

СОГЛАСОВАННЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ: СЕДАЦИЯ И АНАЛГЕЗИЯ ДЕТЕЙ В КРИТИЧЕСКОМ СОСТОЯНИИ

(По Playfor S., Jenkins I., Boyles C. et al. Consensus guidelines on sedation and analgesia in critically ill children // Intensive Care Med. – 2006. – V. 32. – P. 1125–1136)

Таблица 1. Уровень доказательной базы

Уровень	Характеристика доказательной базы
1++	Высокого качества метаанализ, систематический обзор рандомизированных контролируемых исследований или рандомизированные контролируемые исследования с небольшим риском искажения полученных результатов
1+	Хорошо выполненный метаанализ, систематический обзор рандомизированных контролируемых исследований или рандомизированные контролируемые исследования с небольшим риском искажения полученных данных
1-	Метаанализ, систематический обзор рандомизированных контролируемых исследований или рандомизированные контролируемые исследования с большим риском искажения полученных данных
2++	Высокого качества систематический обзор исследований типа случай-контроль или когортных исследований; высокого качества исследования типа случай-контроль или когортные исследования с очень низким уровнем смещения
2+	Хорошо выполненные исследования типа случай-контроль или когортных исследований с низким уровнем смещения
2-	Исследования типа случай-контроль или когортные исследования с высоким уровнем смещения
3	Неаналитические исследования, например сообщения о наблюдениях, серии случаев
4	Точка зрения эксперта

Таблица 2. Градация рекомендаций

Градация	Доказательная база
А	Как минимум один мета-анализ, систематический обзор или рандомизированное контролируемое исследование с рангом 1++, имеющие непосредственное отношение к рассматриваемой категории пациентов; или систематический анализ рандомизированных контролируемых исследований или вывод из исследований с рангом 1+, которые имеют непосредственное отношение к рассматриваемой категории пациентов и основываются на результатах, в целом не вызывающих сомнений
В	Вывод из исследований с градацией 2++ и непосредственно относятся к рассматриваемой категории пациентов, основываются на результатах, в целом не вызывающих сомнений; или экстраполяция данных исследований, имеющих градацию 1++ или 1+
С	Вывод из исследований, имеющих градацию 2+, которые имеют непосредственное отношение к рассматриваемой категории пациентов и основываются на результатах, в целом не вызывающих сомнений; или

	экстраполяция данных исследований с градацией 2++
D	Данные, имеющие градацию 3–4; экстраполяция данных из исследований с градацией 2+

Таблица 3. Рекомендованные анальгетики и седативные

Препарат	Доза	Замечание
Морфин	Внутривенно болюсно: <60 кг – 100–200 мкг/кг/доза, >60 кг – 5–10 мг/доза. Внутривенно в виде постоянной инфузии: <60 кг – 10–60 мкг/кг/час, >60 кг – 0,8–3 мг/час.	Рассмотреть вопрос об уменьшении дозы при нарушении функции почек и печени. Использовать с осторожностью у пациентов с астмой в связи с возможностью высвобождения гистамина
Фентанил	Внутривенно болюсно: <60 кг – 1–2 мкг/кг/доза, >60 кг – 50–100 мкг/доза. Внутривенно в виде постоянной инфузии: <60 кг – 4–10 мкг/кг/час, >60 кг – 25–100 мкг/час.	Быстрое развитие эффекта. Относительно длительный период полуэлиминации
Парацетамол	<60 кг – 10–15 мг/кг/доза, 4 часа, >60 кг – 650–1000 мг/доза, 4 часа. Максимальная суточная доза: <3 месяцев – 60 мг/кг/сут., 3 месяца–12 лет – 90 мг/кг/сут., >12 лет – 4 г/сут.	Уменьшить максимальную суточную дозу у новорожденных. При ректальном использовании всасывание колеблется от пациента к пациенту
Ибупрофен	<60 кг – 6–10 мг/кг/доза, 6 час, >60 кг – 400–600 мг/доза, 6 час. Максимальная суточная доза: <60 кг – 6–10 мг/кг/доза, 6 час, >60 кг – 2,4 г/сут.	Использовать с осторожностью при заболевании почек. Фактор риска желудочно-кишечных кровотечений и повышенной кровоточивости после тонзилэктомий на фоне подавления функции тромбоцитов
Мидазолам	Внутривенно болюсно: <60 кг – 0,1–0,2 мг/кг/сут., >60 кг – 5 мг/доза. Внутривенно в виде постоянной инфузии: <60 кг – 40 мг/кг/мин, >60 кг – 5–15 мг/час.	Существует опасность развития толерантности и синдрома отмены. Продолжительный седативный эффект после прекращения введения препарата. Гипотензия при болюсном использовании. Рассмотреть потребность в уменьшении дозы при нарушении функции почек и печени. Эффективность у новорожденных снижена

Клонидин	Внутривенно в виде инфузии: 0,1–2 мкг/кг/час. Назогастрально: 1–5 мкг/кг/доза, 8 час.	Исключить резкое прекращение использования препарата
Хлорал гидрат Триклофос	Назогастрально: 25–50 мг/кг/доза, 4–6 час. Максимально 2 г/доза. Максимальная суточная доза: 200 мг/кг/сут.	Триклофос меньше раздражает желудок. Избегать при тяжелой почечной и печеночной недостаточности. Может возникать парадоксальное возбуждение
Прометазин	Назогастрально: 1 – 2 мг/кг/сут., 6 час. Максимально 50 мг/доза.	У новорожденных использовать с осторожностью
Алимемазин (тримепразин)	Назогастрально: 2 – 4 мг/кг/доза, 6 час. Максимально 90 мг/доза.	Избегать при почечной и печеночной недостаточности

1. Нефармакологические вмешательства: факторы окружающей среды, релаксация, отвлечение внимания, исключение депривации сна, содействие формированию правильной ориентации во времени (чередования дневного и ночного времени)

Благожелательный уход за детьми в критическом состоянии и простое внимание к факторам окружающей среды увеличивают степень комфорта и могут уменьшить потребность в фармакологических препаратах для обезболивания и седации. В отделении интенсивной терапии для детей (PICU, от англ. pediatric intensive care unit) часто применяется массаж и методы релаксации, их эффективность зафиксирована у взрослых в критическом состоянии (Griffin J.P. и соавт., 1988; Labyak S.E., Metzger B.L., 1997; Richards K.C., 1998). Также обнаружено, что просмотр видеопрограмм уменьшает потребность в седации детей во время эхокардиографических исследований (Stevenson J.G. и соавт., 1990). Позитивный эффект от музыкальной терапии хорошо документирован у взрослых в критическом состоянии. При этом выявлено уменьшение тревожности и релаксация пациента (Koch M.E. и соавт., 1998; Bullock E.A., Shaddy R.E., 1993; Guzzetta C.E., 1989; Updike P., 1990; Bolwerk S.A., 1990; Zimmerman L., и соавт., 1996; Byers J.F., Smyth K.A., 1997; Chan L., 1998; White K.M., 1999). Специалист по играм играет важную роль в PICU. Он занимается анализом состояния детей и подбором индивидуальной терапии, направленной на отвлечение ребенка, с использованием музыки, методов релаксации, надувных игрушек и оптоволоконных источников света. Общение, отвлечение внимания, подбадривание, присутствие родителей в палате может смягчать тревожность, а факторы окружающей среды, такие как специальные матрасы, уменьшение степени шума, внимательное отношение к приему жидкости и питанию могут улучшать степень комфорта, поскольку они часто присутствуют в негативных воспоминаниях выживших после госпитализации в PICU (Playfor S.D. и соавт., 2000). Необходимо с уважением относиться к достоинству пациента, принимать любое существующее различие в культурном уровне. Сохранение ежедневного распорядка дня позитивно сказывается на уменьшении дезориентации пациента наряду с использованием часов, календарей и варьированием освещенности для сохранения ориентации в колебаниях дневных и вечерних часов.

Упоминание о шуме является одной из наиболее частых жалоб об окружающих факторах и у детей, и у взрослых, которые смогли вспомнить детали нахождения в отделении интенсивной терапии (Playfor S.D. и соавт., 2000; Stein-Parbury J., McKinley S., 2008), является одним из основных факторов нарушения сна при критическом состоянии (Meyer T.J. и соавт., 1994; Aaron J.N. и соавт., 1996). Окружающий шум в отделении интенсивной терапии колеблется в пределах 60–84 dB (Freedman N.S. и соавт., 1999), тогда как Всемирная организация здравоохранения определила, что уровень 55 dB является существенным

раздражающим фактором, а Агенция по защите от факторов окружающей среды США (US Environmental Protection Agency) рекомендует, чтобы уровень шума в стационаре в дневное время не превышал 45 dB, в ночное время – 35 dB (Agency U.E.P., 1974). Постоянно накапливающиеся данные свидетельствуют о значении нормализации сна у больных в критическом состоянии. Даже небольшие периоды депривации сна могут оказывать существенное влияние на функционирование легких, негативно сказываться на обмене белка, заживлении ран и функционировании иммунной системы (Chen H.I., Tang Y.R., 1989; Schiffman P.L. и соавт., 1983; Krachman S.L. и соавт., 1995; Horne J.A., 1985; Brown R. и соавт., 1989).

Рекомендации:

Наряду с использованием фармакологических средств необходимо уделять внимание любому физическому фактору и фактору окружающей среды, вызывающим дискомфорт (градация рекомендации = D).

Необходимо поддерживать нормальный характер сна. Необходимо уделить внимание освещению, окружающему шуму и ориентации пациентов во времени (градация рекомендации = D).

2. Выявление и анализ болевых ощущений и обезбоживание

Наиболее часто используемое определение боли – «неприятное сенсорное и эмоциональное ощущение, связанное с реальным или возможным повреждением ткани или описываемое в терминах такого повреждения» (Merskey H., Bugduk N., 1994). В соответствии с логикой данного документа аналгезия определяется как уменьшение или купирование ощущения боли или эффектов ноцицептивных раздражителей. Адекватную аналгезию необходимо обеспечивать всем детям в критическом состоянии, независимо от их потребности в седативной терапии. Купирование боли является основным правом человека: все пациенты имеют право на адекватную оценку и обезбоживание, сохранение человеческого достоинства нуждается в купировании всех типов болевых ощущений, поддающихся излечению. Не затрагивая вопросы нашей моральной обязанности купировать болевые ощущения, некупируемая боль обладает неблагоприятными физическими и психологическими последствиями, вызывающими стрессовую реакцию, которая характеризуется тахикардией, гиперкоагуляцией, иммуносупрессией и персистирующим катаболическим состоянием (Middleton C., 2003; Epstein J., Breslow M.J., 1999; Lewis K.S. и соавт., 1994). Боль у послеоперационных больных может также способствовать легочным осложнениям из-за уменьшения подвижности грудной клетки и диафрагмы (Gust R. и соавт., 1999; Desai P.M., 1999). Несмотря на значимость купирования боли, недавнее исследование показало, что 44% детей, которые помнили детали нахождения в PICU, имели воспоминания о боли (Playfor S.D. и соавт., 2000).

Для кратковременного обезбоживания манипуляций у детей широко используются местное обезбоживание. Возможно применение эпидуральной анестезии и периферических нервных блокад. К ним чаще прибегают в отделении интенсивной терапии (Clark F., Gilbert H.C., 2001; Tobias J.D., 1994; Vodenberg A., 2004).

Когнитивная функция у детей в возрасте 7 лет и старше (изредка младше 5 лет) может быть достаточной для использования пациент-контролируемой аналгезии (РСА, от англ. patient-controlled analgesia), пациент-контролируемой эпидуральной аналгезии. При этом обеспечивается адекватная аналгезия без выраженных токсических или иных побочных реакций (Birmingham P.K. и соавт., 2003; McDonald A.J., Cooper M.G., 2001; Beaulieu P., 1998). Эти методы могут также использоваться для облегчения аналгезии, контролируемой родителями и/или медицинской сестрой (Monitto C.L. и соавт., 2000).

Считается, что предотвращение боли более эффективно, чем купирование сформированного болевого ощущения. Для купирования фоновой боли анальгетики необходимо назначать в виде постоянной инфузии или запланированного фракционного введения с дополнительными болюсами при усилении боли или перед болезненными манипуляциями.

Рекомендации:

Все дети в критическом состоянии имеют право на адекватное купирование боли (градация рекомендации = D).

Необходимо рассмотреть вопрос об использовании методов местной и регионарной анестезии (градация рекомендации = D).

У детей старшего возраста помощь может оказать пациент-контролируемая анальгезия (РСА) (градация рекомендации = D).

Анализ боли

Боль является субъективным переживанием. При условии отсутствия обоснованных сомнений жалобы пациента на боль являются единственным наиболее обоснованным показателем ее существования и должны расцениваться как критерий необходимости назначения обезболивания. Хотя изменение поведения и отклонения физиологических параметров при боли не являются ни чувствительными, ни специфическими ее признаками, их наличие необходимо контролировать постоянно, особенно тогда, когда пациента не способен к нормальному общению.

У новорожденных, детей грудного возраста и детей младше 3 лет основным инструментом для оценки боли являются поведенческие наблюдательные шкалы. Они чаще всего учитывают выражение лица, двигательную реакцию и физиологические параметры боли (Breau L.M. и соавт., 2002; Grunau R.V. и соавт., 1990; Stevens B. и соавт., 1996). Анализ боли в данных возрастных группах является значительной проблемой для работников системы здравоохранения. Во всех случаях нарушения общения необходимо держать под контролем состояние пациента, учитывать необходимость выполнения болезненных терапевтических вмешательств, принимать во внимание сообщения о боли от членов семьи и других людей, оказывающих помощь пациенту.

У пациентов в возрасте от 3 до 8 лет могут применяться методы анализа внешних проявлений, например, «лицевые шкалы», в которых учитываются фотографии или рисунки лиц ребенка (Beyer J.E. и соавт., 1992; Bieri D. и соавт., 1990; Wong D.L., Baker C.M., 1988; Chambers C.T. и соавт., 1999), хотя их применение при критических состояниях зачастую затруднительно и в большинстве случаев не валидизировано в ходе научных исследований. В возрасте старше 8 лет у ребенка в сознании обычно можно воспользоваться одномомерными инструментами, такими как вербальная рейтинговая шкала, визуальная аналоговая шкала (VAS, от англ. visual analogue scale), числовая рейтинговая шкала (NRS, от англ. numeric rating scale) точно также, как и у взрослых. NRS является шкалой от 0 до 10 баллов, пациент выбирает число, характеризующую его боль, при этом 10 баллов отражает наиболее сильную боль. NRS была сопоставлена с VAS в ходе научных исследований по ее валидации, она может быть заполнена письменно или при общении, обладает потенциальными преимуществами у больных в критическом состоянии. Для каждого пациента план обезболивания необходимо постоянно сопоставлять и корректировать в соответствии с изменениями клинического статуса.

Рекомендации:

Необходимо постоянно оценивать боль с помощью шкал, приемлемых для использования в данной возрастной группе. Результат необходимо регистрировать. Выбранный метод обезболивания должен соответствовать уровню боли, о которой сообщает пациент (градация рекомендации = C).

При невозможности общения необходимо анализировать наличие поведенческих реакций и отклонения физиологических параметров, связанных с болевыми ощущениями (градация рекомендации = D).

Для каждого пациента необходимо определить план обезболивания и подвергать его последующей регулярной ревизии (градация рекомендации = D).

Рекомендованные анальгетики

Фармакокинетика и фармакодинамика анальгетиков меняется с возрастом: если у новорожденных клиренс многих препаратов может быть снижен в связи с незрелостью ферментативных систем печени, у детей в возрасте от 2 до 6 лет клиренс многих препаратов в связи с большей удельной массой печени может быть выше в сравнении со взрослыми (Berde C.B., Sethna N.F., 2002). К рекомендованным обезболивающим относятся опиаты, нестероидные противовоспалительные средства (NSAIDs, от англ. nonsteroidal anti-inflammatory drugs) – для боли средней степени, парацетамол – для умеренной и средней степени боли.

Опиаты

Обезболивающий эффект опиатов обусловлен взаимодействием с различными центральными и периферическими опиатными рецепторами, среди которых особенно важны μ - и κ -рецепторы. Считается, что взаимодействие с другими рецепторами может способствовать развитию побочных эффектов. Двумя основными из часто используемых во всем мире препаратов в PICU в силу эффективности обезболивающего эффекта являются морфин и фентанил. В данном руководстве также обсуждается и ремифентанил как более сильный наркотический анальгетик, обладающий уникальными свойствами.

Морфин

Морфин обладает относительно продолжительным периодом действия, составляющим примерно 2 ч после введения его в однократной дозе 0,1 мг/кг. В силу этого в PICU может быть рассмотрена возможность использования препарата или в виде постоянной инфузии, или в виде повторно вводимых болюсных доз. Морфин обладает наименьшей среди всех наркотических анальгетиков способностью растворяться в жирах, что является причиной его медленного проникновения в головной мозг и последующего медленного возникновения клинического эффекта. Он используется чаще других опиатов, купирует висцеральную, соматическую, нейропатическую боль с пиком обезболивания через 20 мин после его внутривенного введения. Морфин подвергается значительному печеночному и внепеченочному превращению в реакциях глюкуронидизации, метаболиты выделяются преимущественно с мочой. Метаболизм морфина ведет к образованию активного метаболита – морфина-6-глюкуронида, который может становиться причиной замедления элиминации препарата при заболеваниях почек, и неактивного с точки зрения обезболивающего эффекта метаболита – морфина-3-глюкуронида, который не способен связываться с опиатными рецепторами и рассматривается как антианальгетик. У новорожденных элиминация морфина из организма медленная и количественное соотношение метаболитов иное (в большем количестве образуется морфин-3-глюкуронид), но достигает свойств взрослого человека в течение первых месяцев жизни (Lynn A. и соавт., 1998). Морфин индуцирует высвобождение большого количества гистамина и подавляет компенсаторную реакцию симпатической нервной системы. Вызываемая морфином вазодилатация может способствовать гипотензии,

особенно при его болюсном введении. Прекращение инфузии морфина сопровождается синдромом отмены. Проявление – расширение зрачка, повышенное слезоотделение, потливость, гусиная кожа, гипертензия, повышение температуры тела, рвота, боль в брюшной полости, диарея, боль в мышцах и суставах, изменения со стороны психики.

Фентанил

Фентанил является синтетическим наркотическим анальгетиком из группы фенилпиперидина с анальгетической активностью, которая примерно в 100 раз превышает силу морфина. Фентанил хорошо растворим в липидах, что обуславливает быстрое развитие эффекта. Фентанил в меньшей степени вызывает высвобождение гистамина, чем морфин, и в силу этого в меньшей степени вызывает гипотензию. Но фентанил может снижать сердечный выброс за счет замедления частоты сердечных сокращений, что является преимуществом препарата при таких состояниях сердечно-сосудистой системы, когда желательно уменьшить стрессовую реакцию. При внутривенном введении фентанил обладает относительно коротким периодом полужизни 30–60 мин, поскольку быстро распределяется в периферические компартменты. При длительном использовании препарат кумулирует в этих периферических компартментах, что сопровождается увеличением периода полужизни и может вести к быстрому формированию толерантности (Arnold J.H. и соавт., 1990; Katz R. и соавт., 1994; Franck L.S. и соавт., 1998). Практически полностью метаболизируется в печени, очень незначительная часть препарата экскретируется с мочой. В силу этого клиренс существенно зависит от состояния печеночного кровотока. Фентанил не имеет активных метаболитов, не обладает перекрестной аллергией с морфином.

Ремифентанил

Ремифентанил является синтетическим опиатом, производным фенилпиперидина, действует как полный агонист μ -рецепторов, обладает анальгетической активностью эквивалентной фентанилу. Влияние на сердечно-сосудистую систему аналогично другим наркотическим анальгетикам. Период полужизни ремифентанила короткий (3 мин) во всех возрастных группах, так как метаболизируется плазменной и тканевыми эстеразами и объем его распределения небольшой. Таким образом, эффекты ремифентанила исчезают быстро, даже после длительной инфузии, что обуславливает короткий период полужизни препарата (Egan T.D. и соавт., 1993). Ремифентанил использовался для обезболивания в PICU (Gobias J.D., 1998), хотя продолжительное использование этого препарата сопровождается быстрым развитием толерантности и является относительно дорогостоящим шагом. Препарат, вероятно, может использоваться для обезболивания манипуляций в отделении интенсивной терапии, принимая во внимание быстрое развитие и прекращение эффектов и то, что он эффективно купирует рефлекс с верхних дыхательных путей. В таких случаях необходимо предусмотреть депрессорное влияние препарата на дыхание и сердечно-сосудистую систему.

Рекомендации:

Для купирования сильной боли рекомендуется постоянное внутривенное введение морфина или фентанила (градация рекомендации = C).

Нестероидные противовоспалительные средства и парацетамол

NSAIDs обеспечивают анальгезию за счет неселективного конкурентного подавления циклооксигеназы (COX, от англ. cyclooxygenase) – узловой фермент воспалительного каскада. Хотя применение NSAIDs может уменьшать потребность в наркотических анальгетиках у

взрослых и интенсивность послеоперационной боли у детей на 15–30% (Korpela R. и соавт., 1999), анальгетическая эффективность NSAIDs у детей в критическом состоянии полноценно не исследовалась. Парацетамол является анальгетиком, используемым для терапии боли умеренной и средней степени. В комбинации с опиатами парацетамол вызывает больший анальгетический эффект, чем наркотические анальгетики изолированно в более высоких дозах (Berde C.B., Sethna N.F., 2002), и позволяет уменьшить у взрослых потребность в наркотических анальгетиках (Schbug S.A. и соавт., 1998).

Рекомендации:

Нестероидные противовоспалительные препараты или парацетамол могут быть использованы как адьюванты к наркотическим анальгетикам у определенных категорий пациентов (градация рекомендации = D).

3. Анализ уровня сознания и седативные препараты, обычно используемые в отделении интенсивной терапии для детей

При условии обеспечения адекватной аналгезии у ряда детей в критическом состоянии может потребоваться дополнительное назначение седативных препаратов. Их постоянное введение у взрослых сопровождается удлинением аппаратной вентиляции (Kollef M.H. и соавт., 1998). Считается, что ежедневное прекращение внутривенного введения седативных препаратов в отделении интенсивной терапии для взрослых может давать позитивный результат. Kress и соавт. выявили, что ежедневное прекращение введения седативных препаратов сопровождается сокращением длительности аппаратной вентиляции и продолжительности госпитализации в отделении интенсивной терапии (Kress J.P. и соавт., 2000) без явных побочных психологических последствий (Kress J.P. и соавт., 2003). Такой подход у детей в критическом состоянии не исследовался. У такой категории пациентов возможны непреднамеренная самоэкстубация, неблагоприятные эффекты со стороны сердечно-сосудистой системы, отрицательные психологические последствия у выживших. Но Randolph и соавт. показали, что продолжение использования седативных в первые 24 ч отлучения от респиратора сопровождается у новорожденных и детей неэффективной экстубацией (Randolph A.G. и соавт., 2002).

Исследователи практики использования седативных препаратов и анальгетиков в PICU в Великобритании и США показали большое разнообразие клинических подходов с точки зрения спектра используемых фармакологических препаратов и путей их введения. В отделении интенсивной терапии для взрослых внедрение клинических рекомендаций сопровождалось существенным уменьшением затрат на использование седативных препаратов из расчета на койко-день (Delvin J.W. и соавт., 1997; Saich C. и соавт., 1999; Mascia M.F. и соавт., 2000).

Рекомендации:

Всем детям в критическом состоянии необходимо обеспечивать адекватное обезболивание вне зависимости от потребности в седации (уровень рекомендации = D).

Для седации рекомендуется использовать клинические рекомендации (уровень рекомендации = C).

Анализ уровня седации

С целью исключения возможных осложнений, избыточной и неадекватной седации, необходим регулярный анализ и документирование уровня сознания детей в критическом

состоянии. Хотя медработники без соблюдения формальностей оценивают глубину седации пациента при каждом контакте с ним, все же необходимо регулярно оценивать и документировать уровень седации с использованием формализованных шкал седации, по возможности с использованием валидизированной бальной системы, например, шкалы COMFORT (Ambuel В. и соавт., 1992). Шкала COMFORT является субъективной бальной системой физиологических и поведенческих параметров. Ее использование не нуждается в дополнительном беспокойстве пациента. После 2-минутного периода наблюдения регистрируют восемь параметров – АД среднее, уровень сознания, спокойствие/возбуждение, состояние функции дыхания, физические движения. Шкала COMFORT, безусловно, не может использоваться при применении мышечных релаксантов. Для каждого из пациентов необходимо определить необходимый уровень седации и часто его оценивать. Необходимый уровень колеблется в зависимости от основного патологического процесса и потребности в определенных терапевтических, инвазивных или исследовательских манипуляциях. В соответствии с этим должны быть скорректированы дозы седативных препаратов для обеспечения необходимого уровня седации.

Рекомендации:

Необходимо с определенной регулярностью оценивать и документировать уровень седации с использованием оценочной шкалы седации, по возможности с использованием валидизированной бальной шкалы такой как шкала COMFORT (уровень рекомендации = В).

Для каждого конкретного пациента необходимо определить необходимый уровень седации. Его необходимо оценивать регулярно (уровень рекомендации = D).

Для обеспечения необходимого уровня седации надо подобрать дозу седативных препаратов методом титрования фармакологического эффекта (уровень рекомендации = D).

Нейрофизиологический мониторинг, который может позволить оценить глубину седации

Принимая во внимание сложности субъективной оценки сознания при глубокой седации или применении мышечных релаксантов, существуют явные преимущества объективного анализа уровня седации с использованием нейрофизиологических методов, таких как биспектральный индекс (BIS) или слуховые вызванные потенциалы. Существует большой интерес к использованию методов анализа электроэнцефалограммы (ЭЭГ), таких как BIS, который основывается на числовой шкале от 100 (полное пробуждение) до 0 (изоэлектрическая ЭЭГ).

Было обнаружено, что BIS достоверно выявляет разницу между неадекватными и адекватными уровнями седации, но малочувствителен для разграничения адекватной и избыточной седации (Davidson A.J., 2003). Данные, зарегистрированные с помощью шкалы BIS и COMFORT на разных этапах длительного нахождения в PICU, коррелируют не достаточно полно. Использование BIS технически ограничено в интенсивной терапии, где недостаточно полно определена возможность влияния множества препаратов, электрических приспособлений, изменчивость физиологических параметров (De Deyne С. и соавт., 1998; Mychaskiw G. и соавт., 2000). Показатели BIS могут колебаться между пациентами при одном и том же субъективном уровне седации, в частности при глубоких уровнях седации по шкале COMFORT (Berkenbosch J.W. и соавт., 2002; Crain N. и соавт., 2002). Предполагается, что данные субъективные системы бальной оценки уровня седации в большей степени воспроизводимы при легкой седации пациента (Simmons L.E. и соавт., 1999; Riker R.R. и соавт., 2001), когда электрические импульсы, обусловленные мышечной активностью, ложно завышают показатель BIS. Данных в поддержку рутинного использования BIS монитора в PICU недостаточно (Playfor S.D., 2005).

Рекомендованные и обычно используемые седативные препараты в PICU

Бензодиазепины

Бензодиазепины в течение многих лет используются для обеспечения седации в PICU. Они обладают специфической активностью в отношении рецепторов γ -аминобутировой кислоты (GABA, от англ. γ -aminobutyric acid), которые являются частью основной ингибиторной системы в ЦНС. Бензодиазепинами, которые чаще всего используются для седации в PICU, являются мидазолам, лоразепам, диазепам. Мидазолам является прекрасным препаратом для индукции антеградной амнезии (достигается даже при минимальном уровне седации) без нарушения способности воспроизведения ранее заученной информации (Ghoneim M.M., Mewaldt S.P., 1990). Амнестические эффекты мидазолама играют, вероятно, важную роль в создании низкого уровня неприятных воспоминаний выживших после PICU, у которых использовался данный препарат (Playfor S.D. и соавт., 2000). Мидазолам – соединение, которое обладает кислотными свойствами и растворимо в воде; при pH плазмы препарат превращается в неионизированную форму, которая быстро проникает через гематоэнцефалический барьер. Мидазолам обладает самым коротким периодом полужизни среди препаратов группы бензодиазепинов. При однократном болюсном внутривенном введении здоровым взрослым пик седации приходится на 5–10 мин с длительностью действия 30–120 мин. При использовании в виде постоянной внутривенной инфузии длительность действия значительно дольше. Если мидазолам применяется больше недели, седация после прекращения его использования может длиться дольше 48 ч.

Мидазолам метаболизируется за счет гидроксирования в 1-гидроксимидазолам и 1,4-дигидроксимидазолам за счет изофермента цитохрома P450 3A4, а затем подвергается глюкуронидизации (de Wildt S.N. и соавт., 2003). У пациентов с почечной недостаточностью продолжительная седация может быть обусловлена накоплением активного метаболита α -гидроксимидазолама (Boulicu R. и соавт., 1998). Ряд больных в критическом состоянии обладают сниженной способностью к метаболизму мидазолама в связи с подавлением активности изофермента 3A4 вследствие воспалительного процесса, использования различных медикаментов или в результате гипоксии (Shelly M.P. и соавт., 1987). Между используемыми препаратами может также иметь место конкурентное взаимодействие, что ведет к удлинению седации при одновременно использовании определенных фармакологических средств, включая эритромицин (Hiller A. и соавт., 1990). Мидазолам без всяких сомнений является идеальным седативным препаратом. Основными побочными эффектами при его использовании является толерантность, зависимость и симптомы отмены при последующем прекращении использования препарата. Может развиваться гипотензия, чаще всего при использовании его в виде болюса, в частности при гиповолемии. Существуют также данные о снижении седативного эффекта у детей младшего возраста (Playfor S.D. и соавт., 2001).

Рекомендации:

Мидазолам является рекомендуемым препаратом для большинства детей в критическом состоянии, нуждающихся во внутривенной седации. Его необходимо вводить постоянной инфузией (уровень рекомендации = C).

Клонидин

Частота использования клонидина как препарата первого выбора для обеспечения седации в PICU Великобритании увеличивается (Ambrose C. и соавт., 2000). Агонисты α -

адренорецепторов вызывает седацию без респираторной депрессии, обладает анксиолитическим эффектом, сопоставимым с таковым у бензодиазепинов (Maze M., Tranquill W., 1991). Агонисты α -адренорецепторов уменьшают потребность в других седативных препаратах и улучшают показатели гемодинамической и симпатoadреналовой стабильности. Они также обладают анагетическими свойствами, которые, вероятно, опосредуются предотвращением выделения вещества Р. К побочным эффектам, связанным с использованием клонидина, относятся брадикардия и гипотензия. Прекращение использования клонидина после его длительного введения сопровождается гипотензией, судорогами. Внезапного прекращения использования препарата следует избегать.

Рекомендации:

Клонидин в виде постоянной внутривенной инфузии может использоваться в качестве седативного препарата, альтернативного мидазоламу (уровень рекомендации = D).

Седативные препараты для энтерального введения

При сохранности функции желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) могут использовать седативные препараты для энтерального введения, такие как гипнотики хлорал гидрат или триклофос натрия, а также седативные антигистамины, такие как прометазин или алемезазин (тримепразин). Хлорал гидрат и прометазин в соответствии с результатами исследований более эффективны, чем внутривенно вводимый мидазолам, для обеспечения продолжительной седации у детей в критическом состоянии (Parkinson L. и соавт., 1997).

Хлорал гидрат быстро абсорбируется из ЖКТ и превращается в активный метаболит трихлорэтанол. Препарат начинает действовать на протяжении 15–60 мин, подвергаясь метаболизму в печени и других тканях, выделяется из организма с мочой и желчью. Длительность действия составляет 60–120 мин, но может удлиняться при заболеваниях почек или печени. Наиболее часто упоминаемый побочный эффект – раздражение ЖКТ. Считается, что триклофос натрия реже вызывает нарушения ЖКТ, чем хлорал гидрат.

Рекомендации:

Рекомендуется раннее использование седативных препаратов для энтерального введения (уровень рекомендации = B).

Пропофол

Пропофол никогда не был лицензирован для обеспечения седации у детей в критическом состоянии. Длительное применение пропофола может сопровождаться недавно выделенным синдромом инфузии пропофола – редкое, но зачастую летальное осложнение, характеризующееся ацидозом, брадиаритмией, рабдомиолизом. Как минимум, синдром описан у 21 ребенка и 14 взрослых (Vasile B. и соавт., 2003). Недавно было показано, что при синдроме инфузии пропофола транзитивно увеличивается концентрация малонилкарнитина и C₅-ацилкарнитина, что предполагает нарушение пропофолом окисления жирных кислот и активности митохондрий на субклеточном уровне (Wolf A. и соавт., 2001).

После исходных сообщений о побочных эффектах производители пропофола в 1991 г. высказались о необходимости осторожного использования препарата у детей. Parke и соавт. привели сообщение о смерти пяти детей в возрасте 6 лет и младше, летальный исход которых был связан с прогрессирующим метаболическим ацидозом, брадикардией и прогрессирующей сердечной недостаточностью на фоне инфузии пропофола (Parke T.J. и соавт., 1992). На опасении было повторно акцентировано внимание в марте 2001 г.

компанией Atra-Zeneca в письме, адресованном работникам здравоохранения, в котором детально рассматривается увеличение летального исхода у пациентов PICU при использовании пропофола для седации. Комитет по безопасному использованию лекарственных средств Великобритании (UK Committee on Safety of Medicines) в последующем опубликовали категоричное заявление, что пропофол противопоказан для седации детей в возрасте 16 лет и младше (MCA/CSM Current problems in Pharmacovigilance, 2001). Продолжительную седацию детей пропофолом поддержать невозможно.

Рекомендации:

Для обеспечения постоянной седации у детей в критическом состоянии пропофол использовать не следует (уровень рекомендации = C).

4. Выявление синдром отмены, предотвращение и терапия

Синдром отмены может развиваться при прекращении использования седативных препаратов, в частности бензодиазепинов или наркотических анальгетиков. Считается, что синдром связан с суммарной дозой введенного препарата. Подсчитано, что частота синдрома отмены мидазолама колеблется в пределах 17–30% (86, 87). Fonsmark и соавт., считают, что суммарная доза препарата >60 мг/кг ведет к синдрому отмены; Katz обнаружил, что фентанил в суммарной дозе >1,5 мг/кг сопровождается вероятностью развития синдрома отмены у 50% и более пациентов (Katz R. и соавт., 1994). В этом исследовании также выявлено, что длительность инфузии фентанила существенно больше у новорожденных с синдромом отмены, чем у новорожденных без такового; длительность инфузии дольше 9 суток является предиктором синдрома отмены в 100% случаев. Проявления синдрома отмены обычно развиваются в течение нескольких часов прекращения введения данного препарата, к ним относятся проявления со стороны ЦНС (возбуждение, судороги, нарушение сатурации артериальной крови, галлюцинации, психоз) и вегетативной нервной системы (рвота, тахикардия, гипертензия, лихорадка). Синдром отмены плохо диагностируется, поскольку он у детей в критическом состоянии может протекать под маской других заболеваний, чаще всего неврологических расстройств. Выявление синдрома отмены осложняется отсутствием валидизированной оценочной системы для PICU: в большинстве клинических учреждениях используются модифицированные бальные системы, являющиеся модификацией тех, которые применяются для выявления абстинентного синдрома в неонатологии, такие как предлагаемые Finnegan (Kron R.E. и соавт., 1975), а также Индекс Грина отмены наркотических препаратов в неонатологии (Green's Neonatal Narcotic Withdrawal Index) (Green M., Suffet F., 1981).

Хотя при длительном использовании наркотических анальгетиков и седативных препаратов или их применении в больших дозах толерантность, физическая зависимость и синдром отмены ожидаемы, точные клеточные механизмы изучены недостаточно. Предполагается, что возможным ключевым механизмом является не уменьшение препарат-специфичных рецепторов на поверхности клетки или аффинности связывания, а в большей степени нарушения во взаимоотношении между такими рецепторами, регуляторными G-протеинами, внутриклеточными ферментативными системами, такими как фосфолипаза и аденилат циклаза (Tobias J.D., 2000). Существуют данные, что в проявлении соматических симптомов отмены наркотических анальгетиков принимают участие норадренергическая система (Maldonado R., 1997). Существует недостаточно данных для формирования рекомендаций относительно предотвращения, выявления и терапии синдрома отмены у детей в критическом состоянии. Уменьшение частоты синдрома отмены начинают с попыток снижения суммарной дозы бензодиазепинов и наркотических анальгетиков за счет использования систем анализа седации и боли, а также путем применения ранее описанных нефармакологических вмешательств, например, контроля шума, обеспечения релаксации,

обеспечения сна. В руководствах по использованию седативных и анальгетиков у взрослых рекомендуется сокращение использования седативных препаратов и наркотических анальгетиков у пациентов высокого риска для минимизации вероятности развития клинических проявлений синдрома отмены (Jacobi J. и соавт., 2002). Но существует недостаточно данных для поддержки этого направления в PICU. К другим подходам относится запланированная замена одного класса препарата на другой, «каникулы от препарата», внедрение длительно действующих препаратов для парентерального введения, таких как лоразепам или клонидин, внедрение препаратов для энтерального использования, например, диазепам, клонидин, метадон или препаратов морфина для перорального использования с длительным высвобождением, применение иных методов введения, таких как трансдермальное применение фентанила (Tobias J.D., 1999). Необходимо также помнить, что менее часто используемые препараты, такие как клонидин и барбитураты, также сопровождаются синдромом отмены.

Рекомендации:

Возможность синдрома отмены наркотических анальгетиков и бензодиазепинов следует рассмотреть после семи дней продолжающейся терапии. При последующем прекращении использования препаратов может потребоваться постепенное прекращение их введения (уровень рекомендации = D).

Подготовил Беляев А.В.