

ЗАСТОСУВАННЯ ДЕКСМЕДЕТОМІДИНУ ДЛЯ СЕДАЦІЇ ПАЦІЄНТІВ У СТАНІ ВІДМІНИ АЛКОГОЛЮ У ВІДДІЛЕННІ ІНТЕНСИВНОЇ ТЕРАПІЇ

К. Ю. Белка

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця МОЗ України, м. Київ

APPLICATION OF DEXMEDETOMIDIN FOR SEDATION OF PATIENTS IN ALCOHOL WITHDRAWAL STATE IN THE ICU

K. Yu. Belka

Стан відміни алкоголю може бути як безпосередньою причиною госпіталізації пацієнтів до відділення інтенсивної терапії (ВІТ), так і супроводжувати чи ускладнювати інший критичний стан або періопераційний період. Алкогольну залежність виявляють у 10 — 33% пацієнтів ВІТ, у 18% з них — діагностують стан відміни алкоголю [1]. Стан відміни, що, як правило, виникає через 6 — 48 год після останнього вживання алкоголю, часто супроводжується не тільки помірно вираженими загальними та вегетативними симптомами (головний біль, нудота, гіпертензія, tachікардія, тремор, безсоння, тривога), а й клінічним станом, що потребує медикаментозної седації та інтенсивної терапії (психомоторне збудження, галюцинації, судороги тощо). Від 20 до 33% пацієнтів у стані відміни алкоголю госпіталізують до ВІТ, у 5 — 20% з них діагностують алкогільний делірій [1].

БЗД є найпоширенішими та ефективними засобами для седації пацієнтів у стані відміни [2, 3], проте, на практиці навіть максимальні дози БЗД недостатні для контролю симптомів, а препарати тривалої (наприклад, лоразепам) та короткої (мідазолам) дії недоступні в Україні. Разом з тим, призначення БЗД у високих дозах може спричинити пригнічення дихання, метаболічний ацидоз, збільшення ризику аспірації, госпітальної пневмонії та потреби у штучній вентиляції легень (ШВЛ). За наявності печінкової недостатності, що часто спостерігають у пацієнтів у стані відміни, збільшується ризик надмірної седації через подовжений седативний ефект БЗД. Альтернатив-

Реферат

Вивчено ефективність та безпечність седації у 44 пацієнтів у стані відміни алкоголю з застосуванням внутрішньовенної інфузії дексмедетомідину. Під впливом препарату тривалість цільового рівня седації збільшувалась на 20%, надмірної або недостатньої седації — зменшувалась на 10%, відзначали регрес симптомів відміни алкоголю, кращу комунікацію, зменшення дози бензодіазепінів (БЗД) з 40 до 30 мг на добу та нейролептиків для контролю симптомів стану відміни. Найчастішими ускладненнями при застосуванні дексмедетомідину були брадикардія та гіпотензія. Інфузія дексмедетомідину може бути альтернативою БЗД для седації пацієнтів у стані відміни алкоголю легкого або помірного ступеня або його доцільно застосовувати додатково до БЗД і нейролептиків у пацієнтів за важкого стану відміни алкоголю.

Ключові слова: стан відміни алкоголю; седація; дексмедетомідин.

Abstract

The efficacy and safety of sedation on 44 patients in alcohol withdrawal state (AWS) for use of intravenous dexmedetomidine infusion. Dexmedetomidine increased the duration of target sedation level to 20%, decreased the duration of excessive/insufficient sedation to 10%, it was associated with AWS symptoms regression, better communication with the patient, reduced consumption of benzodiazepines (BZD) from 40 to 30 mg per day and antipsychotics for control AWS symptoms. The common complications of dexmedetomidine infusion were bradycardia and hypotension. Dexmedetomidine could be an alternative drug for sedation patients with mild or moderate AWS and applied in addition to BZD and antipsychotics in patients with severe AWS.

Key words: alcohol withdrawal state; sedation; dexmedetomidine.

них препаратів, ефективних для контролю психомоторних та адренергічних симптомів стану відміни, немає. Клофелін (центральный α -2 агоніст) використовують додатково до БЗД, проте, поряд з седативним ефектом, він справляє суттєвий вплив на гемодинаміку [4]. Дексмедетомідин, новий селективний α -2 агоніст, має більший потенціал, оскільки забезпечує задовільний симпатолітичний, седативний, аналгетичний ефект за мінімального впливу на гемодинаміку та дихання (на відміну від інших препаратів для седації). Короткий період напіввиведення (2 год) забезпечує керовану седацію та дозволяє титрувати дозу залежно від ефекту [5].

Дексмедетомідин — ефективний та безпечний препарат для седації

пацієнтів ВІТ, зменшує частоту делірію на 30% у порівнянні з такою при застосуванні БЗД [5]. За результатами ретроспективних [6 — 8] та проспективних обсерваційних [3] досліджень, дексмедетомідин покращував якість седації та допомагав контролювати симптоми стану відміни, дозволяв зменшувати дози БЗД та галоперидолу, частоту інтубації трахеї та ШВЛ. У теперішній час у США триває проспективне контрольоване дослідження з вивчення ефективності дексмедетомідину у пацієнтів у стані відміни алкоголю та алкогільного делірію.

Метою дослідження було вивчення ефективності та безпечності седації з використанням дексмедетомідину у пацієнтів у стані відміни алкоголю у ВІТ.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Перспективне контрольоване дослідження проведене на клінічній базі кафедри анестезіології та інтенсивної терапії (ТОВ "Борис") за період з 2013 по 2015 р. У дослідження включені дорослі пацієнти у стані відміни алкоголю помірного та тяжкого ступеня, госпіталізовані у ВІТ. Діагноз стану відміни алкоголю встановлювали за критеріями DSM—V [2]. У дослідження не включали пацієнтів віком молодше 18 і старше 70 років; за неможливості отримати поінформовану згоду пацієнта або його законного представника; у стані відміни інших психоактивних речовин або відомостей про їх застосування; при проведенні загальної анестезії в останні 24 год; при вагітності або лактації; тяжких супутніх захворюваннях: хронічний серцевий недостатності у стадії декомпенсації, дихальній недостатності, нирковій недостатності і зменшенні кліренсу креатиніну менше 30 мл/(хв × 1,73 м²), печінкової недостатності класу С (за Чайлд—Пью), епілепсії, психічних захворюваннях, наркоманії; індивідуальній чутливості до препаратів для седації.

Після первинної оцінки стану пацієнта (рівень збудження за шкалою седації—ажитації Річмонда — RASS), тяжкості стану відміни алкоголю за шкалою CIWA—Ar (Clinical Institute Withdrawal Assessment of Alcohol Scale, Revised) та визначення цільового рівня седації пацієнти розподілені на 2 групи — основну і контрольну. Вік пацієнтів основної групи від 41 до 57 років, у середньому 47,5 року, контрольної групи — від 41 до 57 років, у середньому 46 років. У пацієнтів основної групи розпочинали внутрішньовенну інфузію розчину дексметомідину у дозі 0,2 — 1,7 мкг/(кг × год) та титрували дозу для досягнення цільового рівня седації і контролю симптомів стану відміни, за потребою внутрішньовенно вводили болос БЗД (діазепам). Пацієнтам контрольної групи для седації та контролю симптомів внутрішньовенно болосно вводили БЗД (діазепам). Антипсихотичні за-

соби (галоперидол) призначали за потреби при неможливості контролю симптомів стану відміни. Всім пацієнтам здійснювали цілодобовий моніторинг артеріального тиску, пульсоксиметрії, електрокардіографії, частоти дихання. Рівень седації контролювали за шкалою RASS відповідно до протоколів.

Кінцевими точками оцінки були: тривалість госпіталізації у ВІТ, ускладнений перебіг стану відміни ал-

коголю (судороги, енцефалопатія Верніке, пневмонія, гострий панкреатит, серцево—судинні ускладнення, летальність); проміжними точками оцінки були: динаміка симптомів стану відміни алкоголю (за шкалою CIWA—Ar), тривалість цільового рівня седації (відношення тривалості цільового рівня седації до загальної тривалості седації), тривалість надмірної/недостатньої седації (відношення тривалості над-

Таблиця 1. Характеристика пацієнтів, включених у дослідження

Показник	Кількість спостережень в групах			
	основній		контрольний	
	абс.	%	абс.	%
Супутні захворювання				
цироз печінки	1	4	1	5
цукровий діабет	1	4	1	5
фібриляція передсердь	1	4	—	—
артеріальна гіпертензія	1	4	2	10
негоспітальна пневмонія	1	4	1	5
Початковий рівень збудження				
RASS +1	8	35	6	29
RASS +2	11	48	11	52
RASS +3	4	17	4	19
CIWA—Ar 0, балів	24 [10 — 27]		24 [20 — 27]	

Таблиця 2. Динаміка вираженості симптомів стану відміни алкоголю, якість та безпечність седації у пацієнтів

Показник	Величина показника в групах			
	основній		контрольний	
CIWA—Ar 24, балів	16	[13 — 21]	20	[14 — 25]
CIWA—Ar 48, балів	10	[6 — 13]	16	[8 — 20]
Середня тривалість цільового рівня седації, %	87		66	
Середня тривалість надмірної седації (RASS більше+2), %	10		19	
Середня тривалість недостатньої седації (RASS менше—2), %	3		15	
Застосування діазепаму за добу, мг	30	[25 — 40]	40	[20 — 40]
MMSE, балів	24	[22 — 25]	22,6	[22 — 23]
HADS, балів	7	[16 — 10]	8	[8 — 10]

Таблиця 3. Ускладнення, що виникли в групах спостереження

Ускладнення	Кількість спостережень в групах			
	основній		контрольний	
	абс.	%	абс.	%
Ускладнення седації				
гіпотензія	8	35	2	10
брадикардія	7	30	—	—
брадипное	—	—	8	38
Ускладнений перебіг стану відміни алкоголю				
судороги	1	4	1	5
гострий панкреатит	1	4	—	—
пневмонія	1	4	2	10

мірного/недостатнього рівня седатції до загальної тривалості седатції), якість комунікації з пацієнтом (за шкалою від 0 до 10), потреба у ШВЛ та її тривалість, застосування БЗД/антипсихотичних засобів, ускладнення седатції, оцінка когнітивних функцій, тривоги та депресії перед виписуванням — відповідно за шкалами MMSE (Minimal Mental Exam) та HADS (Hospital Anxiety Depression Scale). Надмірною вважаємо седатцією за шкалою RASS менше 2, недостатньою — RASS понад +2, якщо не встановлені інші межі, індивідуальні для пацієнта.

Статистична обробка даних проведена за загальноприйнятими методиками. Результати представлені як медіана та 25 — 75 квантили, наведені у квадратних дужках.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Після проходження комісії з етики у дослідження включені 44 пацієнта, всі чоловіки, з них 23 — в основну групу, 21 — в контрольну групу (*табл.1*). Групи репрезентативні за віком, статтю пацієнтів, супутніми захворюваннями, тяжкістю стану відміни алкоголю (за шкалою CIWA—Ar) та початковим рівнем збудження (за шкалою RASS).

Тривалість госпіталізації у ВІТ становили 2 [2 — 3] доби — в основній групі та 4 [3 — 4] доби — у контрольній ($p=0,0001$). Групи достовірно не відрізнялись за частотою ускладненого перебігу стану відміни та летальністю. Тривалість седатції з використанням дексмететомідину 24 [15 — 24] год. Якість седатції та динаміка симптомів стану відміни алкоголю наведені у *табл. 2*. В основній групі ШВЛ не потрібна, у

контрольній групі в одного пацієнта здійснені інтубація трахеї та ШВЛ протягом 2 діб ($p\leq 0,5$). Якість комунікації з пацієнтами була вищою в основній групі — 9 [7 — 10] балів, у контрольній групі — 6 [5 — 7] балів ($p=0,0001$). Пацієнти основної групи застосовували БЗД по 30 [25 — 40] мг на добу, контрольної групи — 40 [30 — 40] мг на добу ($p=0,033$), антипсихотичні засоби (галоперидол) призначені одному пацієнту основної групи та 8 — контрольної групи ($p=0,008$, відношення шансів 13,6, ДСІ 95% 1,5—6,27). Ускладненнями седатції були гіпотензія, частота якої достовірно не різнилась в групах ($p=0,16$), брадикардія — більш часто спостерігали в основній групі ($p=0,03$); брадикардія — достовірно частіше у контрольній групі ($p=0,006$) (*табл. 3*).

Пацієнти обох груп достовірно не різнились за показниками інтелектуальних функцій та тривожністю перед виписуванням, проте, у пацієнтів основної групи відзначено тенденцію до збільшення показників за шкалою MMSE, що свідчило про когнітивні розлади та деменцію легкого ступеня. За шкалою тривоги та депресії (HADS) показники в основній групі були меншими, ніж у контрольній, що відповідало субклінічній тривозі/депресії ($p=1,0$).

Дексмететомідин має деякі переваги та є перспективним щодо застосування у пацієнтів у стані відміни алкоголю. Шляхом взаємодії з α -2 рецепторами препарат забезпечує керовану седатцію, аналгезію та симпатиколізис без пригнічення дихання та потреби у респіраторній підтримці. За результатами дослідження, дексмететомідин є ефективним засобом для седатції пацієнтів у

стані відміни алкоголю, сприяє зменшенню дози БЗД та нейролептичних засобів для контролю симптомів стану відміни. Інфузія дексмететомідину забезпечувала досягнення цільового рівня седатції протягом більш тривалого часу, ніж у контрольній групі (на 20%) та меншу частоту недостатньої/надмірної седатції (у середньому на 10%), відзначали зменшення вираженості симптомів стану відміни алкоголю (за шкалою CIWA—Ar) та кращу комунікацію з пацієнтом під час седатції. При застосуванні дексмететомідину достовірно більша частота брадикардії та менша частота брадикардіої, ніж при використанні БЗД. Частота гіпотензії не різнилась в групах, проте, спостерігали тенденцію до її збільшення в основній групі. Під впливом дексмететомідину зменшувалась частота депресивних розладів та рівень тривожності у пацієнтів перед виписуванням.

ВИСНОВКИ

1. Дексмететомідин є ефективним засобом, що забезпечує керовану седатцію пацієнтів у стані відміни алкоголю у ВІТ та зменшення доз БЗД і нейролептичних засобів.

2. Застосування дексмететомідину окремо або в поєднанні з БЗД є безпечним у пацієнтів у стані відміни алкоголю, не спричиняє пригнічення дихання та помірно впливає на гемодинаміку.

3. Інфузія дексмететомідину може бути альтернативою БЗД для седатції пацієнтів у стані відміни алкоголю легкого або помірного ступеня, його застосовують додатково до БЗД та нейролептиків у пацієнтів за тяжкого стану відміни.

ЛІТЕРАТУРА

1. Dexmedetomidine as adjunct treatment for severe alcohol withdrawal in the ICU / S. G. Rayner, C. R. Weinert, H. Peng [et al.] // *Ann. Intens. Care.* — 2012. — Vol. 2, N 1. — P. 12.
2. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. — Arlington: Am. Psych. Assoc., 2013. — 5th ed. — 480 p.
3. Alcohol withdrawal syndrome / R. W. Carlson, N. K. Kumar, E. Wong—Mckinstry [et al.] // *Crit. Care Clin.* — 2012. — Vol. 28. — P. 549 — 595.
4. Dexmedetomidine for the treatment of alcohol withdrawal syndrome: rationale and current status of research / A. J. Muzyk, S. Kerns, S. Brudney, J. P. Gagliardi // *CNS Drugs.* — 2013. — Vol. 27. — P. 913 — 920.
5. Use of dexmedetomidine for the treatment of alcohol withdrawal syndrome in critically ill patients: a retrospective case series / J. P. DeMuro, D. G. Botros, E. Wirkowski, A. F. Hanna // *J. Anesth.* — 2012. — Vol. 26. — P. 601 — 605.
6. Dailey R. W. Dexmedetomidine in the management of alcohol withdrawal and alcohol withdrawal delirium / R. W. Dailey, J. W. Leatherman, M. D. Sprenkle // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2011. — Vol. 183A. — P. 3164.
7. Muzyk A. J. The use of dexmedetomidine in alcohol withdrawal / A. J. Muzyk, J. Y. Revollo, S. K. Rivelli // *J. Neuropsychiat. Clin. Neurosci.* — 2012. — Vol. 24. — P. 3.
8. Dexmedetomidine in addition to benzodiazepine—based sedation in patients with alcohol withdrawal delirium / J. Tolonen, J. Rossinen, H. Alho, V. P. Harjola // *Eur. J. Emerg. Med.* — 2013. — Vol. 20, N 6. — P. 425 — 427.