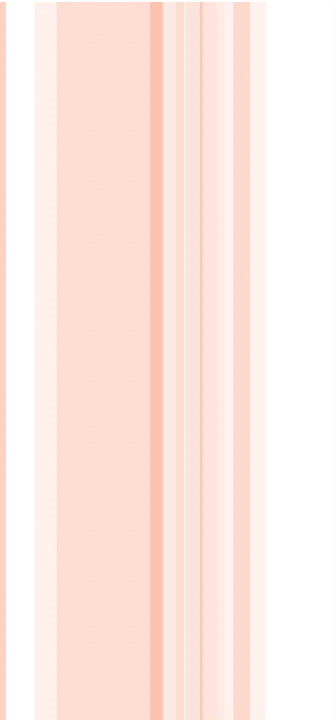




Можливості сучасної седативної терапії

- Седативна терапія завжди була важливим, але разом з тим проблемним компонентом інтенсивної терапії ендо- та екзотоксичних станів різного генезу та анестезіологічного забезпечення в періопераційному періоді.
- При цьому, вибір препаратів для седативної терапії в арсеналі лікаря - анестезіолога насправді досить незначний – бензодіазепіни, 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

ЦНС Дексдор®

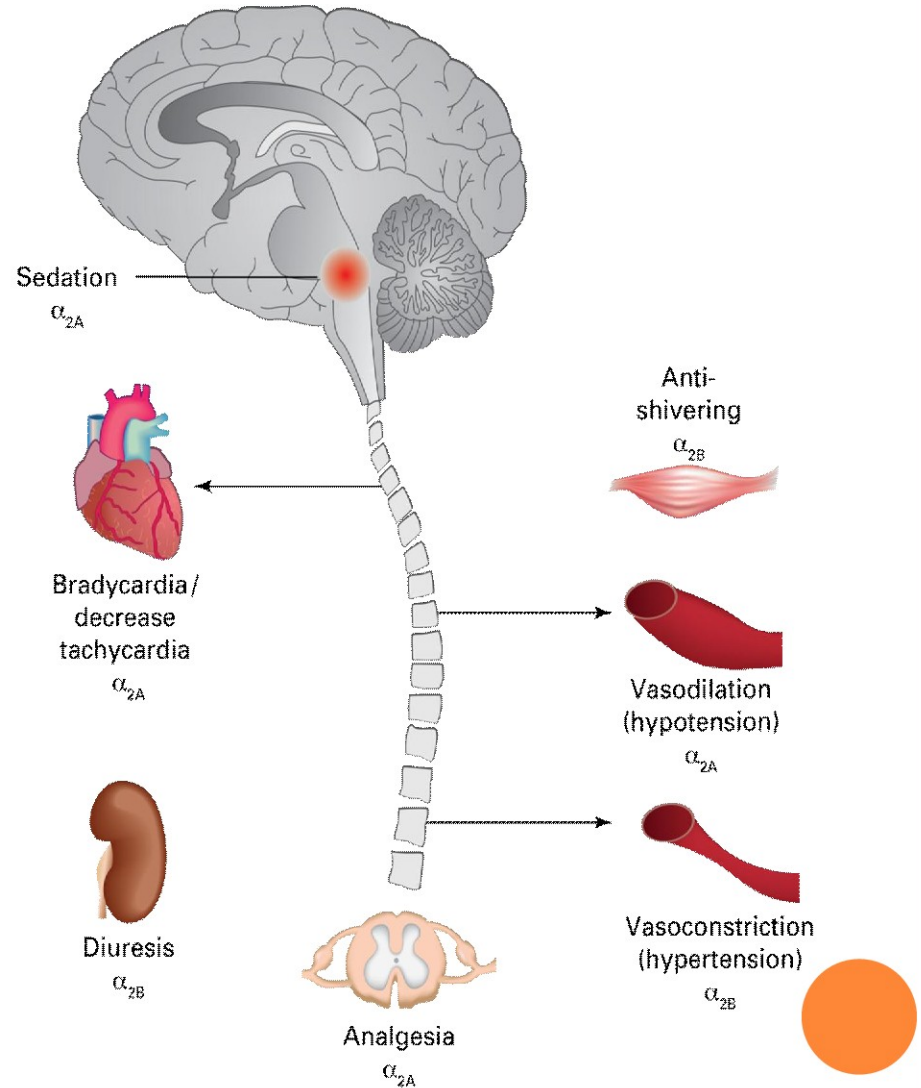
- Седация
- Анкіолізис
- Анальгезія (на спинальному рівні)

ССС

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

Інші

- Діурез ↑
- Сливовиділення ↓
- 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

¹Harvey MA. *Am J Crit Care*. 1996;5:7-16.

²Aantaa R, et al. *Drugs of the Future*. 1993;18:49-56.

³Maze M. et al. *Anesthetic Pharmacology: Physiologic Principles and Clinical Practice*. Churchill Livingstone;2004.

⁴Maze 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):

Дексмедетомідин – 28

Пропофол – 20

Мідазолам – 19

Опіоїди – 20

Кетамін – 21



ПОКАЗИ:

- **ВИСОКОСЕЛЕКТИВНИЙ** **агоніст**
альфа₂-адренорецепторів,
забезпечує цільову глибину
седації, так само ефективно, як
пропофолімідазолам. Зменшує
периферичну та центральну
норадренергічну активність.

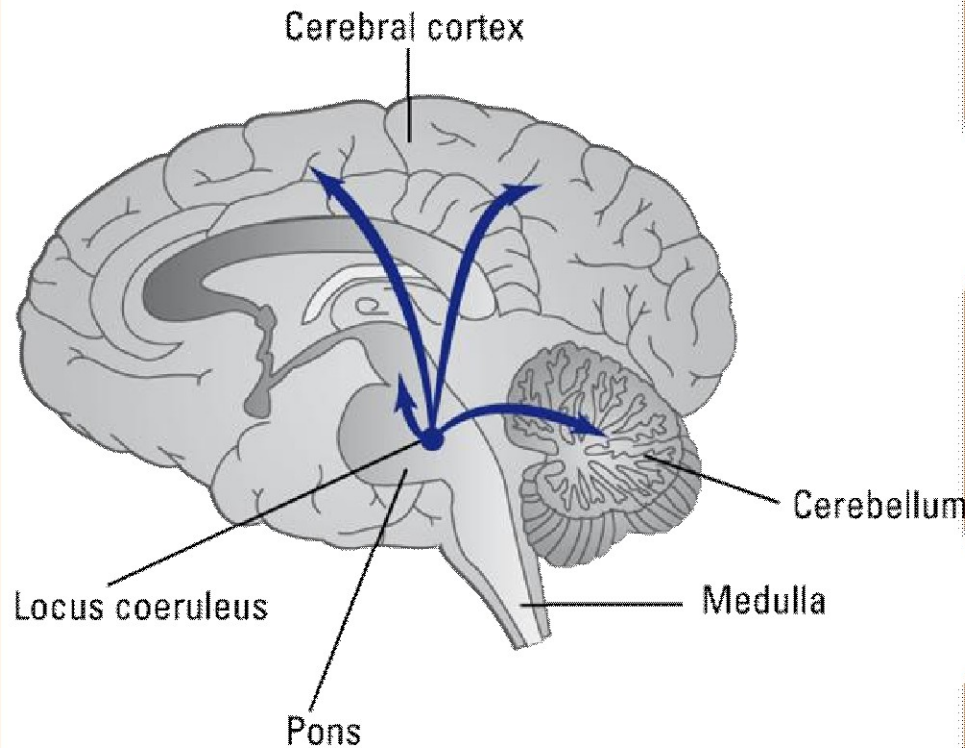
Седативний ефект дексмедетомедину обумовлений дією на
голубу пляму, а не на кору ГМ (як у бензодіазепінів): пацієнт
седований, але може прокинутись і взаємодіяти; немає дії
(пригнічення) на дихання.

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



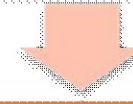
МЕХАНІЗМ СЕДАЦІЇ:



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



Зниження викиду норадреналіну в закінченнях симпатичних нервів



Седація

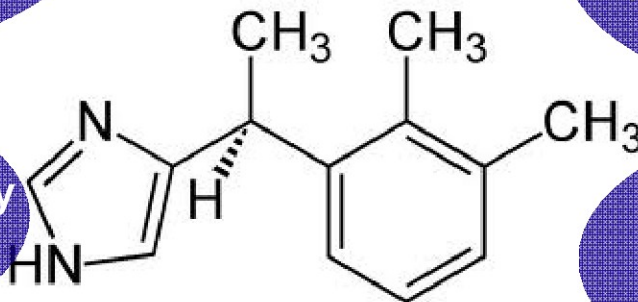
ФАРМАКОКІНЕТИКА ТА МЕТАБОЛІЗМ ДЕКСМЕДЕТОМІДИНУ

Лінійна ФК.
Не кумулює

Час напіввиведення
 $T_{1/2} \sim 2$ 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

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 remifentanyl

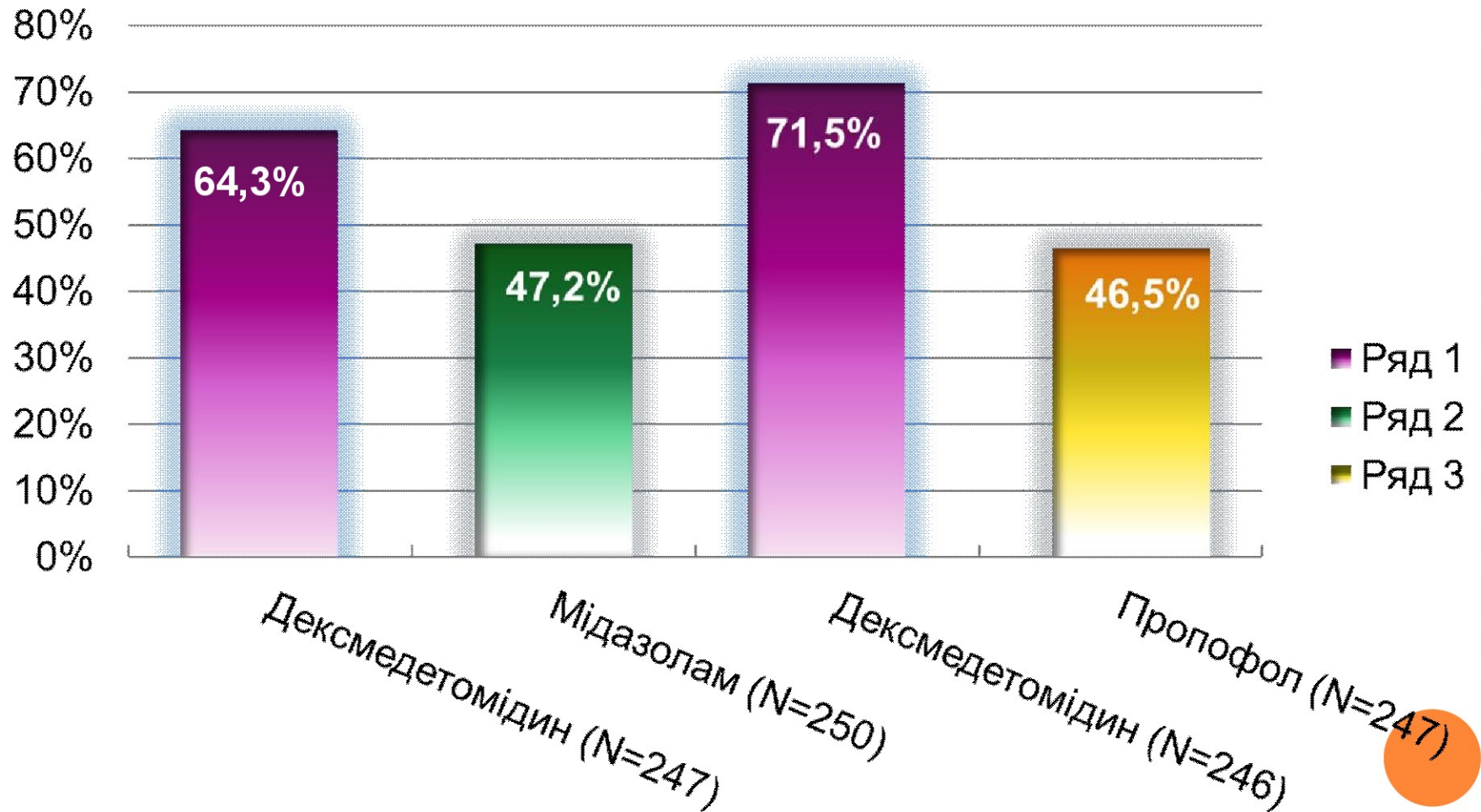
¹Harvey MA. *Am J Crit Care*. 1996;5:7-16; ²Aantaa R, et al. *Drugs of the Future*. 1993;18:49-56; ³Maze M. *Crit Care Clin*. 2001;4:881;

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 <i>дексдору</i> [®] в високих дозах, наприклад, під час болюсного введення, що не рекомендовано)
Брадикардія У 13 % пацієнтів	Зменшення дози або антихолінергічні препарати

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



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

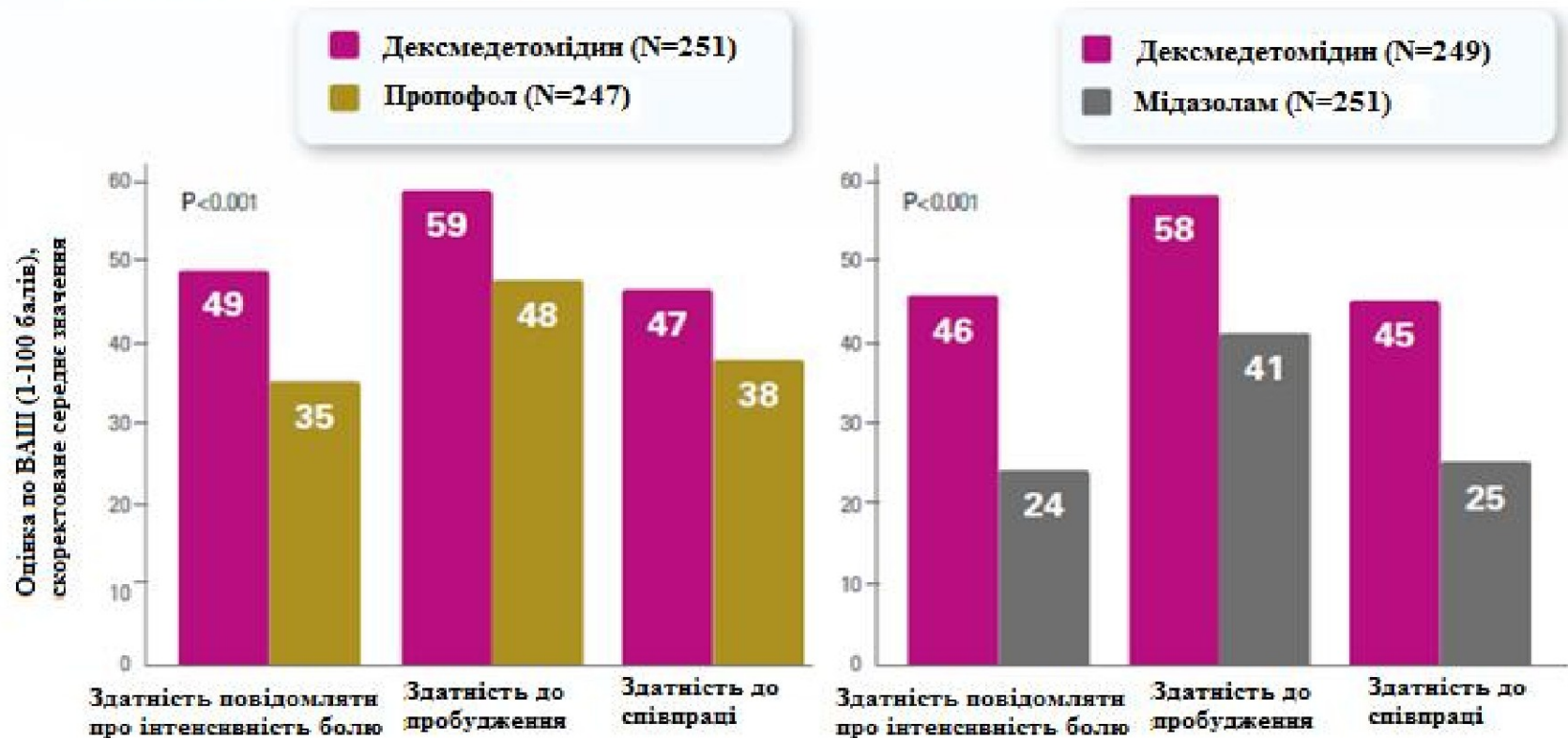


Herr et al. J Cardiothorac
Vasc Anesth.
2003 Oct;17(5):576-84.

Дексдор покращує співпрацю з пацієнтом і тактику проведення знеболення

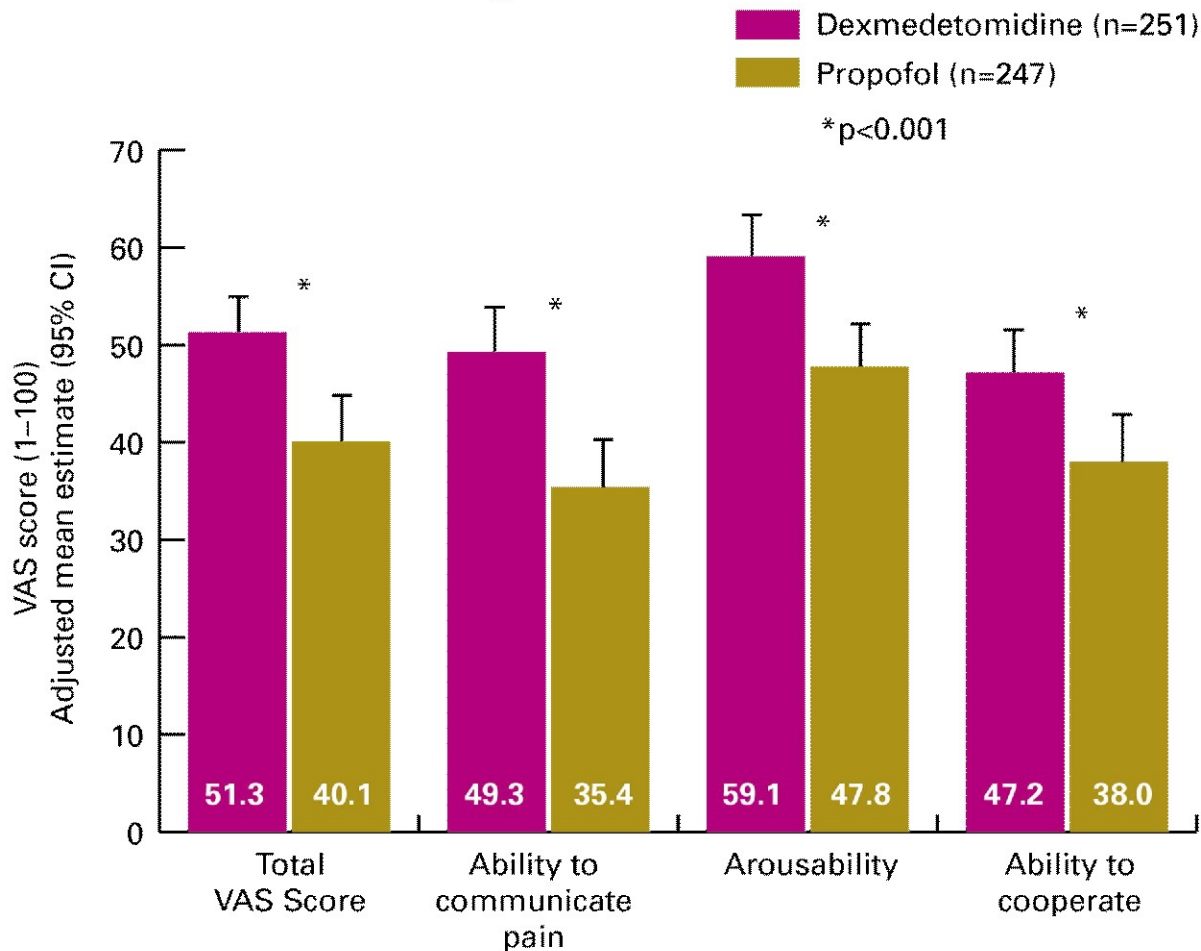
Біль

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



* ВАШ - візуально-аналогова шкала. Показатель ВАШ представляє суб'єктивну оцінку, дану медсестрою по досліджуваному критерію (наприклад, здатність повідомити про інтенсивність болю) по шкалі від 1 до 100. В інструкції для медсестер конкретні точки позначені наступним чином: здатність до пробудження - від легкого оклику (100) до сна (1); здатність повідомити про інтенсивність болю (либо її відсутність) або необхідності в додатковому знеболенні (но не оцінка болю як такої); здатність до співпраці - як оцінка ступеня взаємодії з медсестрою (наприклад, виконання команди)

Медсестринська оцінка комунікативності



п а ц і є н т и, с е д о в а н і *д е к с д о р о м*®, з н а ч н о
б і л ь ш к о м у н і к а т и в н і, к р а щ е
с п і в п р а ц ю ю т ь т а л е г ш е в і д г у к у ю т ь с я,
н і ж п а ц і є н т и н а п р о п о ф о л і, п о о ц і н ц і

- Дексмететомідин може здійснювати нейропротекцію
- У пацієнтів ВАІТ при седації дексмететомідином покращується когнітивна функція, в той час як при седації пропофолом вона погіршується

Середня зміна скорегованої оцінки по шкалі ACE



¹ Riker RR et al. Dexmedetomidine vs midazolam for sedation of critically ill patients: a randomized trial (SEDCOM). JAMA. 2000;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: 1506-13.

Біль, Збудження та Делірій (PAD)

■ Біль, Збудження та Делірій - основні фактори стресу для пацієнтів ВАІТ.

■ Вони виникають в результаті взаємодії багатьох причин та факторів



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

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

ПІДТИПИ ДЕЛІРІЮ:

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

КЛІНІЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ДЕЛІРІОЗНИХ СТАНІВ

Положення	Рівень доказовості
Делірій асоційований з підвищенням смертності у дорослих пацієнтів BAIT	A
Делірій пов'язаний з більш тривалим перебуванням у BAIT та госпіталізацією дорослих пацієнтів до BAIT	A
Делірій пов'язаний з розвитком когнітивних порушень після перебування у BAIT дорослих пацієнтів.	B

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

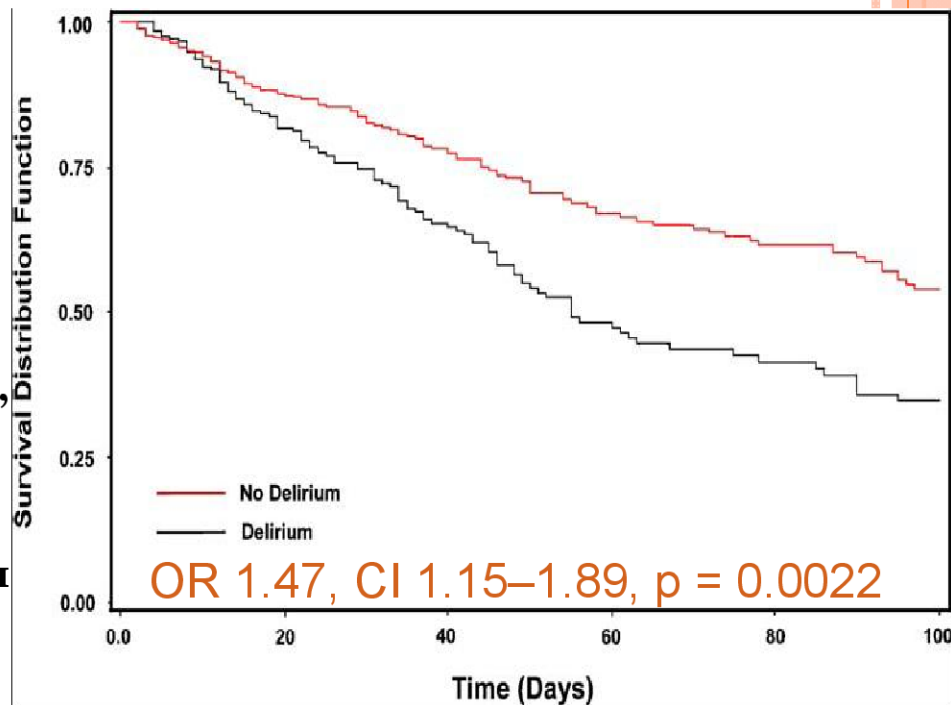
- CAM-ICU (Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit)
- ICDSC (Intensive Care Delirium Screening Checklist)

Лікування

- "оптимізація інтенсивної терапії"
- Зменшення седації та опіоїдів ↓
- Галоперидол
- Бензодіазепіни не рекомендован (Можуть продовжувати делірій)
- Дексметомедин

- 764 пацієнтів ВАІТ
- 32% делірій

Survival



Дексдор зменшує ризик розвитку делірію та покращує когнітивну функцію

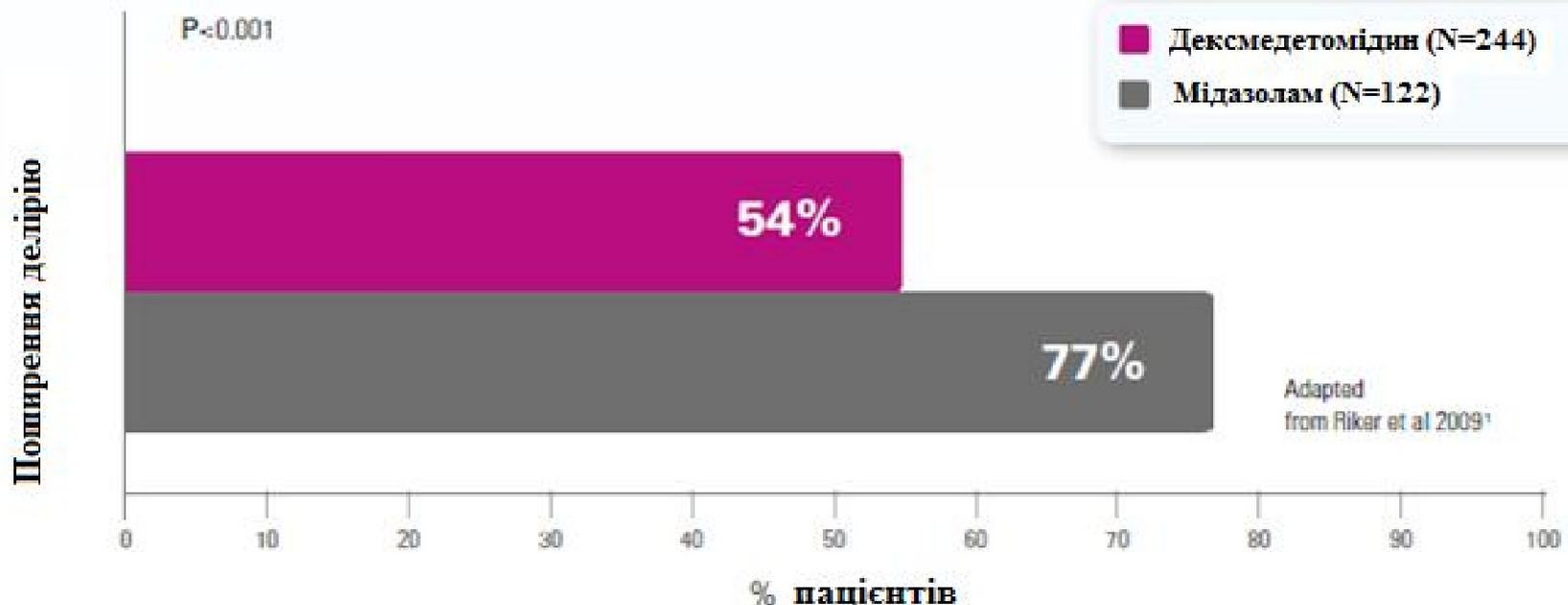
Dexmedetomidine for prevention of delirium in elderly patients after non-cardiac surgery: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial



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 седатії 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

Н У Д Л Я І Н Ф У З І І *ДЕКСДОР®*

Об'єм *дексдор®*,
к о н ц е н т р а т у ,
100 м к г / м л

Об'єм
розчинника

Загальний
Об'єм

2 м л

48 м л

50 м л

4 м л

96 м л

100 м л

10 м л

240 м л

250 м л

20 м л

480 м л

500 м л

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.

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

Дексмедетомідин покращує клінічний результат:

- 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 довготривалій 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!

