

УДК 616.89-008.441.3-06+616-036.882-085.214.24+615.214.24

Ф.С.Глумчер, О.В.Стрепетова, М.В.Перебийніс, Є.В.Дьомін

ОПТИМІЗАЦІЯ СЕДАЦІЇ ШЛЯХОМ ВИКОРИСТАННЯ α-2-АГОНІСТУ АДРЕНЕРГІЧНИХ РЕЦЕПТОРІВ ДЕКСМЕДЕТОМІДИНУ У ХВОРИХ З КРИТИЧНИМИ СТАНАМИ, СПРИЧИНЕНИМИ ЗЛОВЖИВАННЯМ АЛКОГОЛЮ

Національний медичний університет імені О.О.Богомольця, Клініка ТОВ «Боріс», Київ

В ході роботи встановлено, що у хворих на тяжкі розлади, спричинені зловживанням алкоголю (АР), оптимальним засобом седатції є дексмедетомедін. Здатність забезпечувати седативний ефект і зниження вегетативної гіперактивності з потенційно меншими негативними респіраторними ефектами і покращенням когнітивних функцій, ніж у бензодіазепінів, робить дексмедетомідін привабливим компонентом лікування таких АР – алкогольної абстиненції та алкогольного делірію. Це особливо важливо, коли симптоми не піддаються корекції високими дозами бензодіазепінів та при вираженому когнітивному дефіциті.

Ключові слова: *дексмедетомедін, седатція, алкогольна абстиненція, алкогольний делірій.*

В Україні, як і у світі в цілому, існує проблема збільшення кількості пацієнтів з алкогольними розладами (АР), зокрема, алкогольним делірієм (АД). За даними ВООЗ, у 2013 р. наша країна займає п'яте місце по вживанню спиртових напоїв серед дорослих і перше – за рівнем дитячого алкоголізму [1, 2]. Від розладів, спричинених зловживанням алкоголю, у нашій країні щорічно гинуть 40 тис осіб. 700 тис. осіб поставлено на наркологічний облік з приводу алкоголізму [3, 4].

Серед хворих, яких госпіталізують до відділень інтенсивної терапії з екзогенними отруєннями і виявами гострих енцефалопатій, алкоголь є найчастішою причиною захворювання, а лікування АД – однією з найпоширеніших проблем для анестезіологів, які чергують у стаціонарах. За статистичними даними [5], у 18 % пацієнтів ВІТ розвиваються гострі стани, спричинені АР, – алкогольним абстинентним синдромом та делірієм. Високою залишається летальність. Так, за даними ВООЗ, у 10 % осіб з хронічним алкоголізмом розвиваються гострі психози, у 75% з яких – АД, летальність при цьому становить 4–5 % [2, 6]. Тому поліпшення результатів інтенсивного лікування АР, особливо – АД, шляхом застосування нових ефективних методів спеціалізованої медичної допомоги, є актуальним завданням.

Серед алкогольних психозів, або АД, – психотичних розладів унаслідок вживання алкоголю, розрізняють три типи: гіперактивні, які супроводжуються агітацією та параноїдом, гіпоактивні та змішані. Перший тип – найпоширеніший та найпростіший для діагностики, оскільки хворі характеризуються постійною руховою активністю (наприклад, висмикування трубок, дренажів), дезорієнтацію, порушенням вербального контакту тощо. Такі пацієнти можуть сприймати навколишню обстановку як ворожу і намагаються втекти, іноді виявляють насильство по відношенню до персоналу або відвідувачей [6]. Гіпоактивна та змішана форми часто не розпізнаються і трактуються як депресивні стани. Диференційно-діагностичним критерієм у таких випадках є симптом дезорієнтації. Поведінка цих пацієнтів може драматично змінюватися протягом годин і навіть хвилин, що часто вводить в оману медичних працівників, та, відповідно, зумовлює надання неадекватної медичної допомоги.

Розвитку делірію передують відміна прийому алкоголю (зазвичай – через 48–96 год), а також такі клінічні ускладнення хвороб і травм, як недостатнє знеболювання, гіпоксемія та ацидоз, тривала іммобілізація, тяжка інфекція, метаболічна та гемодинамічна нестабільність тощо. Пацієнти, які перебувають у ВІТ з обмеженим режимом спілкування, також можуть мати

[†] Ф.С.Глумчер, О.В.Стрепетова, М.В.Перебийніс, Є.В.Дьомін, 2013

синдром відміни алкоголю з розвитком АД. Отже, необхідним є постійний моніторинг коливань рівня свідомості у критичних хворих, який можна здійснити за допомогою спеціальних шкал оцінки порушень когнітивних функцій.

В існуючих стандартах лікування АД зазначено, що воно повинно переважно проводитися седативними препаратами та гіпнотиками. За даними літератури, призначення медикаментів цих груп асоційоване з кращими показниками щодо смертності, тривалості лікування та частоти ускладнень порівняно з іншими (наприклад, нейролептиками) [7, 8]. Не існує доказів переваг одного гіпнотика над іншими, але є дані про ефективність зміни класу використаних гіпнотиків у рефрактерних до лікування випадках, що можна пояснити відмінностями у механізмі дії бензодіазепінів, барбітуратів і пропофолу. Препарати з подовженою дією дещо більш ефективні, а використання короткодійних препаратів пов'язане з меншим ризиком надмірної седації. Нейролептики можуть бути корисні як додаткова терапія при ажитатії, порушеннях сприйняття або порушеннях мислення, які не піддаються адекватному контролю за допомогою седативних гіпнотиків. При лікуванні АД необхідним є також призначення тіаміну в дозі 100 мг усередину або внутрішньовенно як мінімум протягом трьох діб для запобігання розвитку синдрому Корсакова–Верніке, а при встановленій енцефалопатії потрібно призначення вищих доз. Інші препарати, такі як пропранолол, магnezія, етанол і клонідин, мають мало доказів ефективності при АД і не рекомендуються для використання [6]. Клонідин може мати значення при лікуванні синдрому відміни алкоголю без делірію. Відомо, що пацієнти, які проходять лікування з приводу алкогольної абстиненції або АД у ВІТ, часто вимагають збільшення дози бензодіазепінів, що призводить до ускладнень, потребує інтубації трахеї і штучної вентиляції легень (ШВЛ).

Оптимізація седації – далеко не єдина проблема терапії АР. Загальновідомо, що неврологічні ускладнення є найпоширенішими серед цієї групи хворих. Вони можуть бути спричинені не лише зловживанням алкоголю, а й безпосередньо специфічною седативною терапією (наприклад, розвиток когнітивних

порушень або злоякісний нейролептичний синдром). Це пояснює необхідність пошуку засобів, які поєднують безпечну седативну та нейропротективну дію. Одним з таких препаратів є новий седативний засіб – дексмететомідин (дексдор).

Дексмететомідин (дексдор) належить до групи високоселективних агоністів α -2-адренергічних рецепторів [9]. Показаннями до його застосування є седація пацієнтів в умовах ВІТ із досягненням глибини седації від легкої до помірної (від 0 до –3 балів за шкалою RASS). Препарат має незалежні види впливу на центральну та периферійну нервову систему: на рівні периферичних адренергічних нервів блокує негативний зворотний зв'язок, що регулює симпатичний тонус і призводить до вазоконстрикції та зростання артеріального тиску. На рівні ЦНС дексмететомідин діє переважно на блакитне ядро (locus ceruleus) стовбура головного мозку і знижує рівень симпатичної автономної активності, що спричиняє зниження частоти серцевих скорочень (ЧСС), АТ а також модулює седацію, анксиолізис і аналгезію. Центральні і периферійні ефекти дексмететомідину перебувають у певному антагонізмі. При використанні цього препарату у рекомендованих режимах переважають центральні ефекти, при застосуванні високих стартових доз можливі тахікардія і гіпертензія (на початку введення препарату). Дексмететомідин не має вираженого впливу на дихальну активність, проте у дослідженні Sachie Ogawa і співавт. [10] на 13 здорових волонтерах седація препаратом спричиняла достовірне зниження дихального об'єму (з 560 до 430 мл) без суттєвих змін частоти дихання або парціального тиску CO_2 на видиху.

Нами проведено пошук у пошукових системах PubMed Central, MEDLINE за ключовими словами “dexmedetomidine”, “sedation”, “adverse effect” із застосуванням логіки та без застосування ліміту дати публікації. Пошук дав 293 результати. Значна частина з них виявилася нерелевантною (стосувалася експериментальних досліджень, пацієнтів, які перебували на механічній вентиляції легень, або не містила інформації щодо виявлених побічних реакцій). Виявлено 7 досліджень, 2 з яких – опис клінічних випадків, 5 – невеликі за обсягом (до 50

пацієнтів) переважно моноцентрові відкриті контрольовані.

У проспективному рандомізованому контрольованому дослідженні університету Мельбурна (M.C. Reade et al., 2009) [11] відібрано 20 пацієнтів, які перебували на ШВЛ, у яких збудження та делірії були єдиними протипоказаннями до екстубації. Хворих розподілено на дві рандомізовані групи, одна з яких отримувала як антипсихотичний агент галоперидол внутрішньовенно в дозі 0,5–2,0 мг/год, друга – дексмететомідин у дозі 0,2–0,7 мкг/кг/год внутрішньовенно. В 1-й групі тривалість періоду до екстубації (в середньому – 42,2 год) була вдвічі більшою, ніж у 2-й (19,9 год). У пацієнтів 2-ї групи раніше відміняли обмеження рухів, у них була меншою потреба у додатковій седатії (пропофолом, мідазоламом чи опіатами).

У дослідженні Ohata et al. (2008) [12], присвяченому застосуванню препарату під час мікрохірургії гортані, дексмететомідин вводили у рекомендованій дозі (болюс – 1,0 мкг/кг/год, інфузія – 0,5 мкг/кг/год) разом із місцевою анестезією спреєм лідокаїну та болюсними дозами фентанілу. Незважаючи на добру переносність і відсутність ознак дихальної депресії, у половини пацієнтів виникла гіпотензія, що потребувало підтримки малими дозами ефедрину. В дослідженні Ramsay та Luterman (2004) [13] в аналогічних умовах дексмететомідин застосовували у дозі, значно вищій від рекомендованої (інфузія 10 мкг/кг/год), у комбінації лише з місцевою анестезією, без підтримки опіатами. Цікаво, що АТ і ЧСС залишалися в межах норми, без ознак гіпотензії чи брадикардії. Існує думка, що хірургічне втручання на дихальних шляхах дуже сильно стимулює ноцицентивну систему і компенсує спричинені препаратом гемодинамічні ефекти. Досить показовим є проспективне рандомізоване плацебо-контрольоване дослідження дексмететомідину як агенту для монокомпонентної седатії під час оптоволоконної інтубації при збереженій свідомості [14].

Дексмететомідин активно застосовують у практиці не менше ніж 5 років, але мультицентрових рандомізованих плацебо-контрольованих досліджень його безпечності та

ефективності – мало. Існує невелика кількість даних про його клінічне застосування при АР із збудженням та делірієм, що представляє великий інтерес.

Мета роботи – поліпшити результати інтенсивного лікування хворих з алкогольною інтоксикацією шляхом оптимізації седатії дексмететомідином та виявлення опосередкованого впливу на відновлення когнітивного дефіциту в цій групі хворих.

МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ

Дослідження проведено на базі кафедри Національного медичного університету імені О.О.Богомольця – ВІТ приватної клініки «Борис». Об'єктом дослідження були 76 хворих віком від 18 років обох статей з алкогольною інтоксикацією різного ступеня тяжкості, ускладненою абстинентним синдромом або АД, яким була показана седативна терапія через наявність вираженого психомоторного збудження, вегетативних розладів, наявності дезорієнтації та гострого галюцинозу. 46 хворим проводили седатію з включенням дексмететомідину. При госпіталізації хворим надавали інформацію щодо використання методів седатії та отримували письмову згоду. Хворі з тяжкою соматичною патологією, яким також застосовували дексмететомідин (пацієнти з черепно-мозковою травмою, які перебували на ШВЛ з необхідністю адаптації до апаратного дихання, з кардіогенним набряком легенів, респіраторним дистрес-синдромом, хворі похилого віку з розладами психіки внаслідок органічної патології) були виключені з дослідження через неможливість рандомізації даних.

Стандартне лікування пацієнтів передбачало призначення детоксикаційної та симптоматичної терапії, в тому числі електролітних розчинів та внутрішньовенної рідино-замісної терапії, блокаторів протонної помпи (профілактика стресових виразок), вітамінів. Згідно з протоколом оцінки загального стану та наявності психосоматичних розладів використовували ретельно підібрану седативну терапію. До протоколу входило: визначення стану хворого за шкалою APACHE II із ситуаційною оцінкою необхідності інтубації та ШВЛ; визначення порушень свідомості та наявності делірії за спеціальними шкалами

СAM-ICU, RASS, MMSE і тестів Векслера. Шкалу СAM-ICU застосовували для оцінки порушень свідомості пацієнтів у ВІТ за 4 показниками, призначеними для виявлення розладів уваги, – першого найважливішого показника делірії (короткочасна і оперативна пам'ять, здатність до концентрації уваги, розуміння зверненої до хворого мови, сприйняття мови на слух і в письмовому вигляді тощо) [15]. Шкала оцінки моторної активності (RASS) дає змогу ранжувати стан хворих від небезпечно агітованого до безпробудного з проміжними градаціями – чутливий і спокійний [16]. Шкалу MMSE використовували для оцінки стану когнітивних функцій хворого (короткочасної і оперативної пам'яті, здатності до концентрації уваги, розуміння зверненої мови, сприйняття мови на слух і в письмовому вигляді, праксису) [17]. Тести Векслера проводили з метою визначення ступеня порушення пам'яті (актуально при редукції основної симптоматики) [18]. Для підтвердження безпечності дослідження – досягненні оптимального рівня садації – проводили контрольну газометрію та вивчення метаболітів (лактат, глюкоза).

Базова седативна терапія включала крокове призначення бензодіазепінів, нейролептиків, ситуаційно – гіпнотиків. Дексметомідин призначали з метою оптимізації садації з урахуванням його нейропротективного ефекту вже з 1-ї доби перебування у ВІТ, якщо у хворих не було вираженої гемодинамічної недостатності або інших специфічних протипоказань. У хворих із загальним станом за шкалою APACHE II до 14 балів, коли за СAM-ICU делірій не визначався, а оцінка за шкалою MMSE становила до 23 балів, ступінь садації за RASS – від -3 до -1 схема садації включала бензодіазепіни + гіпнотики (сібазон + дексдор + пропофол). До цієї групи віднесено хворих з тяжкою алкогольною інтоксикацією та алкогольним абстинентним синдромом (n=52), з них 20 отримували схему садації сібазон + пропофол, а 32 – сібазон + пропофол + дексдор. При виявленні стану хворих за шкалою APACHE II від 14 до 20 балів, наявності делірії за СAM-ICU, оцінці за MMSE – до 23 балів та ступеня садації за RASS – від +4 до -1 схема садації включала, окрім бензодіазепінів та гіпнотиків (сібазон + пропофол + дексдор), нейролептики (галоперидол). До цієї

групи віднесено хворих з АД (n=24), причому 12 хворих лікували без дексдору, 12 – із застосуванням цього препарату.

В історію хвороби, спеціальну карту і листок спостереження за хворим заносили дані щодо дози седативних препаратів, стану хворих, побічних ефектів та примітки. Протокол лікування та спостереження розповсюджувався виключно на ВІТ.

Для статистичної обробки застосовували методи медичної статистики з використанням обчислювальних програм MS Excel та Statistica [19]. Перевіряли достовірність кожного параметра з урахуванням часу та періодичності зміни в перебігу зазначених розладів. Отримані дані було згруповано в таблиці. Дані по групах перевіряли на нормальність розподілу за допомогою критерію Колмагорова–Вілкоксона та W-тесту Шапіро–Уїлка. Для виявлення статистично значущих відмінностей використовували параметричні та непараметричні методи. Для всіх критеріїв і тестів величину критичного рівня значущості приймали 0,05, тобто різницю визначали як статистично достовірну при $p > 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

У дослідженні взяли участь 72 чоловіки та 4 жінки. Середній вік – $(38,5 \pm 1,2)$ року. Термін алкоголізації – $6,51 (1-21)$ доби. Середня тривалість перебування у відділенні інтенсивної терапії – $6,3 (2-21)$ доби. У 30 хворих (1-ша група) застосовували схему садації без дексметомідину, у 46 (2-га група) – з цим препаратом. Середня тривалість інтенсивної терапії хворих із застосуванням дексдору становила $132,1$ год (95 % довірчий інтервал (ДІ) – $6,8-153,4$), середня доза препарату – $0,64$ мг/кг/год (95 % ДІ – $0,44-0,95$). У 3 хворих тривалість терапії дексметомідином становила менш ніж 24 год. Вони залишили лікувальний заклад за власним бажанням і були виключені із статистичного аналізу. В 1 пацієнта спостерігали делірій з вираженим психомоторним збудженням, агресією до медперсоналу, дезорієнтацію в просторі, слуховими і зоровими галюцинаціями. Загальна дія седативних препаратів не давала ефекту (сібазон – 40 мг болюсно через кожні 15 хв, пропофол – 400 мг, тіопентал натрію – 400 мг, галоперидол – 2 мг на тлі інфузії дексдору –

10 мкг/кг/год), тому через небезпеку ускладнень седації, розвитку судом, набряку головного мозку хворого переведено на ШВЛ упродовж 3 діб. Введення седативних засобів поновлено через 6 год (дексмедетомідин у дозі 0,5 мкг/кг/год, галоперидол та сібазон – у значно менших дозах, ніж при звичайній схемі седації).

Статистичний аналіз дав змогу порівняти режими дозування седативних препаратів у групах хворих. При застосуванні дексдору доза сібазону зменшувалася в середньому на (40 ± 10) мг. Статистично значущим було зниження дози сібазону на 51,6 % за перші 24 год перебування у ВІТ. Доза галоперидолу знизилася в 2-й групі на 2,2 мг (40,3 %) за першу добу застосування дексмедетомідину ($p = 0,052$; 95 % ДІ – 0,03–11,23). Спостерігали також достовірне зменшення дози пропофолу: при правильному застосуванні дексдору, в середньому за 24 год знижували дозу пропофолу на (260 ± 80) мг. Проте виключити застосування пропофолу як швидкодіючого гіпнотика було неможливо. Це пов'язано з тим, що під час титрування і підбору дози дексдору не виникає снодійного ефекту – седація настає поступово, після введення навантажувальної дози або болюсу. Оскільки болюс дексмедетомідину, на нашу думку, не є абсолютно безпечним заходом (велика ймовірність гіпотензії через симпатолітичний ефект), застосовували доверне болюсне введення пропофолу, що давало змогу оптимізувати седацію на необхідному рівні. У 3 пацієнтів, яким було застосовано дексдор болюсно, спостерігали гіпотензію – до АТ 60/40 мм рт. ст., брадикардію – до 40 за хв, холодний липкий піт, мрамуровість шкірних покривів. Ці хворі мали термін алкоголізації більший, ніж середній – до 10 діб і перебували в стані вираженої гіповолемії, що визначалася клінічно.

Гемодинамічні ефекти: після введення навантажувальної дози спостерігали зниження АТ – у середньому на 13,8 % ($p = 0,002$, 95% ДІ – 3,8–15,4 %), що було доцільним, оскільки більшість хворих госпіталізовано із симптомом артеріальної гіпертензії різного ступеня. Цей факт є сприятливим для лікування, оскільки при застосуванні десмедетомідину не виникає потреби у додаткових гіпотензивних засобах. За умови

оптимізації седації на рівні RASS 0 та -1 АТ досягав нормальних значень. Було статистично значущим значне зниження через 4,7 год (42,3%) під час фази насичення препаратом: систолічне АТ – вище за 140 мм рт. ст. ($p = 0,02$, 95 % ДІ – 0,8–8,6) протягом доби після початку інфузії дексмедетомідину. Початковий підвищений АТ різко знижувався протягом перших 2 год після введення дексмедетомідину. При оптимізації седації на необхідному для хворого рівні ЧСС у середньому становила $(63,4 \pm 6,1)$ за хвилину. При цьому зменшення протягом перших 4 год від початку дії дексмедетомідину було швидшим, ніж зниження протягом наступних 20 год, що може пояснити накопиченням дексмедетомідину в організмі. Середнє зменшення ЧСС, яке спостерігали за добу після застосування препарату, становило 23,4%. У хворих, яким застосовували дексмедетомідин, інших засобів для корекції тахікардії не було потрібним.

Вихідні рівні середнього артеріального тиску (САТ) статистично значущо відрізнялися між групами (табл.1) ($p = 0,22$). Динаміка зниження САТ за період з 1-ї до 3-ї доби статистично достовірна. Починаючи з 1-ї доби, відбувалося суттєве зниження САТ в обох групах ($p < 0,001$), з 2-ї – стабілізація показника з незначним його коливанням у бік зниження. В 2-й групі хворих зафіксовано статистично значущу динаміку, більш виражену, ніж у 1-й групі хворих, що, ймовірно, зумовлено вищими значеннями САТ на момент госпіталізації до стаціонару ($p < 0,005$).

Динаміку змін САТ щодобово представлено на рис. 1, з якого випливає, що в обох групах хворих відбувалося поступове зниження САТ, а також мала місце тенденція до стабілізації САТ упродовж періоду лікування.

В динаміці середніх показників ЧСС у хворих обох груп, яким до схеми седативної терапії додавався дексмедетомідин, теж спостерігались характерні зміни (табл.2). Вихідний рівень ЧСС був вірогідно вищим у 2-й групі, ніж у 1-й ($p = 0,016$). Суттєве зниження пульсу виявлено на 1-шу та 2-гу добу лікування в обох групах, з подальшою стабілізацією цього параметра. Динаміка ЧСС в обох групах є

Таблиця 1. Динаміка середнього значення САТ у групах хворих

Група	Показник	Доба спостереження						
		0	1	2	3	4	5	6
1-ша (n=28)	САТ	107,9±7,6	85,4±6,0	77,9±5,5	75,7±5,3	76,6±5,4	77,8±5,5	77,0±5,4
	САТ в динаміці,%	-	-20,7	-27,7	-29,7	-28,9	-27,7	-28,5
	p _{0-n}	-	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001
2-га (n=18)	САТ	117,2±12,8	89,3±9,8	78,7±8,6	76,6±8,4	75,5±8,2	79,3±8,7	77,9±8,5
	САТ в динаміці,%	-	-23,8	-32,8	-34,6	-35,6	-32,3	-33,5
	p _{0-n}	-	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001
p*		0,22	0,204	0,75	0,748	0,659	0,603	0,703
p**			0,164	0,034	0,028	0,007	0,038	0,028

Примітки: p_{0-n} – рівень вірогідності різниці відносно вихідного рівня за критерієм Вілкоксона;

* – рівень вірогідності різниці між 1-ю та 2-ю групами за критерієм Манна-Уїтні;

** – рівень вірогідності різниці між групами за критерієм Манна-Уїтні.

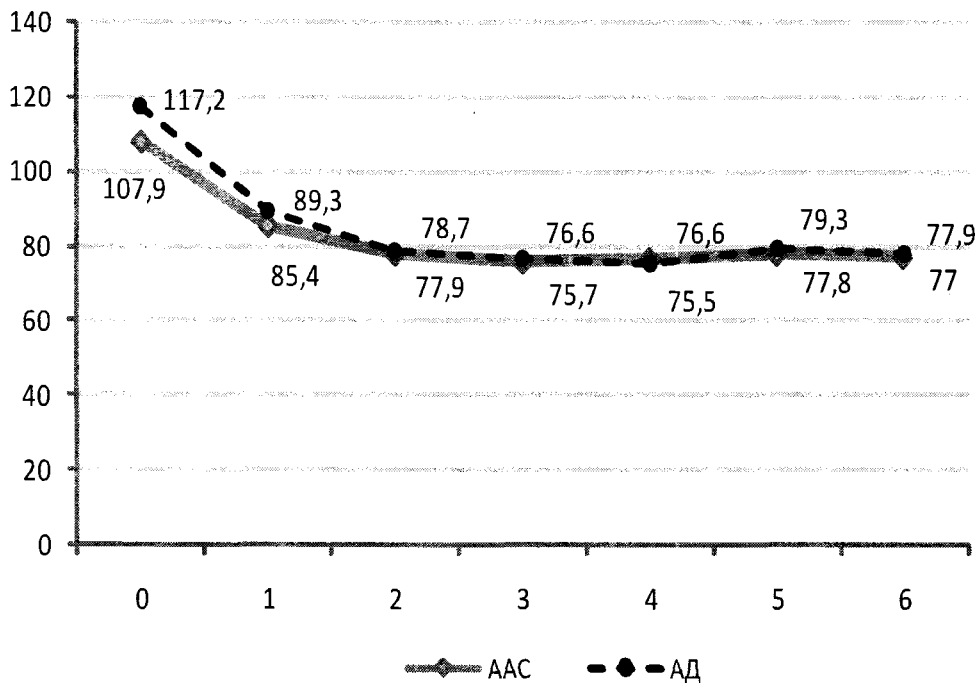


Рис. 1. Динаміка САТ за період застосування дексметомідину.

порівнянню. У хворих 2-ї групи з 2–4-ї доби спостереження різниця [E1] була вірогідною, проте не клінічно значущою. Наприкінці спостереження різниця між групами була статистично вірогідною (табл. 2).

На рис. 2 наведено динаміку ЧСС в обох групах. З даних рис. 2 видно, що в обох групах відбувалося зниження ЧСС у «безпечних» межах, яке мало тенденцію до стабілізації наприкінці лікування.

Для вивчення безпечності седатції дексметомідіном та виключення впливу на дихання цього засобу проводили газометрію та вивчення вмісту метаболітів. Лабораторні дослідження проводили при оптимізованому

ступені седатції на рівні 0 та -2 за RASS щоденно. В дослідженні не виявлено статистично вірогідної різниці у показниках кислотно-основного стану, CO₂ та метаболітів крові. Найбільш вираженою була вірогідна тенденція

Таблиця 2. Динаміка середнього значення ЧСС у групах хворих

Група	Показник	Доба спостереження							
		0	1	2	3	4	5	6	
1-ша (n=28)	ЧСС	132,6±7,6	83,1±10,5	65,5±5,6	64,3±5,5	63,6±5,4	64,9±5,5	63,8±5,5	
	ЧСС в динаміці, %	–	-32,2	-46,6	-47,6	-48,1	-47,1	-48	
	P _{0-n}	–	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001	
2-га (n=18)	ЧСС	131,5±16,7	87,2±5,3	73,2± 9,3	70,2±8,3	71,1±8,5	66,9±8,0	68,0±7,7	
	ЧСС в динаміці, %	–	-33,7	-44,3	-46,6	-45,9	-49,1	-47,6	
	P _{0-n}	–	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001	
p *		0,016	0,085	0,018	0,008	0,0011	0,202	0,09	
p **			0,752	0,185	0,612	0,116	0,219	0,836	

Примітки: p_{0-n} – рівень вірогідності різниці відносно вихідного рівня за критерієм Вілкоксона;

* – рівень вірогідності різниці між 1-ю та 2-ю групами за критерієм Манна–Уїтні;

** - рівень вірогідності різниці між групами за критерієм Манна–Уїтні.

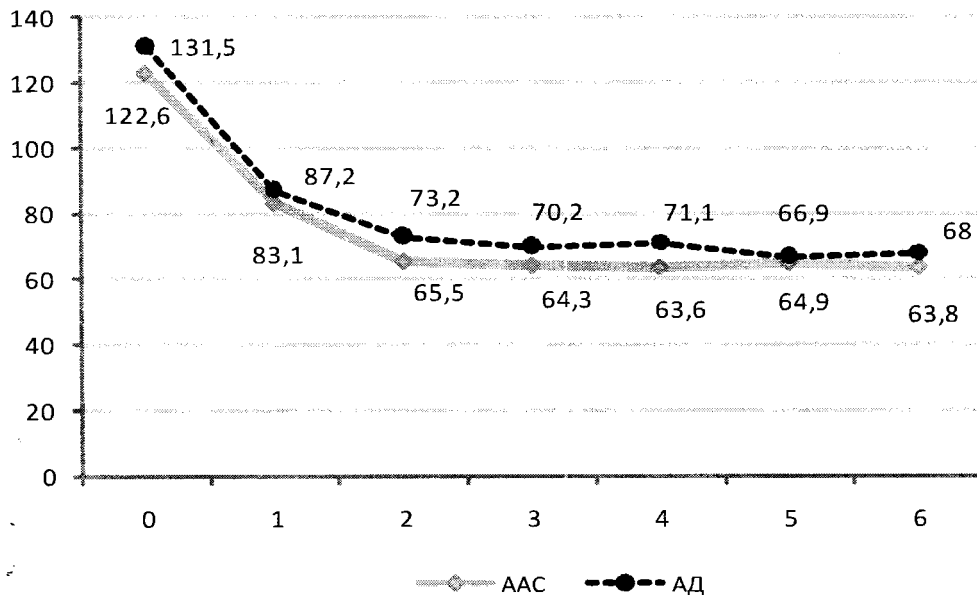


Рис. 2. Динаміка ЧСС у період застосування дексметомідіну.

до підвищення оксигенації порівняно з 1-ю добою лікування, що можна пояснити постійною O_2 -підтримкою через назальні канюлі. У хворих ($n=10$), у яких був встановлений центральний венозний катетер (пункцію–катетеризацію внутрішньої яремної вени проводили під УЗД-контролем, що підтверджувало місце знаходження катетера), відбирали проби венозної крові, яка витікає з головного мозку крізь яремні вени (Sv_jO_2) з метою виключення гіпоксії головного мозку. При седатії дексмететомідином показники варіювали в межах референтних значень норми, що свідчить про відсутність ознак гіпоксії мозку під час седатії, а також про позитивний вплив на метаболізм головного мозку.

Клінічно несприятливі наслідки, пов'язані з дексмететомідином, запідозрили лише в одного пацієнта, в якого при введенні препарату виникла брадисистоія (до 20 с), ліквідована непрямим масажем серця. При цьому на 2–3-й компресії хворий розплющив очі і поскаржився на порушення процесу засинання. Інфузію дексдору було припинено, седатію продовжили іншими засобами з обережністю. У 3 хворих мав місце «синдром відміни десмететомідину» – після інфузії цього засобу впродовж 5–6 діб, за наявності показань до припинення постійного введення, впродовж 60 хв розвинулися такі ознаки: виражена гіпотензія, тахікардія, втрата свідомості або психомоторне збудження, мармуровість шкірних покривів, гіпергідроз. Лікування інфузійною терапією та короткочасне внутрішньовенне введення симпатоміметиків (мезатон) у малих дозах були ефективними. У частини хворих спостерігали брадікардію та гіпотензію одночасно. Дозу препарату зменшували або короткочасно припиняли його інфузію. При цьому потреби у додаткових засобах корекції гемодинаміки не було, параметри відновлювалися практично одночасно із пробудженням хворого.

ВИСНОВКИ

Здатність забезпечувати седативний ефект і зниження вегетативної гіперактивності з потенційно меншими негативними

респіраторними ефектами та покращенням когнітивних функцій, ніж у бензодіазепінів, робить десмететомідин перспективним компонентом лікування тяжких АР – алкогольної абстиненції та АД. Це особливо важливо, коли симптоми не піддаються корекції високими дозами бензодіазепінів, оскільки седативний ефект здійснюється ГАМК-незалежним шляхом. У цьому дослідженні комплексна седатія з дексмететомідином сприяла достовірному зниженню доз бензодіазепінів, гіпнотиків та нейролептиків, а також зменшенню кількості побічних медикаментозних ефектів (порушення дихання та нейролептичний синдром). Доведено безпечність застосування препарату, оскільки вплив на гемодинаміку впродовж тривалого періоду часу (6 діб) не призводив у більшості хворих до несприятливих наслідків, а, навпаки, сприяв стабілізації нормального рівня АТ. За статистичними даними, у хворих, яким було застосовано схему седатії з дексмететомідином, симптоматика делірію зникала швидше. За даними шкал, котрі характеризують когнітивний дефіцит, зафіксували швидше відновлення когнітивних функцій у хворих з абстинентним синдромом та АД, до схеми лікування яких входив дексмететомідин.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Зріз наркотичної ситуації в Україні (дані 2010 р.). Вієвський А.М., Жданова М.П., Сидяк С. В. та ін. (2011). Український медичний та моніторинговий центр з алкоголю і наркотиків МОЗ України. Київ, 22 с.
2. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ), доклад «О положении в области алкоголя и здоровья» [Електронний ресурс] / Режим доступа : <http://www.gazeta.ru/social/2011/02/18/3530314.shtml>. – Название с экрана.
3. Украина – в пятерке самых пьющих стран мира [Електронний ресурс] / Режим доступа : http://narcoolog.com.ua/alcohol/prevalence/voz_ukraina_v_1110.html. – Название с экрана.
4. Алкоголь та українці: традиція чи загроза? [Електронний ресурс] / Режим доступа : http://www.bbc.co.uk/ukrainian/forum/story/2004/08/040824_interactive_alcohol.shtm. – Назва с экрана.
5. de Wit M., Jones D.G., Sessler C.N. et al. (2010) Alcohol-use disorders in the critically ill patient. *Chest*;138: 994–1003.
6. Carrie Sona Assessing Delirium in the Intensive Care Unit (2009). *Sona Carrie Crit. Care Nurse*;29, 2: 103-105.
7. Наркология: национальное руководство (2008) Под ред. Н.Н. Иванца, И.П. Анохиной, М.А. Винниковой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 720 с.,

8. Альтшуллер В.Б., Козлов А.А., Деревлев М.М., Синицина Т.Л. (2012) Фармакотерапия острой алкогольной интоксикации. Фармацевтический вестник, № 6. с. 122-126.
9. Rayner S., Weinert C., Peng H. et al. (2012) Dexmedetomidine as adjunct treatment for severe alcohol withdrawal in the ICU. *Annals of Intensive Care*: 2. – Mode of access : URL : <http://www.annalsofintensivecare.com/content/2/1/12>. – Title from the screen.
10. Sachie Ogawa i cnisav.
11. Reade M.C., O'Sullivan K., Bates S., et al. (2009) Dexmedetomidine vs. haloperidol in delirious, agitated, intubated patients: a randomised open-label trial. *Crit. Care*: 13(3): 75.
12. Ohata H., Tanemura E., Dohi S. (2008) Use of high-dose dexmedetomidine infusion for anesthesia and sedation in a patient for microlaryngeal surgery maintained with spontaneous breathing. 57(4): 428-32.
13. Ramsay M.A., Luterman D.L. (2004) Dexmedetomidine as a total intravenous anesthetic agent. 101(3): 787-90.
14. Ely E., Margolin R., Francis C. et al. (2001) Evaluation of delirium in critically ill patients: validation of the Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU). *Crit Care Med*: 29(7):1370-9.
15. Sessler C., Gosnell M., Grap M. et al. (2002) The Richmond Agitation-Sedation Scale: validity and reliability in adult intensive care patients. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*; 166: 338-1344.
16. Краткая шкала оценки психического статуса (MMSE) [Электронный ресурс] / Режим доступа: <http://memini.ru/tests/23789>
17. Блейхер В.М., Крук И.В., Боков С.Н. (2002) Клиническая психология: Руководство для врачей и клинических психологов. М.: Изд-во Моск. психолого-социального института: Воронеж: НПО «МОДЭК», 512 с.
18. Халафян А.А. *Statistica 6*. (2007) Статистический анализ данных. М., Бином-Пресс, 508 с.

В ходе работы установлено, что у больных с тяжелыми алкогольными расстройствами (АР), оптимальным средством седации является дексмедетомедин. Способность обеспечивать седативный эффект и снижение вегетативной гиперактивности с потенциально меньшими негативными респираторными эффектами и улучшением когнитивных функций, чем у бензодиазепинов, делает дексмедетомидин привлекательным компонентом лечения таких АР – алкогольной абстиненции и алкогольного делирия. Это особенно важно, когда симптомы не поддаются коррекции высокими дозами бензодиазепинов, при выраженном когнитивном дефиците.

Ключеві слова: дексмедетомедин, седация, алкогольная абстиненция, алкогольный делирий.

Patients with severe disorders caused by alcohol abuse (AD) may be sedated by dexmedetomidin because of its ability to provide sedation and reduced autonomic hyperactivity disorder with potentially fewer adverse respiratory effects and improve cognitive function than benzodiazepines. In fact, it makes dexmedetomidin attractive component of treatment of AD – alcohol and alcohol withdrawal delirium. This is particularly important when the symptoms are not amenable to correction with high doses of benzodiazepines and with marked cognitive deficits.