Можливості сучасної седативної терапії

д.мед.н., проф. Дацюк О.І.

- Седативна терапія завжди була важливим, але разом з тим проблемним компонентом інтенсивної терапії ендо- та екзотоксичних станів різного генезу та анестезіологічного забезпечення в периопераційному періоді.
- При цьому, вибір препаратів для седативної терапії в арсеналі лікаря - анестезіолога насправді досить незначний – бензодиазепіни, в тому числі ультракороткої дії (мідазолам), барбітурати короткої дії, опіоїди, пропофол, нейролептики.
- Але, у кожного препарату з вищеназваних груп є ряд суттєвих недоліків, що обмежують їх застосування. Як от, у препаратів з груп бензодіазепінів, нейролептиків, барбітуратів, опіатів – значні, всім відомі побічні ефекти та, або здатність до кумуляції. А пропофол, по суті,являється препаратом для наркозу і не відповідає вимогам, які стоять перед препаратами для керованої седації.
- З огляду на вищевказане, звертає на себе увагу препарат незаслужено, на мою думку, обділений увагою анестезіологів.
- Це дексдор – дексмедетомедин. Оригінальний препарат фінської фірми “Оріон”, аналоги або генеричні препарати – відсутні.
- Дексдор поєднує в собі ряд надзвичайно багатогранних фармакологічних ефектів на центральну, вегетативну нервову, ендокринну та СС системи.

Фармакологічні ефекти Дексдор®

ЦНС

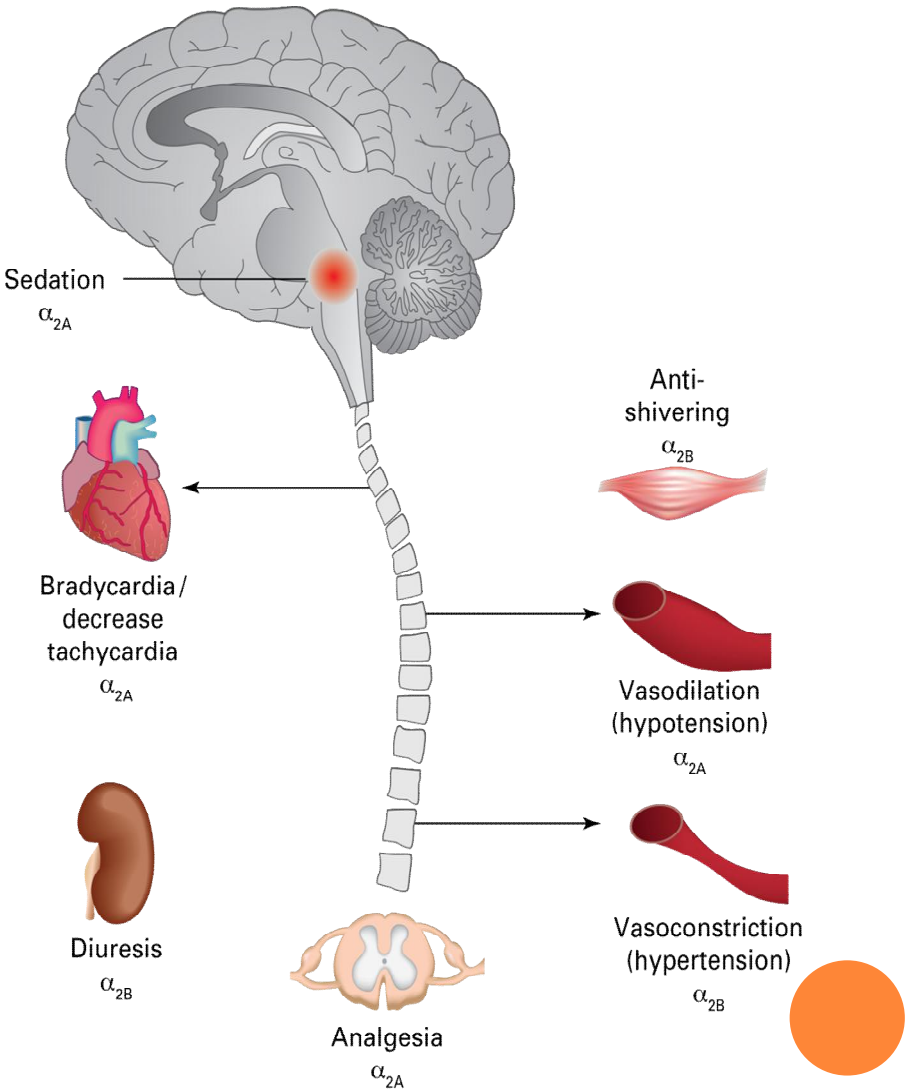
- Седація
- Анксіолізис
- Анальгезія (на спинальному рівні)

ССС

- АТ та ЧСС ↓ (центральна дія)
- АТ ↑ в високих дозах (периферична вазоконстрикція)
- Серцевий викид і потреба в кисні ↓

Інші

- Діурез ↑
- Слиновиділення ↓
- Внутрішньоочний тиск ↓
- Температура судомного порогу ↓
- Секреція інсуліна ↓
- Секреторна і моторна функція кишківника ↓



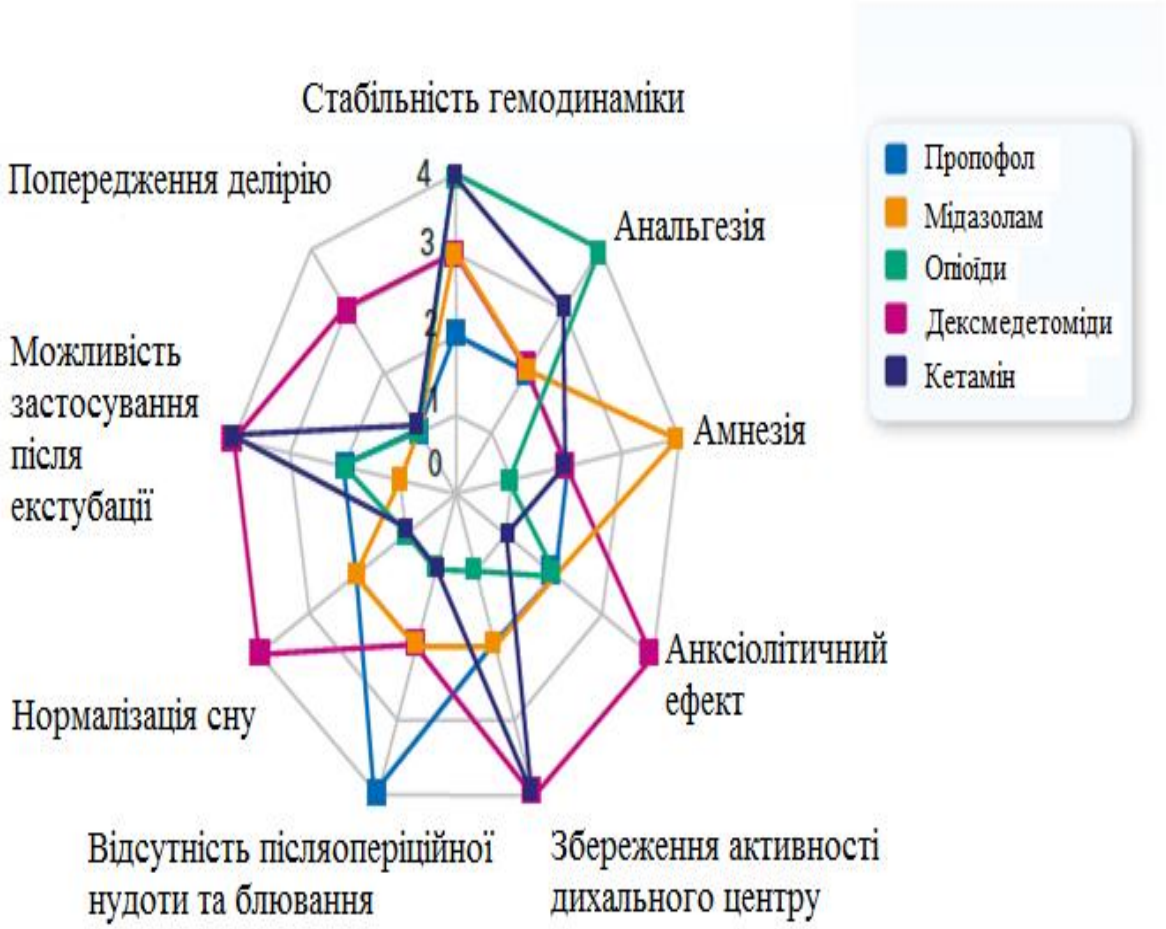
КЛІНІЧНІ ЕФЕКТИ

	Midazolam	Propofol	Opioids	Dex	Haloperidol
Седація	X	X	X	X	X
Відсутність тривоги[,2]	X			X	
Анальгезія[-4]			X	X	
Контакт під час седації[2-4]				X	
Адаптація при відлученні від респіратора[1-4]				X	
Немає депресії дихання[1-4]				X	X
Лікування делірію[1,3-4]				X	X

[1]Harvey MA. *Am J Crit Care.* 1996;5:7-16.
[2]Aantaa R, et al. *Drugs of the Future.* 1993;18:49-56.
[3] Maze M. et al. *Anesthetic Pharmacology:Physiologic Principals and Clinical Practice*. Churchill Livingstone;2004.
[4]Maze M, et al. *Crit Care Clin.* 2001;4:881.

Дексдор має ряд переваг у порівнянні з іншими седативними препаратами, які застосовуються в ВАІТ

Таблиця порівняння седативних препаратів



- Більш високі показники відповідають більш сприятливому впливу на вказану характеристику
- Якісна загальна оцінка (в балах від 0 до 36):

  Дексмедотомідин – 28
  Пропофол – 20
  Мідазолам – 19
  Опіоїди – 20
  Кетамін - 21

[1] Adapted from Longrois D., Conti G. et al. Sedation in non-invasive ventilation: do we know what to do (and why)? Multidisciplinary Respiratory Medicine 2014, 9:56

ПОКАЗИ:

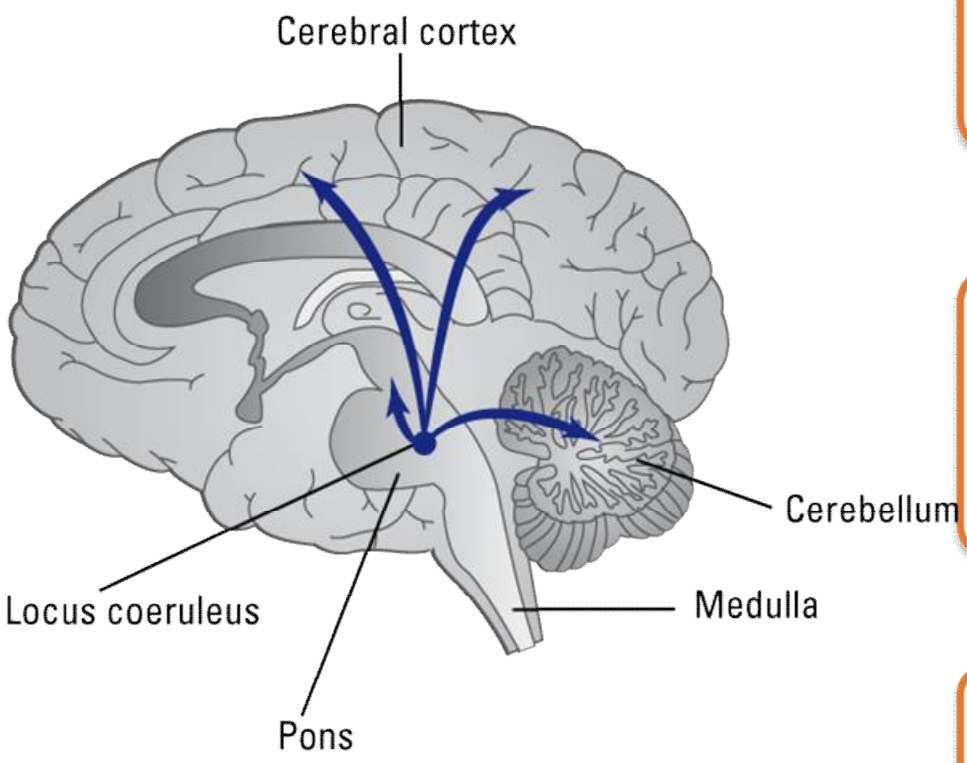
- ВИСОКОСЕЛЕКТИВНИЙ агоніст альфа$_2$-адренорецепторів, забезпечує цільову глибину седації, так само ефективно, як пропофол і мідазолам. Зменшує периферичну та центральну норадренергічну активність.

Седативний ефект дексмедетомедину обумовлений дією на голубу пляму, а не на кору ГМ (як у бензодиазепінів): пацієнт седований, але може прокинутись і взаємодіяти; немає дії (пригнічення) на дихання.

Протилежний вплив на АТ центральний ефект замість периферичного. В преклінічних моделях низькі дози викликають зниження АТ, високі дози – підвищують АТ.

Покази: Седація від легкого до середнього ступеня у ВАІТ

ДЕКОДОТ МЕХАНІЗМ СЕДАЦІЇ:



Стимуляція α_{2A}-адренорецепторів в *locus coeruleus* в стовбурі мозку

↓

Зниження викиду норадреналіну в закінченнях симпатичних нервів

↓

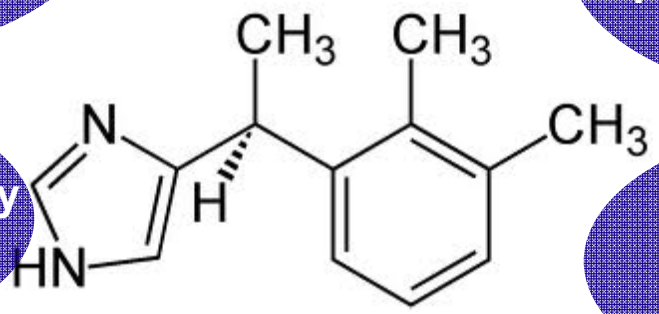
Седація

ФАРМАКОКІНЕТИКА ТА МЕТАБОЛІЗМ ДЕКСМЕДЕТОМІДИНУ

Лінійна ФК.
Не кумулює

Час напіввиведення
$T_{1/2}$ ~ 2 h

Швидкий розподіл
Розподіл $T_{1/2}$ = 6 хвилин



Не потрібно зменшувати дозу при нирковій недостатності

Зв'язок з білками плазми 94%

Стать та вік не впливають на ФК

Метаболізм у печінці → зниження дози при дисфункції печінки

Dexdor – Summary of Product Characteristics 2011 – http://www.ema.europa.eu

ДІЯ

	Midazolam	Propofol	Opioids	Dex	Haloperidol
Подовження відлучення[1]	X	X	X*		
Депресія дихання[1]	X	X	X		
Гіпотензія[1-3]	X	X	X	X	X
Закреп[1]			X		
Делірій	X	X	X		
Тахікардія[1]			Morphine		
Брадикардія[1]			Fentanyl	X	X

*Excluding remifentanil

[1]Harvey MA. *Am J Crit Care.* 1996;5:7-16; [2]Aantaa R, et al. *Drugs of the Future.* 1993;18:49-56; [3]Maze M. *Crit Care Clin.* 2001;4:881;

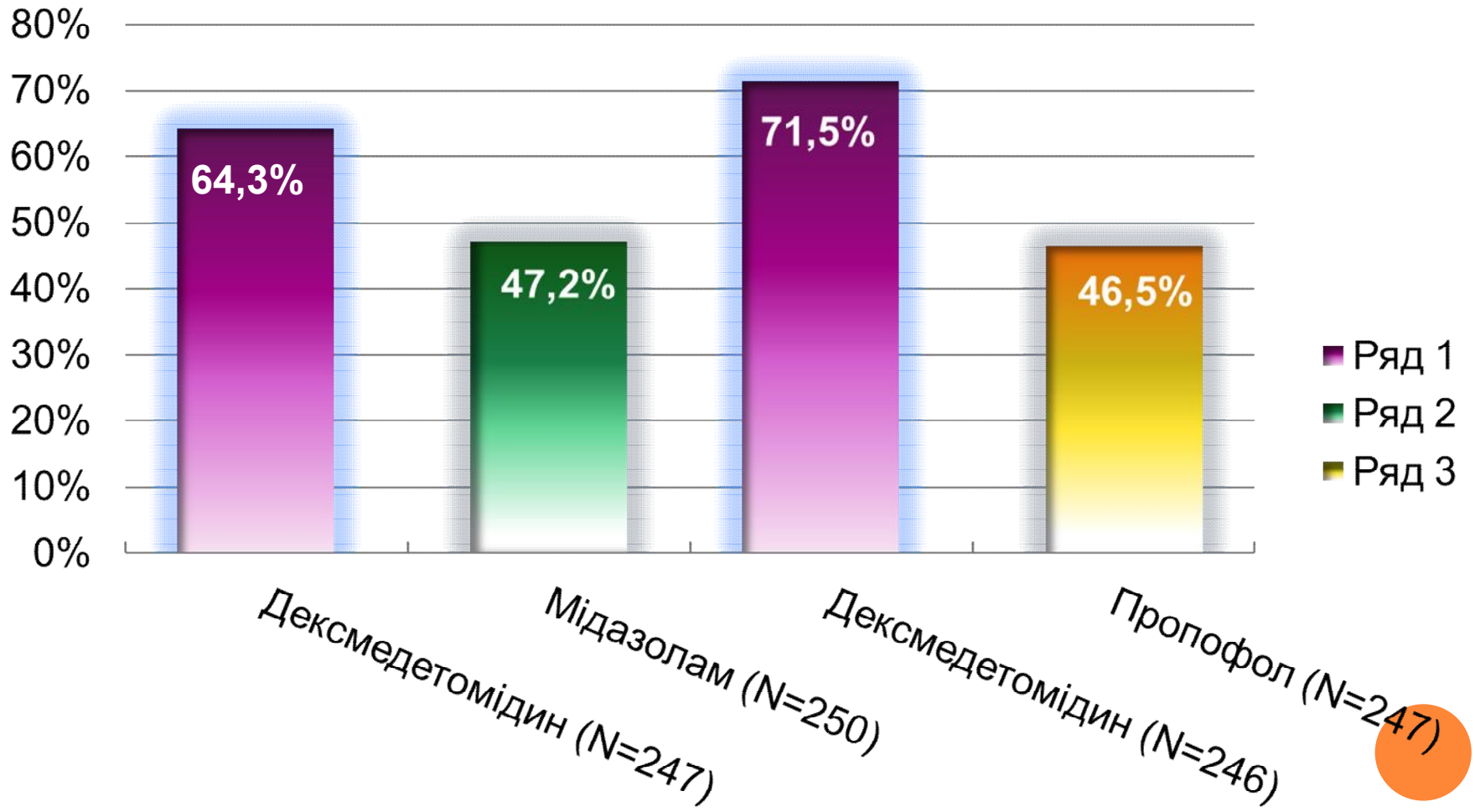
ПОБІЧНІ РЕАКЦІЇ – *КОРЕКЦІЯ*

ПР	Необхідні втручання
Гіпотензія У 25 % пацієнтів	Зменшення дози, рідини, або поєднання з вазоконстрикторами
Гіпертензія У 15 % пацієнтів	Зменшення дози (спостерігалась переважно при застосуванні *дексдору*® в високих дозах, наприклад, під час болюсного введення, що не рекомендовано)
Брадикардія У 13 % пацієнтів	Зменшення дози або антихолінергічні препарати

Dexdor – Summary of Product Characteristics 2011 – http://www.ema.europa.eu

Збудження – дексдор дозволяє успішно досягти та підтримати цільовий рівень седації (RASS від 0 до 1)

Пацієнти з легким рівнем седації (середнє значення RASS від 0 до 1) у дослідженнях MIDEX і PRODEX



Jakob SM et al. Dexmedetomidine vs midazolam or propofol for sedation during prolonged mechanical ventilation: two randomized controlled trials. JAMA. 2012; 307(11): 1151-60.

ПРООПЕРОВАНИХ ПАЦІЄНТІВ У ПОРІВНЯННІ З ПРОПОФОЛОМ

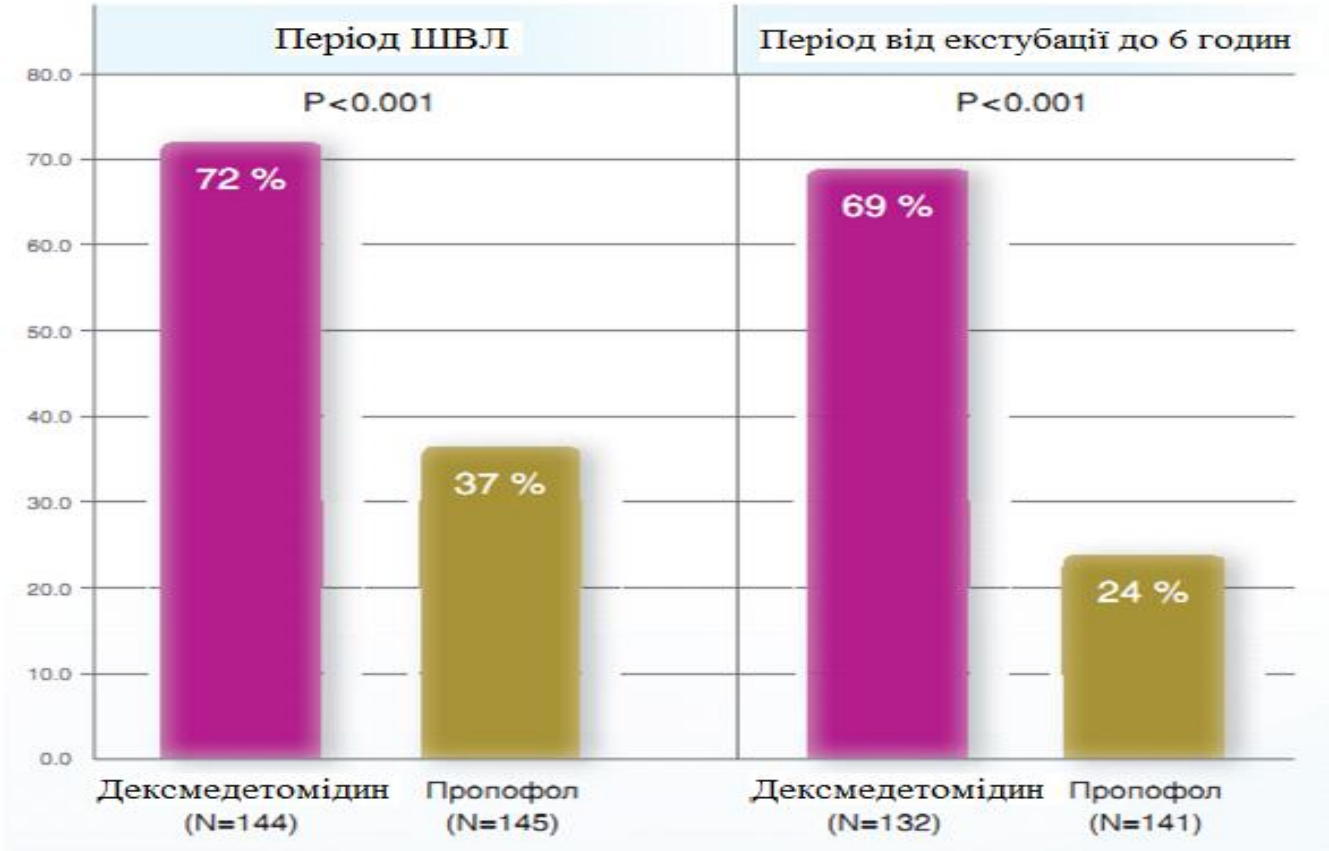
PERIOPERATIVE MEDICINE

Dexmedetomidine *versus* Propofol Sedation Reduces Delirium after Cardiac Surgery

A Randomized Controlled Trial

George Djaiani, M.D., F.R.C.A., F.R.C.P.C., Natalie Silverton, M.D., Ludwik Fedorko, M.D., Ph.D., F.R.C.P.C., Jo Carroll, B.H.A., Rima Styra, M.D., F.R.C.P.C., Vivek Rao, M.D., Ph.D., F.R.C.P.C., Rita Katznelson, M.D.

Процент пацієнтів, які не потребували відповідної терапії морфіном

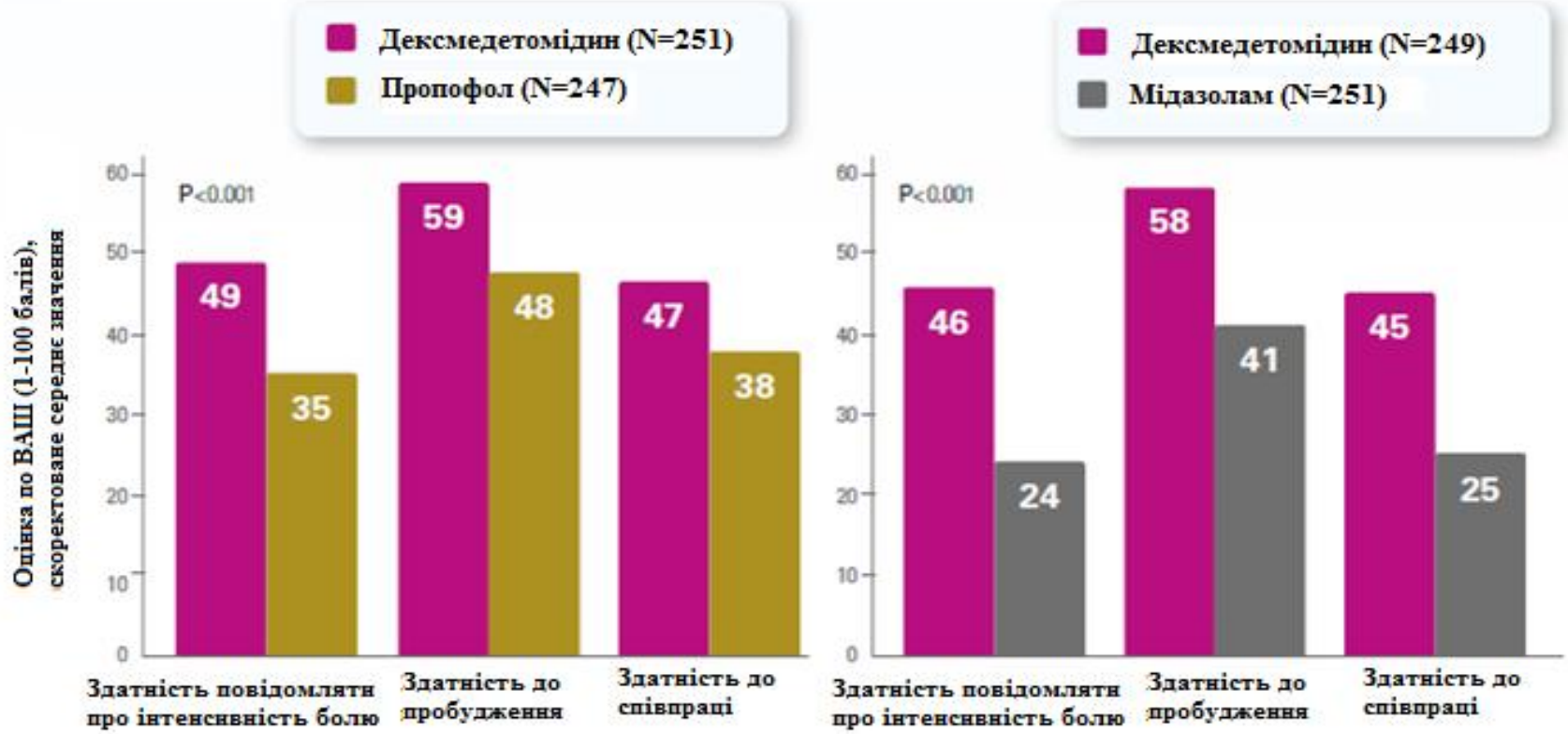


Herr et al. J Cardiothorac Vasc Anesth. 2003 Oct;17(5):576-84.

Дексдор покращує співпрацю з пацієнтом і тактику проведення знеболення

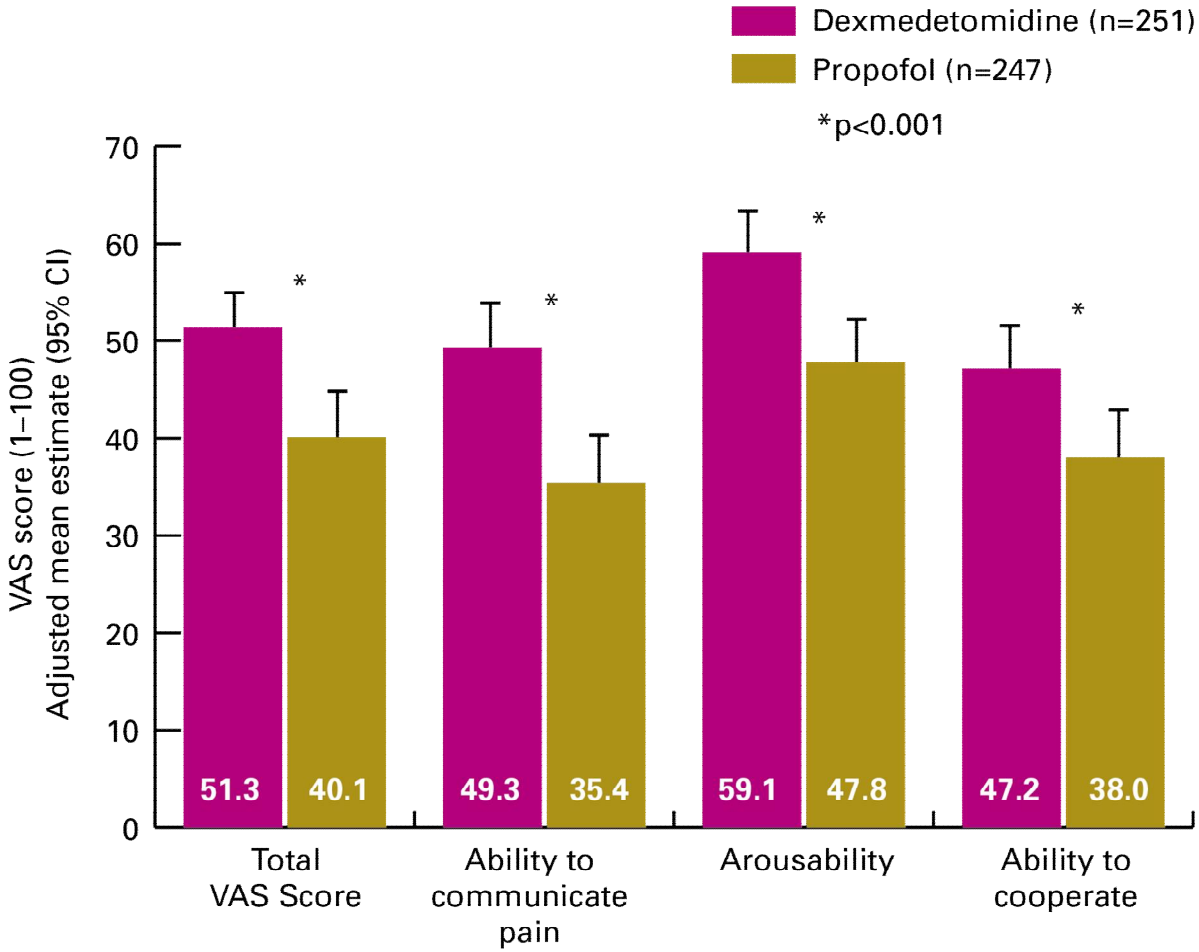
Біль

- **Здатність пацієнта ВАІТ повідомляти про інтенсивність болю, прокидатись і співпрацювати**



* ВАШ - визуально-аналоговая шкала. Показатель ВАШ представляет субъективную оценку, данную медсестрой по исследуемому критерию (например, способность сообщать об интенсивности боли) по шкале от 1 до 100. В инструктаже для медсестер конечные точки обозначены следующим образом: способность к побуждению - от легкого оклика (100) до сна (1); способность сообщать об интенсивности боли (либо ее отсутствии) или необходимости в дополнительном обезболивании (но не оценка боли как таковой); способность к сотрудничеству - как оценка степени взаимодействия с медсестрой (например, выполнение команды)

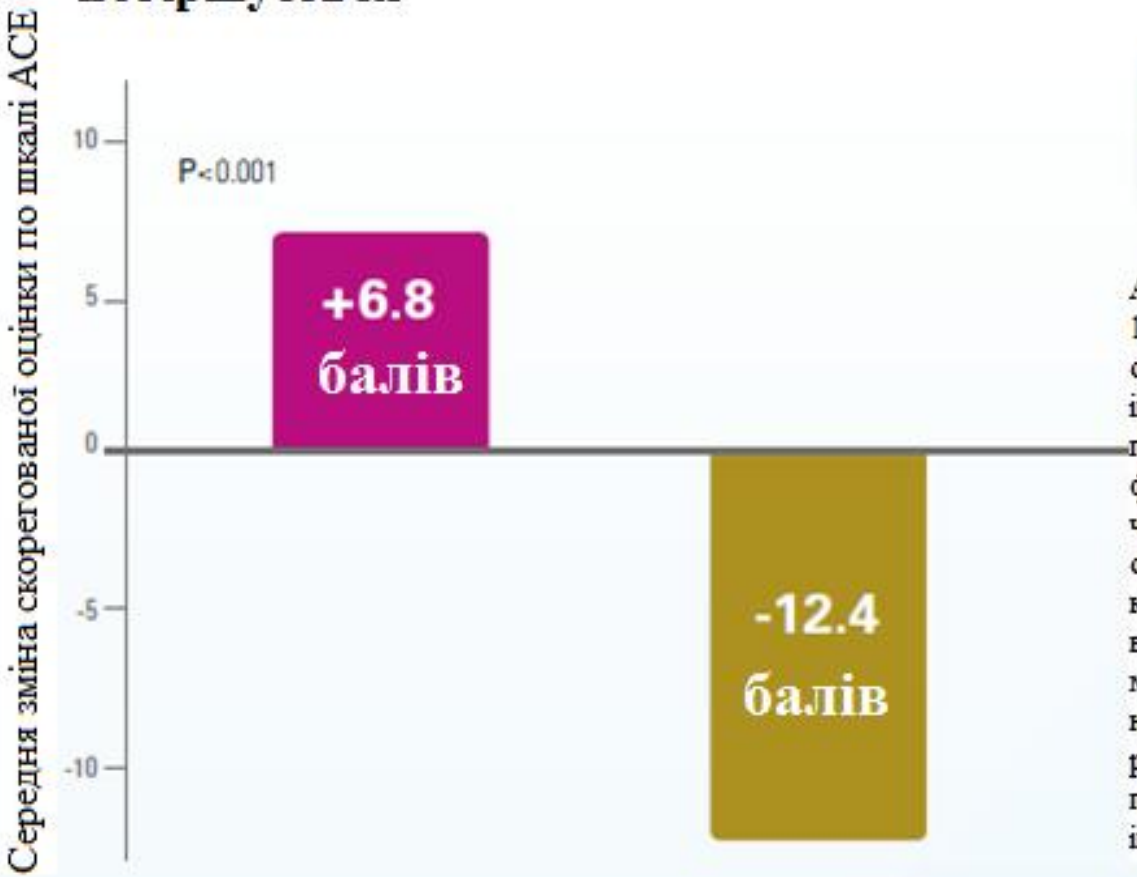
Медсестринська оцінка комунікативності



пацієнти, седовані *дексдором*®, значно більш комунікативні, краще співпрацюють та легше відгукуються, ніж пацієнти на пропофолі, по оцінці

Jakob S et al. JAMA. 2012;307(11):1151-1160

- **Дексмедетомідин може здійснювати нейропротекцію**
- **У пацієнтів ВАІТ при седації дексмедетомідином покращується когнітивна фукція, в той час як при седації пропофолом вона погіршується**

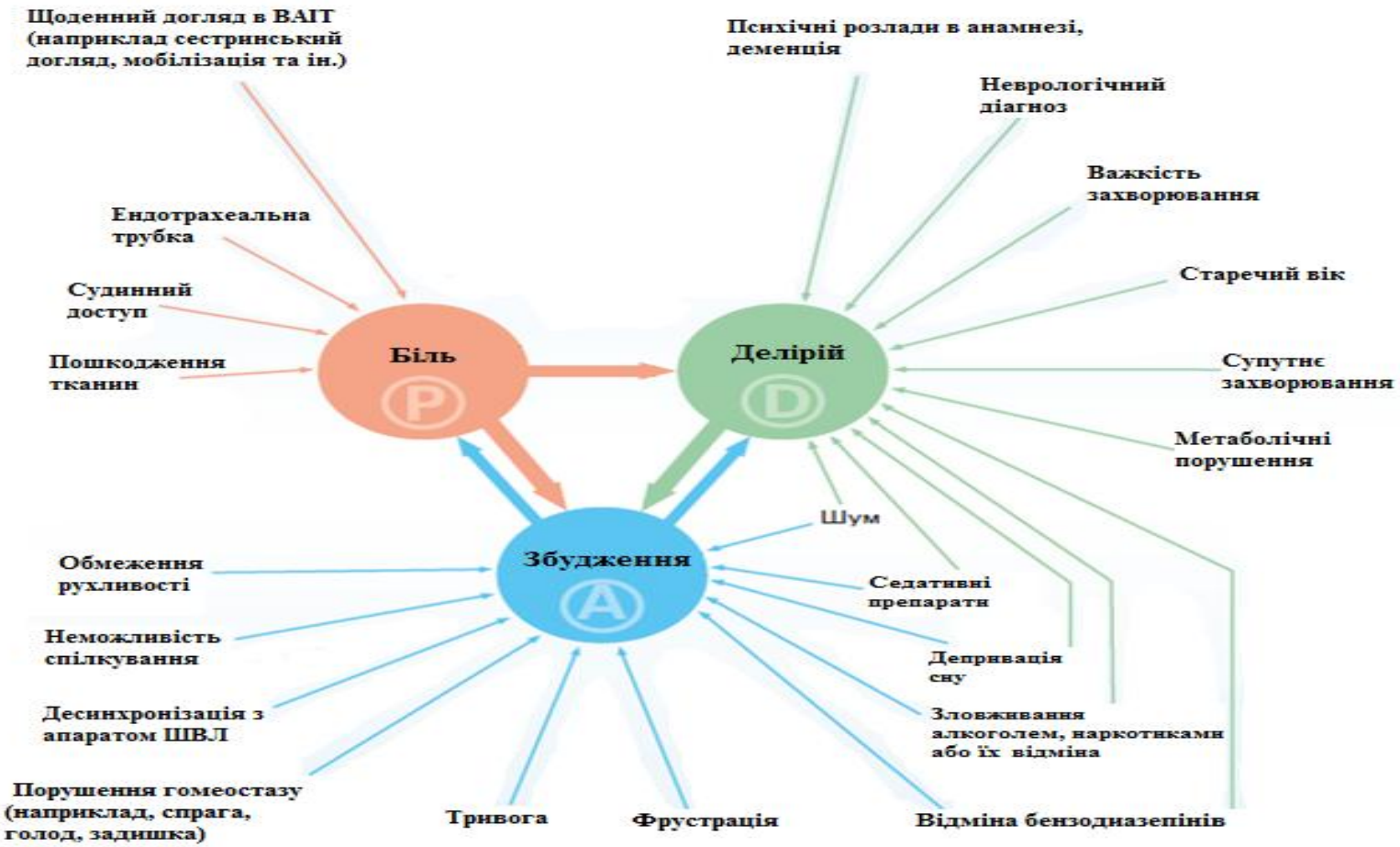


Адаптований когнітивний тест (ACE)
100- бальна шкала, призначина для оцінки когнітивних функцій як інтубованих, так і неінтубованих пацієнтів ВАІТ. Тест оцінює когнітивну функцію через орієнтацію у просторі, у часі, сприйняття, увагу, отримання та обробка інформації. Якщо вербальна комунікація неможлива, пацієнт відповідає "так/ні" в форматі простих моторних команд на питання, які надають можливість вибору. ANIST - рандомізоване, двойне сліпе, перехресне дослідження у 30 інтубованих пацієнтів ВАІТ.

[1] Riker RR et al. Dexmedetomidine vs midazolam for sedation of critically ill patients: a randomized trial (SEDCOM). JAMA. 2009;301:489-99.
[2] Pasin L et al, Dexmedetomidine Reduces the Risk of Delirium, Agitation and Confusion in Critically Ill Patients: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. J Cardiothorac Vasc Anesth. 2014 Dec;28:1459-66.
[3] Ma D et al. Dexmedetomidine produces its neuroprotective effect via the alpha 2A-adrenoceptor subtype. Eur J Pharmacol. 2004;502:87-97.
[4] Sanders RD et al. Dexmedetomidine provides cortical neuroprotection: impact on anaesthetic-induced neuroapoptosis in the rat developing brain. Acta Anaesthesiol Scand. 2010;54:710-6.
[5] Mirski MA et al. Cognitive improvement during continuous sedation in critically ill, awake and responsive patients: the Acute Neurological ICU Sedation Trial (ANIST). Intensive Care Med. 2010 Sep; 36: 1505-13.

Біль, Збудження та Делірій (PAD)

- Біль, Збудження та Делірій - основні фактори стресу для пацієнтів ВАІТ.
- Вони виникають в результаті взаємодії багатьох причин та факторів



[1] Adapted from Reade MC, Finfer S. Sedation and delirium in the intensive care unit. N Engl J Med. 2014;370(5):444-54.

церебральний синдром, для якого характерне порушення свідомості, уваги, сприйняття, мислення, пам’яті, психомоторної поведінки, емоцій, порушенням сну.

Steiner L. Postoperative delirium. Eur. j. Anaestesiol.2011; 628-636

ПІДТИПИ ДЕЛІРІЮ:

1. **Гіперактивний** (галюцинації, марення, збудження, дезорієнтація) – 10-30 %.
2. **Гіпоактивний** (сонливість, незацікавленість подіями навколо, часто не розпізнаються або маскуються під деменцією) – 20-40 %.
3. **Змішаний** (пацієнт може рухатись між двома підтипами) – около 50 %

Meagher D., Moran M., Raju B. Et. al. A new data-based motor subtype schema for delirium. J. Neuropsychiatry

КЛІНІЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ДЕЛІРІОЗНИХ СТАНІВ

Положення	Рівень доказовості
Делірій асоційований з підвищенням смертності у дорослих пацієнтів ВАІТ	А
Делірій пов’язаний з більш тривалим перебуванням у ВАІТ та госпіталізацією дорослих пацієнтів до ВАІТ	А
Делірій пов’язаний з розвитком когнітивних порушень після перебування у ВАІТ дорослих пацієнтів.	В

ДЕЛІРІЙ В ВАІТ

19-80% пацієнтів ВАІТ

- Часто без діагнозу
- Гіперактивна, гіпоактивна або змішана форма
- **Фактори ризику**
  - **вік, супутня патологія, когнітивні порушення в анамнезі, алкоголізм, куріння, інфекція, ГРДС**

Діагноз

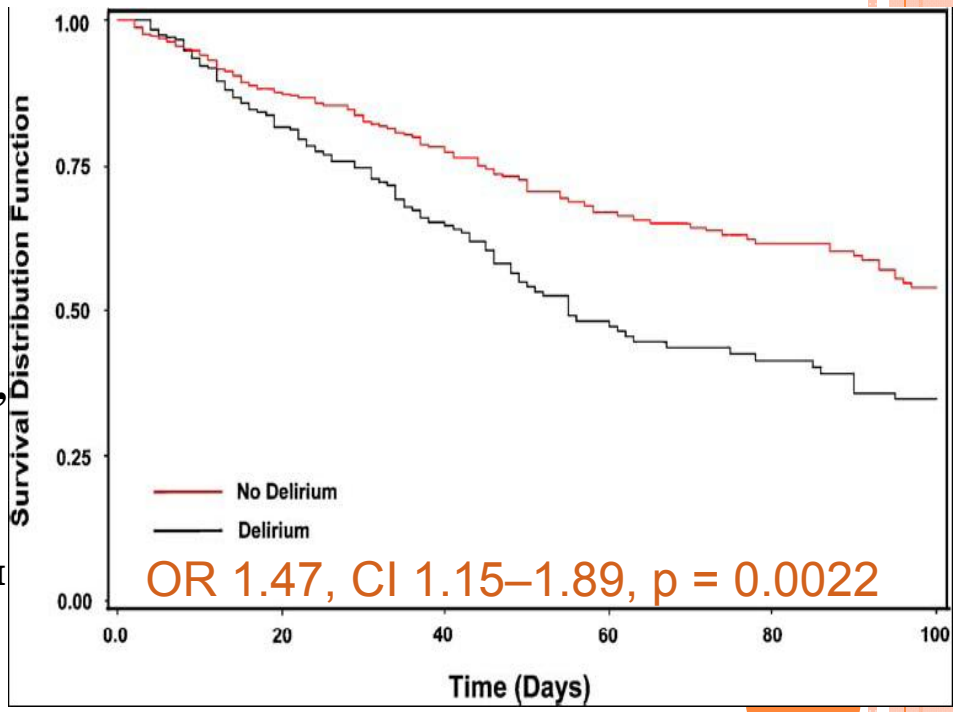
- CAM-ICU (Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit)
- ICDSC (Intensive Care Delirium Screening Checklist)

Лікування

- **"оптимізація інтенсивної терапії"**
- **Зменшення седації та опіоїдів ↓**
- **Галоперидол**
- **Бензодиазепіни не рекомендован (Можуть подовжувати делірій)**
- **Дексметомедин**

- 764 пацієнтів ВАІТ
- 32% делірій

Survival



Quimet et al., Intensive Care Med 2007

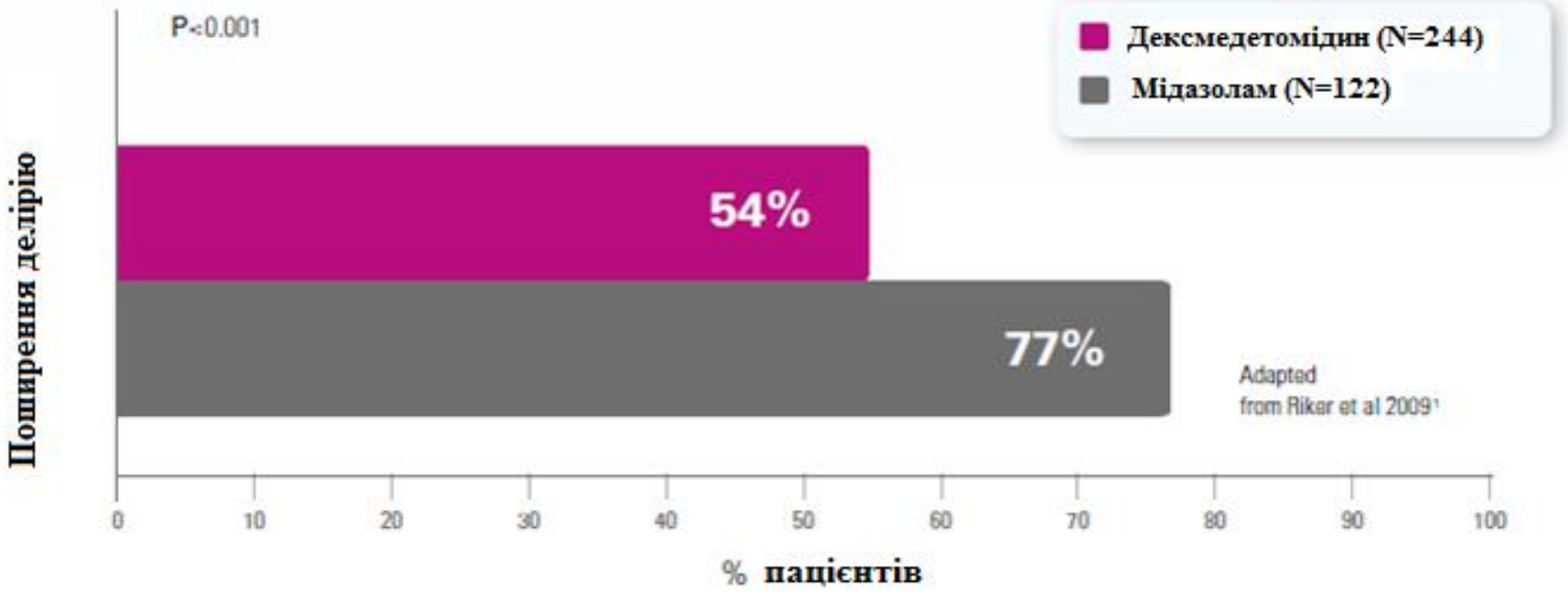
Дексдор зменшує ризик розвитку делірію та покращує когнітивну функцію

Dexmedetomidine for prevention of delirium in elderly patients after non-cardiac surgery: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial

Xian Su, Zhao-Ting Meng, Xin-Hai Wu, Fan Cui, Hong-Liang Li, Dong-Xin Wang, Xi Zhu, Sai-Nan Zhu, Mervyn Maze, Daqing Ma

Делірій

- В клінічних дослідженнях поширення делірію була нижча при седації дексмедетомідином у порівнянні з мідазоламом



ДОЗУВАННЯ

дексдор® необхідно розвести перед *введенням*

дексдор® розводять на глюкозі, 50 mg/ml (5%), розчині Рінгера, манітолу або ізотонічному р-ні 9 mg/ml (0.9 %)

для досягнення потрібної концентрації 4 мкг/мл

НУ ДЛЯ ІНФУЗІЇ *ДЕКСДОР®*

Об’єм *дексдор®*, концентрату, 100 мкг/мл	Об’єм розчинника	Загальний Об’єм
2 мл	48 мл	50 мл
4 мл	96 мл	100 мл
10 мл	240 мл	250 мл
20 мл	480 мл	500 мл

ДОЗУВАННЯ ДЕКСДОРУ® ДЛЯ СЕДАЦІЇ

Пацієнтів, яким вже виконана інтубація та вже знаходяться в стані седації, можна переводити на Дексдор з початковою швидкістю інфузії **0,7 мкг/кг/час**

Швидкість інфузії можна поступово коректувати в межах дози **0,2-1,4 мкг/кг/час** до досягнення бажаного рівня седації

ХВОРИХ

Пацієнти похилого віку	Корекції дози зазвичай не потрібно.
Порушення функцій нирок	Корекції дози зазвичай не потрібно.
Порушення функцій печінки	Дексдор метаболізується в печінці, тому його слід з обережністю застосовувати у пацієнтів з порушенням функцій печінки. Слід розглянути доцільність застосування зниженої підтримуючої дози.

Bielka et al. Ann. Intensive Care (2015) 5:33
DOI 10.1186/s13613-015-0075-7

Annals of Intensive Care
a SpringerOpen Journal

RESEARCH Open Access

Addition of dexmedetomidine to benzodiazepines for patients with alcohol withdrawal syndrome in the intensive care unit: a randomized controlled study

Kateryna Bielka*, Iurii Kuchyn and Felix Glumcher

<u>Дексмедетомідин покращує клінічний результат:</u>

- Дозволяє досягти рівень седації, при якому пацієнт спокійний та готовий до співпраці
- Покращує співпрацю з пацієнтом та тактику лікування болю
- Зменшує частоту розвитку делірію та покращує когнітивну функцію
- Створює умови для синхронізації при довготривалої ШВЛ

[1] Jakob SM et al. Dexmedetomidine vs midazolam or propofol for sedation during prolonged mechanical ventilation: two randomized controlled trials. JAMA. 2012; 307(11): 1151-60.
[2] Riker RR et al. Dexmedetomidine vs midazolam for sedation of critically ill patients: a randomized trial (SEDCOM). JAMA. 2009;301(5):489-99.
[3] Mirski MA et al. Cognitive improvement during continuous sedation in critically ill, awake and responsive patients: the Acute Neurological ICU Sedation Trial (ANIST). Intensive Care Med. 2010 Sep; 36(9): 1505-13.

ДЯКУЮ ЗА УВАГУ!