызывать артериальную гипотензию, особенно в сочетании с опиоидами [41]. При длительном применении развивается толерантность к препаратам данной фармакологической группы.

Все бензодиазепины метаболизируются в печени, поэтому их выведение замедлено у пациентов с печеночной недостаточностью, пожилых, а также при одновременном применении с препаратами, ингибирующими ферментную систему цитохрома P₄₅₀ и конъюгацию глюкуронида в печени [42 – 44]. При почечной недостаточности могут накапливаться активные метаболиты мидазолама и диазепам [45].

При длительном применении бензодиазепинов возможно длительное восстановление сознания после окончания введения за счет насыщения периферических тканей, особенно при печеночной, почечной недостаточности и в пожилом возрасте. Особенно большой длительностью действия обладает диазепам [46]. При применении бензодиазепинов возможна повышенная частота развития делирия.

В настоящее время наиболее часто применяется мидазолам. Начальная доза препарата 2-2,5 мг, последующие дозы – 1 мг, общая доза – 3,5 – 7,5 мг. Для пожилых пациентов начальная доза должна быть снижена до 0,5-1 мг, последующие дозы: 0,5-1 мг, общая доза: <3,5мг, так как период полувыведения увеличивается в 2 раза.

Ингаляционные анестетики

В настоящее время в анестезиологии все большую популярность завоевывают ингаляционные анестетики (ИА). Важными преимуществами ИА являются возможность эффективного мониторинга их концентрации в конце выдоха и, как следствие, хорошая управляемость анестезией. Начало и конец действия ИА наступают очень быстро, так как они выводятся через легкие и мало кумулируются печенью и почками. Современные ИА (севофлуран, десфлуран в концентрации менее 1 МАС) не оказывают отрицательного влияния на центральную гемодинамику, что имеет особое значение для больных ОРИТ, находящихся в критическом состоянии. Кроме того, в ряде работ описан кардиопротекторный эффект севофлурана [47].

В ОРИТ используется устройство для ингаляционной седации «The Anaesthetic Conserving Device» (ACD) [48], в России зарегистрировано в 2013 г. ACD включает в себя

модифицированный бактериальный фильтр с отражателем анестетика и пористый испаритель. Концентрация ИА в конце выдоха контролируется с помощью газового анализатора. В качестве ИА рекомендовано использование изофлурана или севофлурана.

В настоящее время эффективность и безопасность АСД подтверждена рядом исследований, в том числе рандомизированных [49 - 52]. Использование ингаляционных анестетиков в ОРИТ вошло в рекомендации по проведению седации в Германии [53].

АСД используется вместе с обычными аппаратами искусственной вентиляции лёгких и подключается между Y-образным коннектором и интубационной трубкой, так же, как бактериальный/вирусный фильтр. Помимо этого, данная система требует использования шприцевой помпы, монитора наркозного газа и системы выведения наркозного газа (возможно использование систем с адсорберами, например, «Контрфлурана»).

Применение севофлурана для продленной седации пациентов на ИВЛ позволяет снизить дозы опиатов и полностью отменить седативные препараты, вводимые внутривенно (ПС). У ряда пациентов с нестабильной гемодинамикой, выраженной гиповолемией возможно развитие артериальной гипотензии.

Рекомендуемая концентрация севофлурана на выдохе колеблется от 0,5% (при этом скорость инфузии севофлурана через шприцевую помпу составляет от 1,5 до 2,5 мл/ч) до 1% (скорость инфузии составляет 5 – 6 мл/ч). Для достижения уровня седации -2 – 3 балла по шкале RASS применяется скорость введения севофлурана 2,5 – 5,0 мл/ч, при этом концентрация анестетика в конце выдоха составляет около 0,75%. Скорость введения изофлурана несколько меньше и не превышает 3 мл/ч.

АСД – это одноразовое устройство. Производитель рекомендует менять АСД после 24-х часов использования. Возможно использование седации с помощью АСД как в течение нескольких часов в послеоперационном периоде до экстубации пациента, так и для длительной седации [53, 54].

Седативный эффект оценивается индивидуально у каждого пациента. Как только достигается намеченный уровень седативного эффекта (по шкале седации) необходимо выполнить другую настройку в течение первого часа после использования, применив для этого болус (0.5 мл) или изменив скорость шприцевой помпы в соответствии с избыточным или недостаточным седативным эффектом. Обычно скорость введения анестетика постепенно снижается в течение нескольких часов до половины от исходных значений.

Седация ингаляционными анестетиками противопоказана в тех случаях, когда имеются противопоказания к соответствующему препарату для ингаляционного наркоза [55].

Противопоказания к седации галогенсодержащими ингаляционными анестетиками:

Подтвержденная или подозреваемая генетическая предрасположенность к развитию злокачественной гипертермии; повышенная чувствительность к севофлурану или другим галогенизированным препаратам.

Ограничения к применению:

С осторожностью применяют при нарушении функции почек, при нейрохирургических вмешательствах, если у больного имеется угроза повышения внутричерепного давления. Повышение концентрации ИА вызывает дозозависимое снижение АД; в таких случаях его можно повысить путем уменьшения концентрации подаваемого анестетика.

В качестве перспективного средства аналгоседации может обсуждаться инертный газ **ксенон**. В ряде научных работ доказано, что ксенон обладает анальгетическим, гипнотическим, нейро-, кардио- и ренопротективными эффектами, а также антигипоксическим, антиоксидантным и антистрессовым действием [56 - 58]. В настоящее время существуют единичные пилотные исследования, посвященные применению

ксенона для седации в интенсивной терапии [59, 60]. В исследованиях использовались лечебные ингаляции ксенон-кислородных смесей по закрытому контуру с содержанием ксенона от 20 до 50% с сохранением спонтанного дыхания через маску, получен хороший обезболивающий и седативный эффект. Очевидно, необходимо проведение более крупных рандомизированных исследований для дальнейшего изучения возможностей применения ксенона для седации в ОРИТ.

■ Алгоритмы седации.



Примечание: данный алгоритм предложен с учетом концепции аналгоседации [47, 61].

Тактика седативной терапии:

Доза выбранного препарата титруется до достижения желаемого уровня седации.

1. Пропофол – при проведении постоянной инфузии доза постепенно снижается на 5 – 10 мкг/кг/мин каждые 10 минут до достижения целевой седации (учет данных оценочных шкал).
2. Бензодиазепины (мидазолам) – после достижения более глубокого уровня седации скорость введения снижается в 2 раза, а затем титруется.
3. Дексмететомидин – нагрузочная доза не используется. В большинстве наблюдений для достижения эффекта достаточны дозировки 0,5-1,0 мкг/кг/час, а для поддержания – 0,2-0,7 мкг/кг/час [19].
4. Для седации пациентов, находящихся на ИВЛ, могут быть использованы ингаляционные анестетики (изофлуран, севофлуран). Введение начинается со скоростью 5 мл/ч для севофлурана и 3 мл/ч для изофлурана, в течение первого часа седации скорость введения корректируется (уменьшается, увеличивается или вводится болюс 0,5 мл) для достижения необходимого уровня седации по оценочным шкалам.

Таким образом, необходимо титровать дозы седативных препаратов, периодически снижая скорость введения или ежедневно прерывать седацию с целью минимизации пролонгированных седативных эффектов за исключением случаев, когда требуется глубокая седация.

При необходимости проведения аналгоседации предпочтительно использовать препараты, обладающие комбинированным (обезболивающим и седативным) эффектами, например, дексмететомидин или ИА.

Отмена инфузии бензодиазепинов должна быть обсуждена у пациентов, получающих высокие дозы препаратов или постоянную инфузию в течение 7 дней. Пропрофол в этих случаях должен быть отменен. Дозы должны снижаться систематически на 10 – 30% в день для предупреждения симптомов отмены.

Лечение избыточной седации бензодиазепинами:

- для лечения используется флумазенил (анексат) (для пациентов, получавших бензодиазепины 7 дней и более используются более низкие дозы)

- флумазенил назначается в дозе 0,2 мг (2 мл) в/в. Через 30 с состояние оценивается снова, при необходимости можно ввести дополнительно 0,3 мг (3мл) и через 30 с оценить состояние снова.

- дополнительные дозы 0,5 мг (5 мл) могут быть назначены через 30 секунд с интервалами в 1 минуту, если это необходимо. Максимальная суммарная доза – 3 мг.

7. Седация при лечении постгипоксической энцефалопатии

Согласно алгоритму, разработанному Г.В.Алексеевой и соавторами [62, 63], в остром периоде постгипоксической энцефалопатии показана терапия, направленная на снижение энергетических потребностей мозга.

Недостаточная аналгоседация у этих пациентов приводит к повышению внутричерепного давления, дисциркуляторным изменениям, гипоксии, нарушению текучих свойств крови, жировой эмболии, ДВС-синдрому, отеку - набуханию мозга, истощению системы эндорфинов, диэнцефальным кризам [52].

Терапия первых 3 часов постгипоксического периода для всех больных, перенесших терминальное состояние, идентична (дозы и схема лечения приводятся для взрослого со средней массой тела 70-80 кг) и включает введение препаратов, снижающих энергетические потребности мозга: бензодиазепины или пропрофол. Затем терапия проводится дифференцированно в зависимости от типа постгипоксической энцефалопатии.

Для пациентов с гиперреактивным типом постгипоксической энцефалопатии (катехоламиновые, адреналовые кризы, судороги, двигательное возбуждение) рекомендовано применять:

- препараты, уменьшающие энергетические потребности мозга, усиливающие тормозные процессы и снижающие процессы возбуждения: мидозалам - до 60 мг в сутки, пропрофол - (в 1 мл 10 мг пропрофола), начальная доза - 5-10 мг, в связи с индивидуальными различиями фармакодинамики и фармакокинетики пропрофола целевая концентрация титруется в зависимости от клинического ответа пациента (при монотерапии возможно введение до 300 мг); пропрофол можно также применять в сочетании с мидазоламом; аналгоседацию проводят без «пробного пробуждения» для избежания нарастания отека-набухания головного мозга/

- при двигательном возбуждении: галоперидол – 2,5 - 5 мг в/в 1-2 раза в день под контролем артериального давления; в качестве гипнотика – пропрофол.

Для пациентов с гипореактивным типом постгипоксической энцефалопатии рекомендовано применять:

- препараты бензодиазепиновой группы, снижающие энергетические потребности мозга: инфузия мидозалама, доза подбирается титрованием, препарат вводится без «терапевтического окна» (без «пробного пробуждения») [62, 63].

Согласно американскому руководству по ведению пациентов с постгипоксической энцефалопатией вследствие травматического повреждения головного мозга рекомендовано назначение центральных агонистов альфа-2 рецепторов (дексмедетомидин) под контролем АД [64].

Всем пациентам в остром периоде постгипоксической энцефалопатии показана глубокая седация.

9. Ключевые рекомендации.

1. Первоочередной задачей интенсивной терапии в ОРИТ является адекватное обезболивание, которое всегда должно предшествовать любому виду седации (+1A).
2. Глубина седации и клинические исходы.
 - Поддержание легкой степени седации у взрослых пациентов ОРИТ связано с лучшими клиническими исходами (меньшей длительностью ИВЛ и меньшим сроком пребывания в ОРИТ (B)).
 - Рекомендуется титровать седативные препараты для поддержания легкой, а не глубокой, степени седации у взрослых пациентов ОРИТ, если это не противопоказано клинически (+1B).
2. Контроль глубины седации и функции головного мозга
 - Шкала возбуждения-седации Ричмонда (RASS) и шкала седации-возбуждения (SAS) – наиболее достоверные инструменты оценки седации у взрослых пациентов ОРИТ (B).
 - Не рекомендуется использование объективных измерений функции мозга (например, слуховых вызванных потенциалов [AEPs], биспектрального индекса [BIS], индекса Narcotrend[NI], индекса состояния пациента(PSI), или состояния энтропии [SE]) в качестве основного метода контроля седации у тяжелобольных взрослых, не находящихся в коме и не парализованных, так как эти методы не могут считаться достаточной заменой субъективных систем оценки седации (-1B).
 - При наличии возможности в условиях центра анестезиологии и реанимации или специализированных учреждений предлагается использовать объективные измерения функции мозга (AEPs, BIS, NI, PSI, или SE) в качестве дополнения к субъективной оценке седации у взрослых пациентов ОРИТ, получающих блокаторы нервно-мышечного соединения, так как субъективная оценка седации может оказаться невозможной у этих пациентов (+2B).
 - При наличии возможности в условиях центра анестезиологии и реанимации или специализированных учреждений рекомендуется использовать ЭЭГ как для мониторинга несудорожной патологической активности у пациентов ОРИТ с риском развития синкопальных состояний, так для титрования дозы антиконвульсантов для подавления патологической активности у пациентов ОРИТ с повышенным внутричерепным давлением (+1A).
3. Выбор седативных средств
Предпочтительно использование стратегий седации с применением небензодиазепиновых средств (пропофола или дексмедетомидина) вместо бензодиазепинов (мидазолама, диазепам) для улучшения клинических результатов у взрослых пациентов ОРИТ, находящихся на ИВЛ (+2B).
В качестве альтернативного метода седации у пациентов на ИВЛ рекомендованы ингаляционные анестетики (изофлуран и севофлуран).
4. Стратегии седации и профилактики делирия для улучшения исходов у пациентов ОРИТ:
 - Рекомендовано либо прерывать седацию ежедневно, либо использовать легкую седацию для взрослых пациентов ОРИТ, находящихся на ИВЛ (+1B).
 - Рекомендовано сначала проводить анальгезию, а затем седацию (+2B).
 - Рекомендовано обеспечивать сон у взрослых пациентов ОРИТ путем оптимизации условий пребывания, использования стратегий контроля освещения и шума, проведения

лечебных мероприятий в одно время и уменьшения шумовых раздражителей в ночное время (+1С).

- Рекомендуется создавать протоколы для обеспечения эффективного применения рекомендаций по проведению седации у взрослых пациентов ОРИТ (+1В).

5. При лечении постгипоксического состояния в остром периоде показана терапия, направленная на снижение энергетических потребностей головного мозга. Рекомендовано назначение дексмететомидина, пропофола, бензодиазепинов (мидазолам, диазепам). Показана глубокая седация без периодов пробного пробуждения в течение 7 – 8 суток (+1С).

Соблюдение основных принципов проведения седации в ОРИТ, в первую очередь, обеспечения адекватной аналгезии, а также разработка надежных алгоритмов и шкал оценки седации непосредственно у постели больного позволяют улучшить качество лечения пациентов. Современные методы оценки психоэмоционального статуса пациентов в ОРИТ дают возможность контролировать исходы, связанные с нефармакологическими и фармакологическими методами аналгоседации, осуществлять мониторинг и управление уровнем седации. У большинства пациентов ОРИТ обеспечение легкой степени седации связано с лучшими клиническими исходами.