

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
БЕЛОРУССКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
КАФЕДРА АНЕСТЕЗИОЛОГИИ И РЕАНИМАТОЛОГИИ

Г.В. ИЛЮКЕВИЧ В. Э. ОЛЕЦКИЙ А.Н. НАЛЕДЬКО

**СЕДАЦИЯ В ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ С
ТЯЖЕЛОЙ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМОЙ**

Учебно-методическое пособие

Минск БелМАПО
2015

УДК 617.51-001-089.5-036.882-08(075.9)

ББК 56.1_я73

И 49

Рекомендовано в качестве учебно-методического пособия
НМС Белорусской медицинской академии последипломного образования
протокол № 8 от 25.11. 2015 года

Авторы:

зав. кафедрой анестезиологии и реаниматологии, д.м.н.

профессор *Илюкевич Георгий Владимирович*

доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии, к.м.н. *Олецкий Валерий Эдуардович*

ассистент кафедры неврологии и нейрохирургии *Наледько Александр Николаевич*

Рецензенты:

кафедра анестезиологии и реаниматологии БГМУ

заведующий отделом анестезиологии и реаниматологии РНПЦ трансплантации органов и тканей, кандидат медицинских наук, доцент А.М. Дзядзько

Илюкевич Г.В.

И 49

Седация в интенсивной терапии пациентов с тяжелой черепно-мозговой травмой: учеб-метод. пособие /Г.В. Илюкевич, В.Э. Олецкий, А.Н. Наледько. – Минск: БелМАПО, 2015. 27 с.

ISBN 978-9850499-954-8

В издании для врачей освещены вопросы, касающиеся интенсивной терапии пациентов с черепно-мозговой травмой, в частности седативной терапии, позволяющей обеспечить манипуляции на дыхательных путях, оптимизировать искусственную вентиляцию легких, контролировать судорожную активность, предупредить вторичное повреждение головного мозга вследствие гипоксии и внутричерепной гипертензии. С учетом современных данных обсуждается выбор оптимального лекарственного средства для вводной анестезии, поддержания седации и снижения внутричерепного давления, проводится сравнение бензодиазепинов, пропофола, наркотических анальгетиков и кетамина.

Пособие предназначено для врачей анестезиологов-реаниматологов, хирургов, студентов медицинских вузов.

УДК 617.51-001-089.5-036.882-08(075.9)

ББК 56.1_я73

ISBN 978-985-499-954-8

© Илюкевич Г.В., [и др.] 2015

© Оформление БелМАПО, 2015

Интенсивная терапия пациентов с черепно-мозговой травмой (ЧМТ) на современном этапе включает ряд компонентов и одним из них является седация. Проведение седативной терапии в остром периоде ЧМТ позволяет предупредить возбуждение, обеспечить возможность манипуляций на дыхательных путях и проведение искусственной вентиляции легких, поддерживать анксиолитический и амнезирующий эффект. С этой целью используется целый ряд седативных лекарственных средств, принадлежащих к различным фармакологическим группам - бензодиазепины, пропофол, барбитураты, наркотические анальгетики, кетамин. Данные лекарственные средства способны подавлять метаболическую активность головного мозга и через обратную рефлекторную связь снижать мозговой кровоток и внутричерепной объем крови, а соответственно и внутричерепное давление. Их болюсное введение нивелирует подъем внутричерепного давления в ответ на аспирацию содержимого трахеи или бронхоскопию. Позднее в фазе восстановления седативные препараты могут потребоваться для коррекции проявлений синдрома пароксизмальной симпатической гиперактивности, проявляющегося периодами артериальной гипертензии, тахипноэ, гипертермии, гипергидроза, мышечной ригидности. Некоторые агенты могут иметь и другое применение, например, в качестве анальгетиков или противосудорожных средств. Нежелательными эффектами оказываются снижение системного артериального давления, невозможность оценки неврологического статуса, увеличение продолжительности искусственной вентиляции легких (ИВЛ) и сроков лечения пациентов в отделении интенсивной терапии. Следует отметить, что, несмотря на значительные различия в эффектах на показатели гемодинамики, внутричерепное и церебральное перфузионное давление, уровень метаболизма головного мозга, не удалось выявить существенных различий в конечных результатах лечения в зависимости от используемых для седации лекарственных средств, каждый из которых обладает определенными преимуществами и недостатками. В рамках данного учебно-методического пособия будет рассмотрен алгоритм седации при ЧМТ с использованием различных лекарственных средств.

ЦЕЛИ СЕДАЦИИ И ОЦЕНКА ЕЁ ГЛУБИНЫ У ПАЦИЕНТОВ С ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМОЙ

Для каждого пациента следует определить цель седативной терапии, используемые седативные агенты, а также конечные точки для оценки её глубины и эффективности с регулярным документированием выраженности возбуждения и ответа на внешние раздражители. Под седативным агентом подразумевается лекарственное средство, которое угнетает сознание и обладает тем или иным терапевтическим эффектом у пациентов с ЧМТ. С целью проведения седации у пациентов с ЧМТ используются следующие лекарственные средства: бензодиазепины, пропофол, барбитураты, наркотические анальгетики, кетамин и др.

Выбор программы седативной терапии определяется поставленной целью и у пациентов с ЧМТ это могут быть:

- ✓ *анксиолитизис, амнезия, обезболивание, предупреждение или купирование возбуждения, усиление тормозных и охранительных процессов в ЦНС;*
- ✓ *синхронизация с аппаратом ИВЛ, подавление реакции на эндотрахеальную трубку, обеспечение проведения манипуляций на дыхательных путях;*
- ✓ *предупреждение и купирование судорог;*
- ✓ *снижение внутричерепного давления при внутричерепной гипертензии;*
- ✓ *коррекция проявлений синдрома пароксизмальной симпатической гиперактивности в период восстановления.*

Примерный алгоритм седации пациента с ЧМТ с использованием различных седативных агентов, целью которой служит синхронизация дыхания пациента с аппаратом искусственной вентиляции легких представлен на рис.1. Если цель седации достигнута, перед проведением манипуляций на дыхательных путях может вводиться болюсно фентанил или кетамин.

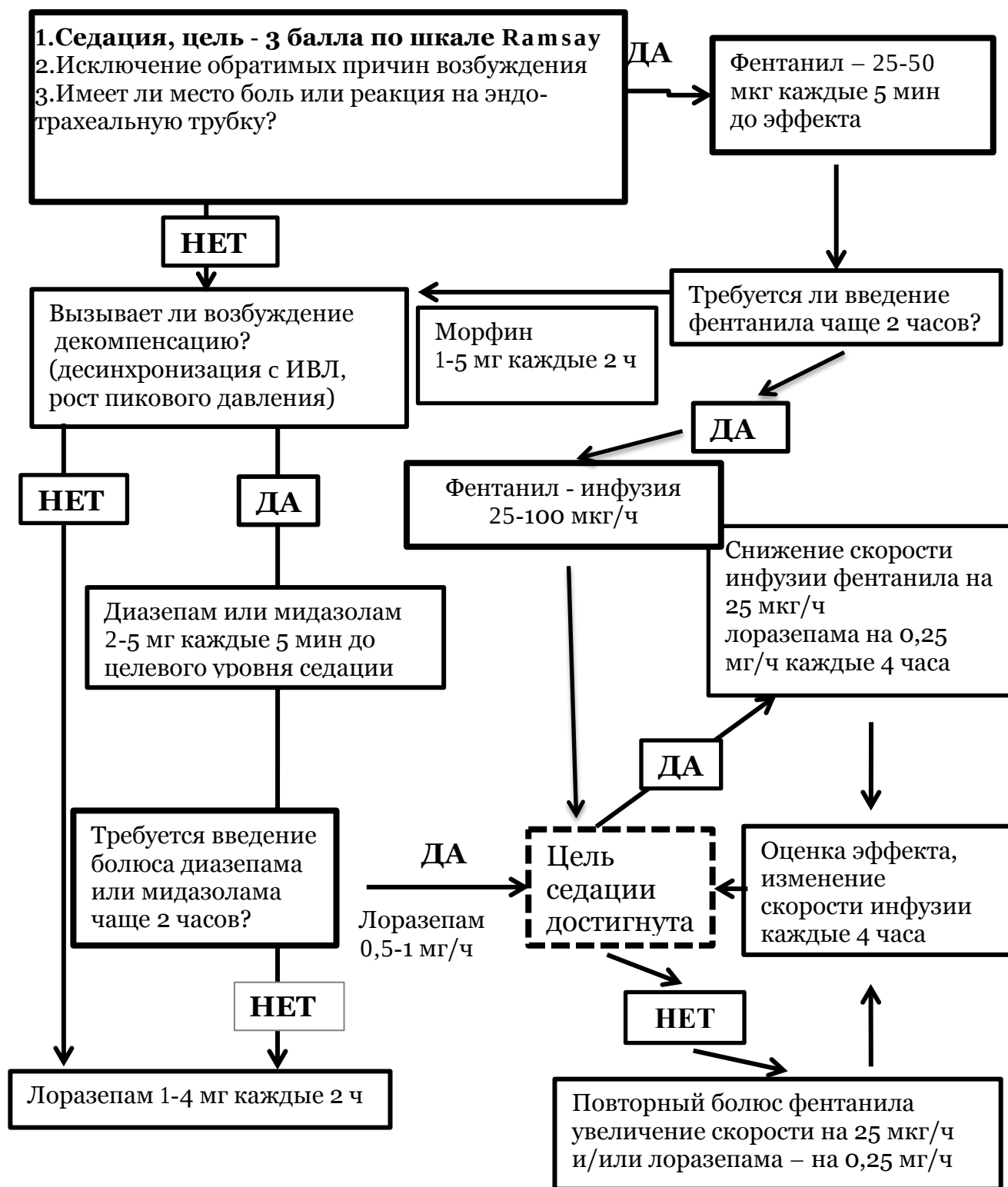


Рисунок 1 - Примерный алгоритм седации с целью синхронизации дыхания пациента с аппаратом ИВЛ

Для оценки уровня седации предложены **шкалы**, позволяющие выразить степень двигательной активности, возбуждения или ответа на внешние раздражители в баллах и сравнивать эти величины в зависимости от выбранного режима и скорости введения седативных агентов (табл. 1-3).

Таблица 1 - Шкала седации-возбуждения Riker Sedation-Agitation Scale (SAS)

Баллы	Определение	Описание состояния
7	Опасно возбуждён	Опасность экстубации, изменения положения катетеров, метание из стороны в сторону, попытки преодоления ограничителей кровати
6	Резко возбуждён	Закусывание эндотрахеальной трубки, не достигается успокоения после частых обращений с уговорами, требуется физическое вмешательство для фиксации
5	Возбуждён	Беспокоен, пытается садиться, после словесных инструкций успокаивается
4	Спокоен и контактен	Спокоен, выполняет команды
3	Седирован	Периодически пытается встать после пробуждения в ответ на вербальные стимулы с повторным засыпанием, выполняет простые команды
2	Глубоко седирован	Пробуждение в ответ на физические стимулы, не реагирует на команды
1	Неразбудимый	Ответы на болевые стимулы минимальны или отсутствуют, не реагирует на команды

Таблица 2 - Шкала для оценки двигательной активности Motor Activity Assessment Scale (MAAS)

Баллы	Определение	Описание
6	Опасно возбуждён	Не требуются внешние стимулы для вызывания движений. Пациент не контактен, пытается извлекать трахеостому и катетеры, встать, ударяется о предметы
5	Возбуждён	Не требуются внешние стимулы для вызывания движений, пытается садиться, не выполняет простых команд и инструкций
4	Неспокоен, неконтактен	Не требуются внешние стимулы для вызывания движений. Пациент комкает белье, пытается извлечь катетеры, трубки, выполняет простые команды
3	Спокоен и контактен	Не требуются внешние стимулы для вызывания движений. Пациент целенаправленно поправляет постель, выполняет инструкции
2	Реакция на прикосн. или оклик	Открывает глаза на оклик, поворачивает голову или двигает конечностями в ответ на громкий звук или оклик
1	Реакция лишь на боль	Открывает глаза или поворачивает голову, двигает конечностями в ответ на болевые стимулы
0	Не реагирует на раздражители	Нет движений на болевые стимулы

Таблица 3 - Шкала Ramsay

Баллы	Определение	Описание
1	В состоянии бодрствования	Пациент беспокоен или возбуждён
2		Пациент контактен, сонлив, ориентирован
3		Пациент отвечает на команды
4	В состоянии сна	Живой ответ зрачков на свет, поколачивание или громкий звук
5		Вялый ответ зрачков на свет, поколачивание или громкий звук
6		Нет ответа зрачков на свет или громкий звуковой стимул

В тех случаях, когда целью лечения служит снижение неконтролируемого внутричерепного давления, необходима куда более глубокая седация с полным подавлением активности головного мозга. Достичь такого уровня можно с помощью барбитуратов или пропофола. В подобной ситуации для объективной оценки глубины комы может быть использована **электроэнцефалография (ЭЭГ)**. Цель терапии – достижение характерных изменений на энцефалограмме с чередованием периодов активности и молчания. При этом соотношение продолжительности периода активности и молчания отражает глубину комы (рис. 2).

На том же принципе основан относительно недавно вошедший в клиническую практику **метод биспектрального анализа электроэнцефалографической активности головного мозга**, когда соотношение различных частотных составляющих ЭЭГ представляется в виде скалярного числового значения в пределах от 0 до 100, где 100 соответствует уровню бодрствования, 40-60 – достаточной глубине анестезии при обычных хирургических вмешательствах, а 0 – полному подавлению электроэнцефалографической активности головного мозга. Если целью седации служит снижение неконтролируемого внутричерепного давления при внутричерепной гипертензии, целевое значение биспектрального индекса лежит в пределах 6-15.

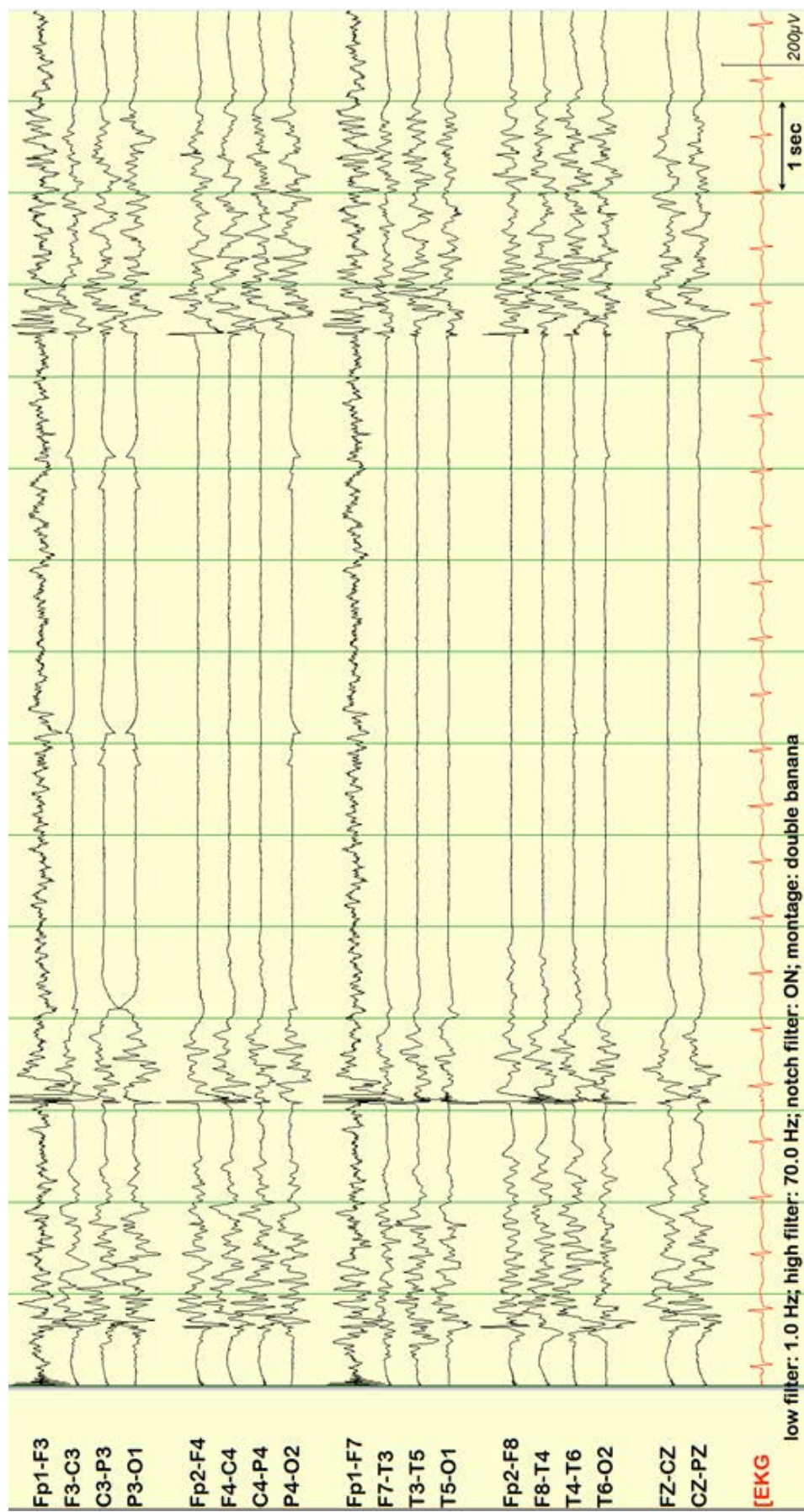


Рис 2 - Энцефалографическая картина, характеризующаяся чередованием периодов электроэнцефалографической активности и молчания (burst suppression), имеет место при глубокой коме, использовании высоких доз барбитуратов или пропанола.

Безусловно, если речь идет о достижении столь глубокой комы необходимо принять все меры для поддержания гемодинамики – восполнение объема циркулирующей крови, параллельное титрование катехоламинов.

Седативные лекарственные средства оказывают обратимый, зависимый от дозы, эффект на множество церебральных физиологических процессов, уровень метаболизма, электрофизиологическую активность, видимую при электроэнцефалографии, и мозговой кровоток. Этот эффект способен сказаться на течении патологического процесса в поврежденном мозге, что является весьма перспективным с целью улучшения результатов лечения пациентов с ЧМТ.

ЭФФЕКТЫ СЕДАТИВНЫХ АГЕНТОВ НА ЦЕРЕБРАЛЬНЫЙ КРОВОТОК, ВНУТРИМОЗГОВОЙ ОБЪЕМ КРОВИ И ВНУТРИЧЕРЕПНОЕ ДАВЛЕНИЕ

В норме церебральный объем крови составляет примерно 5 мл на 100 г вещества головного мозга. По мере роста парциального давления углекислого газа в пределах от 25 до 70 мм. рт. ст. за счет увеличения мозгового кровотока внутричерепной объем крови увеличивается на 0,049 мл на 100 грамм вещества мозга на каждый мм. рт. ст. PaCO_2 . Таким образом у взрослого человека, головной мозг которого весит 1400 г, увеличение парциального давления углекислого газа в артериальной крови с 25 до 55 мм. рт. ст. приведет к увеличению церебрального объема крови приблизительно на 20 мл. На практике изменения церебрального объема крови значительно труднее отследить, чем изменения мозгового кровотока. Хотя церебральный кровоток и внутримозговой объем крови обычно изменяются в одном направлении, величина изменения внутримозгового объема меньше, чем диапазон изменений мозгового кровотока. При некоторых патологических состояниях церебральный объем крови и кровоток могут изменяться независимо друг от друга. Например, при церебральной ишемии церебральный объем крови увеличивается, в то время как кровоток существенно снижается. Ауторегуляция обычно служит для предотвращения увеличения внутримозгового объема крови в ответ на повышение

артериального давления. Более того, по мере сокращения мозговых сосудов в ответ на увеличение артериального давления внутримозговой объем крови снижается. Если авторегуляция нарушена или достигнут ее верхний предел (среднее артериальное давление порядка 155 мм. рт. ст.), по мере увеличения артериального давления мозговой кровоток увеличивается вместе с внутримозговым объемом крови. Снижение артериального давления приводит к прогрессивному увеличению внутримозгового объема крови по мере расширения мозговых сосудов, направленного на поддержание постоянного кровотока, к моменту достижения нижнего порога регуляции внутримозговой объем крови значительно увеличивается. В норме небольшое увеличение церебрального объема крови не сказывается на величине внутричерепного давления за счет определенного запаса объема в остальных внутричерепных компартментах (перераспределение венозной крови во внемозговые сосуды и спинномозговой жидкости в параспинно-мозговое пространство). Если растяжимость внутричерепного пространства исчерпана, увеличение церебрального объема крови может быть достаточным для существенного снижения церебрального перфузионного давления и ишемии или даже вклинения. Множество исследований эффекта анестетиков и седативных препаратов на внутримозговой объем крови подтверждает наличие тесной корреляции между мозговым кровотоком и внутримозговым объемом крови, но их изменения не всегда строго параллельны друг другу, возможен эффект на внутримозговой объем крови независимый от церебрального кровотока.

Абсолютное большинство седативных лекарственных средств и анестетиков для внутривенного введения снижают метаболическую активность головного мозга и мозговой кровоток. Единственным исключением является кетамин. Изменения мозгового кровотока, которые вызывают внутривенные анестетики и седативные препараты, в значительной мере оказываются результатом их эффекта на метаболическую активность головного мозга. Если бы это было бы единственным механизмом, отношение уровня метаболизма к величине кровотока оставалось бы одинаковым для всех препаратов, но это

не так. Имеет место так же непосредственный эффект на гладкие мышцы сосудов головного мозга (такой как вазоспазм, вазодилатация, нарушение ауторегуляции), который сказывается на конечном результате. Например, хотя барбитураты рассматриваются, как препараты, вызывающие церебральную вазоконстрикцию, некоторые из них при непосредственном действии на мозговые сосуды в изолированном препарате вызывают расширение сосудов. В то же время *in vivo* имеет место значительное снижение метаболической активности головного мозга и результирующим эффектом к моменту подавления электроэнцефалографической активности оказывается вазоспазм и выраженное снижение мозгового кровотока. В большинстве случаев при использовании внутривенных агентов ауторегуляция сосудов головного мозга и их ответ на изменения парциального давления углекислого газа сохраняются.

Синдром пароксизмальной симпатической гиперреактивности представляет собой комплекс клинических проявлений преходящей гиперреактивности симпатической нервной системы, проявляющейся периодами тахикардии, тахипноэ, артериальной гипертензии, гипергидроза, гипертермии, мышечной ригидности. Для определения данного синдрома использовалось множество терминов таких как - симпатический шторм, синдром дисфункции автономной нервной системы, пароксизмальная автономная нестабильность с дистонией. На фоне тяжелой и среднетяжелой ЧМТ частота проявлений данного синдрома составляет порядка 15-33%. Он может иметь место так же и после эпизода тяжелой гипоксии, субарахноидальных кровоизлияний или на фоне гидроцефалии, чаще наблюдается в молодом возрасте, у женщин встречается реже по сравнению с мужчинами. Триггером пароксизма могут быть поворот в кровати, ванна, туалет дыхательных путей и т. д. Лечение синдрома пароксизмальной симпатической гиперреактивности носит эмпирический характер, включает три составляющих – аналгезию, седацию и контроль симптомов на уровне синоптической передачи. С анальгетической целью чаще всего используются наркотические препараты, в качестве монотерапии как дополнение к седации. Среди седативных препаратов на фоне пароксиз-

мальной симпатической гиперреактивности чаще всего используются бензодиазепины. Наличие данного синдрома при прочих равных условиях свидетельствует о большей тяжести поражения головного мозга, сопряжено с увеличением длительности искусственной вентиляции легких и пребывания в отделении интенсивной терапии, а так же с увеличением периода реабилитации.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА (АГЕНТЫ), ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ ДЛЯ СЕДАЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С ЧМТ

Бензодиазепины на протяжении многих лет широко используются в качестве седативных лекарственных средств у пациентов с ЧМТ. Они представляют собой неселективные депрессанты центральной нервной системы, активирующие рецепторы гамма-аминомасляной кислоты, повышающие проницаемость мембран нейронов для ионов хлора. Бензодиазепины обладают анксиолитическим, амнестическим и противосудорожным действием. При внутривенном введении больших доз вызывают депрессию дыхания через прямое подавление ответа дыхательного центра на гипоксемию и гиперкапнию, а также некоторое снижение активности дыхательных мышц. Однако выраженное угнетение кашлевого рефлекса способствует обструкции дыхательных путей, что ограничивает использование препаратов бензодиазепинового ряда у пациентов на фоне самостоятельного дыхания. Высокие дозы бензодиазепинов снижают сердечный выброс и системное артериальное давление, особенно в комбинации с опиоидами, при этом часто наблюдается рефлекторная тахикардия. К побочным эффектам бензодиазепинов можно отнести так же остаточную сонливость, ментальные нарушения, дизартрию и атаксию, мышечную слабость, головную боль, тошноту и рвоту, головокружение, суставные и грудные боли, угнетение иммунитета, явления раздражения и флебита при введении в периферические вены. Основные характеристики отдельных лекарственных средств бензодиазепинового ряда представлены в таблице 4.

Таблица 4 - Характеристики мидазолама и диазепама

Основные характеристики	Мидазолам	Диазепам
Нейропротективный эффект	Снижение потребления кислорода тканью мозга, мозгового кровотока и внутричерепного давления. Минимум эффектов за рамками седации. Снижение артериального давления и переменный эффект на мозговой кровоток. Увеличение судорожного порога.	
Фармакокинетика	Быстрое (2-4 минуты) начало действия, 94% связывается с белками, высоко растворим в липидах, метаболизируется в печени, выведение почками (частично с желчью). Короткое, зависящее от концентрации, время полувыведения – 2,4 часа	Быстрое 2-5 мин начало действия, 96-99% связывается с белками, очень плохо растворим в воде. ½ время перераспределения 15 минут, метаболизируется в печени. Время полувыведения – 1-3 суток, для активных метаболитов - 2-7 суток
Преимущества	Короткое время полувыведения. В меньшей степени вызывает гипотензию по сравнению с барбитуратами и пропофолом	В меньшей степени вызывает гипотензию по сравнению с барбитуратами и пропофолом.
Недостатки и побочные эффекты	Накопление метаболитов замедляет пробуждение и препятствует неврологическому обследованию. Болюсное введение снижает артериальное и церебральное перфузионное давление, синдром отмены, делирий. Угнетение дыхания и кашлевого рефлекса. Тахифилаксия после 72 часов. Флебиты при продленной инфузии. Эффект плато, когда увеличение дозы не приводит к снижению внутричерепного давления.	
Дозировка	Индукция: 0,05-0,15мг/кг внутривенно. Поддержание седации: 0,01–0,2 мг/кг/час в виде инфузии.	Индукция: 0,3 - 0,5 мг/кг внутривенно. Поддержание седации: 0,1 – 0,4 мг/кг/час в виде инфузии.
Нежелательные эффекты	Взаимодействие с периферическими бензодиазепиновыми рецепторами лейкоцитов, которое может привести к угнетению иммунитета.	
Использование у пациентов с ЧМТ	Индукция анестезии. Поддержание седации у пациентов с гипотензией. Поддержание седации в тех случаях, когда не требуются повторные неврологические обследования. Купирование проявлений синдрома пароксизмальной симпатической гиперреактивности. Лечение судорог.	

Хотя бензодиазепины снижают потребление кислорода тканью головного мозга и внутричерепное давление, повышают судорожный порог, имеются данные, что у пациентов с тяжелой ЧМТ их болюсное введение способно существенно снизить артериальное и церебральное перфузионное давление. Снижение потребления кислорода тканью головного мозга не настолько глубоко, как при использовании барбитуратов, и состояние с характерной энцефалографической картиной, при которой имеет место чередование периодов активности и угнетения, не может быть достигнуто. По мере увеличения продолжительности седации нарастает толерантность, а после прекращения введения может развиваться синдром отмены, характеризующийся гипертензией, бессонницей, тремором, увеличением судорожной активности, что сделает необходимым назначение бензодиазепинов длительного действия. Кроме того использование препаратов бензодиазепинового ряда рассматривается как один из факторов риска развития делирия, который в свою очередь увеличивает вероятность неблагоприятного исхода. Сравнение эффективности и безопасности использования бензодиазепинов с пропофолом у пациентов травматологического профиля, большинство из которых имело тяжелую ЧМТ, не смогло выявить существенных различий в показателях гемодинамики, длительности пребывания в отделении интенсивной терапии и сроках восстановления сознания.

Таким образом, **бензодиазепины вполне могут выступать в роли основного седативного агента у пациентов с ЧМТ** в тех случаях, когда нет необходимости в срочном неврологическом обследовании. Существенные недостатки бензодиазепинов – накопление метаболитов, увеличение толерантности при продленной инфузии и увеличение риска делирия.

Преимуществами **мидазолама** перед другими лекарственными средствами бензодиазепинового ряда, как седативного агента у пациентов с ЧМТ, являются наиболее короткий период полувыведения $t_{1/2}$ (2-2,5 часа), быстрое начало и окончание действия. У лоразепамома $t_{1/2}$ составляет 10-20 часов, а у диазепама - 20-40 часов. Скорость развития эффекта мидазолама связана с

его высокой растворимостью в жирах при физиологических значениях pH, быстрый метаболизм в печени способствует более раннему прекращению действия, хотя некоторые метаболиты сохраняют свою активность и могут накапливаться при продленной инфузии. Это может приводить к длительному седативному эффекту после прекращения введения препарата, в особенности у пациентов старшего возраста или на фоне печеночной патологии.

Пропофол представляет собой производное фенола с высокой растворимостью в жирах и быстрым началом действия, обладает крайне низкой растворимостью в воде, в связи с чем, применяется в виде лекарственной формы, являющейся эмульсией соевого масла, глицерола и яичного фосфатида. Высокая скорость выведения из плазмы обеспечивает быстрое восстановление сознания даже после продленной инфузии, что делает его крайне привлекательным, поскольку обеспечивает возможность быстро оценить неврологический статус. Пропофол вошел в клиническую практику сравнительно недавно, в 1986 году, и все шире используется как для индукции, так и для поддержания продленной седации в интенсивной терапии пациентов с ЧМТ. Пропофол вызывает снижение метаболической активности головного мозга с вторичным снижением мозгового кровотока, церебрального объема крови и внутричерепного давления. Ауторегуляция и ответ на парциальное давление углекислого газа со стороны мозговых сосудов сохраняется даже при увеличении дозы пропофола до уровня, вызывающего подавление электрической активности мозга на электроэнцефалограмме. Величина сокращения мозгового кровотока в ответ на гипервентиляцию на фоне назначения пропофола сокращается, что может быть результатом общей вазоконстрикции в ответ на снижение метаболической активности, которая может ограничивать вызываемое гипokaпнией сокращение сосудов. Снижение среднего артериального давления способно нивелировать все положительные эффекты пропофола на мозговой кровоток, если вовремя не предупреждено с помощью инфузионной нагрузки и активного применения вазопрессоров.

Основные характеристики пропофола представлены в табл.5.

Таблица 5 - Характеристики пропофола

Основные характеристики	Производное фенола пропофол
Механизм действия	Потенцирование рецепторов γ -аминомаслянной кислоты а-типа, блокада натриевых каналов.
Нейропротективный эффект	Снижение потребления кислорода тканью мозга, мозгового кровотока и внутричерепного давления. Снижение среднего артериального давления и непостоянный эффект на церебральное перфузионное давление. Повышение судорожного порога.
Фармакокинетика	Быстрый метаболизм в печени в сочетании с внепеченочным метаболизмом. Время полувыведения – от 2 до 24 часов, в сочетании с быстрым периферическим распределением. Короткое, зависящее от концентрации, время полувыведения.
Преимущества	Благоприятное влияние на церебральный кровоток, потребность в кислороде и внутричерепное давление. Быстрое начало действия. Короткий период полувыведения, позволяющий быстрое пробуждение для оценки неврологического дефицита.
Недостатки	Гипотензия, способная ухудшить условия мозгового кровообращения. Нагрузка жировой эмульсией. Опасность негативного влияния на печень и поджелудочную железу (цитолитический синдром). Опасность синдрома инфузии пропофола, в особенности при длительной инфузии и введении высоких доз (4 мкг/кг/час и более на протяжении более 48 часов). Лекарственные формы подвержены риску роста бактериальной и грибковой флоры. Противопоказан при аллергии на яичный белок и сою.
Дозировка	Индукция: 1-2,5 мг/кг 0,5-1,5 мг/кг у ослабленных и возрастных пациентов, на фоне гемодинамических проблем. Поддерживающая доза: 1,5-4,5 мг/кг/ час
Показания у пациентов с ЧМТ	Агент для индукции анестезии, требуется осторожность при гипотензии. Продленная седация. Рефрактерная внутричерепная гипертензия. Рефрактерный судорожный синдром.

Определенный интерес представляет собой возможный нейропротективный эффект пропофола, как антиоксиданта. Лекарственная форма пропо-

фола, основанная на жировой эмульсии, может вызывать побочные эффекты: лактат-ацидоз, миокардиальная дисфункция, изменения проводимости, подобные синдрому Бругада на электрокардиограмме, способные стать предвестником злокачественной аритмии. В дальнейшем все это может осложниться рабдомиолизом, почечной недостаточностью и сердечно-сосудистым коллапсом. Данный синдром был впервые описан в серии наблюдений у детей, которым проводилась продленная седация с помощью пропофола, в последующем он был отмечен и у взрослых как при длительной инфузии в отделении интенсивной терапии, так и во время анестезии. Патофизиологические механизмы синдрома инфузии пропофола недостаточно изучены, в их основе может быть скрытый дисбаланс между утилизацией и потребностью в энергии на уровне митохондрий и его эффект на липидный метаболизм. Важно отметить, что у пациентов с ЧМТ данный синдром отмечается существенно чаще, чем в общей популяции. Отмечается рост частоты синдрома инфузии пропофола с увеличением дозы. Одной из причин частого проявления этого синдрома у пациентов с ЧМТ может быть использование высоких доз пропофола для контроля внутричерепной гипертензии. Кроме того использование пропофола способно вызывать увеличение ферментов поджелудочной железы и панкреатит. Имеются сообщения об увеличении судорожной активности у восприимчивых пациентов. С помощью пропофола можно достичь и поддерживать глубокое подавление активности головного мозга с характерной энцефалографической картиной, но при этом может существенно снижаться среднее артериальное давление и сердечный выброс.

Таким образом, **пропофол** показан в качестве седативного агента при ЧМТ, его преимущества – относительно быстрое начало и прекращение действия, что обеспечивает оценку неврологического статуса. Однако, клиницисту следует помнить об опасности синдрома инфузии пропофола, в особенности при использовании дозировок свыше 4 мг/кг/час на протяжении 48 часов и более. В качестве средства для индукции пропофол способен вызывать снижение среднего артериального давления и церебрального перфузионного

давления, что делает необходимым параллельное назначение вазопрессоров и инфузионной нагрузки. Пропрофол может быть показан в лечении рефрактерных судорог при эпилептическом статусе. Применение пропофола с целью глубокого угнетения активности головного мозга сопряжено с риском нарушения гемодинамики.

Наркотические анальгетики, как правило, используются для обезболивания, а их седативный эффект обычно рассматривается как побочный. В интенсивной терапии пациентов с ЧМТ их сочетают с гипнотиками с целью снижения потребности в седативных лекарственных средствах. Наркотические анальгетики оказывают минимальный эффект на церебральный кровоток и метаболическую активность головного мозга в нормальных условиях, когда нервная система не подвергается чрезмерной стимуляции. Если наркотические анальгетики вводятся на фоне возбуждения и болевой стимуляции, наблюдается умеренное снижение как величины кровотока, так и метаболической активности головного мозга. Реакция сосудов на углекислый газ и ауторегуляция остаются интактными, так же как и гиперемия в ответ на гипоксию. Протоколы, основанные на анальгезии, потенциально обладают рядом преимуществ перед чистыми гипнотиками, такими как пропофол или мидазолам. Широко используются различные схемы внутривенного введения **морфина и фентанила**. Наркотические анальгетики способны вызывать гипотензию за счет целого ряда механизмов, включающего и подавление симпатического тонуса и выделение гистамина. У пациентов с ЧМТ, у которых жизненно необходимо поддержание церебрального перфузионного давления, это может быть достаточно опасно. До внедрения в клиническую практику современных препаратов, чаще всего использовался морфин. При длительном применении из-за накопления и перераспределения в организме он способен вызывать потенциально непредсказуемую задержку восстановления сознания. Время полувыведения морфина увеличивается при почечной недостаточности, пропорционально снижению клиренса самого препарата и его активного метаболита морфин-6-глюкоронида. Тахифилаксия при длитель-

ном использовании морфина может приводить к увеличению требуемой дозы, а синдром отмены сопровождается увеличением внутричерепного давления. Опиоиды короткого действия, такие как фентанил, обладают значительно большей растворимостью в жирах по сравнению с морфином и соответственно большей скоростью развития эффекта.

Основные характеристики наркотических анальгетиков представлены в табл.6.

Таблица 6 - Характеристики морфина и фентанила

Основные характеристики	Морфин	Фентанил
Время полувыведения (ч)	3	3 – 3,7
Время перераспределения (мин)	3-11	15
Нейропротективный эффект	Может вызывать повышение внутричерепного давления, помимо анальгетического эффекта минимальное действие на церебральный кровоток и метаболическую активность.	
Фармакокинетика	Начало действия - 6 мин, пик эффекта - 20 мин при внутривенном введении. На 30% связывается с белками. Метаболизм в печени до активных метаболитов, выведение почками.	На 95% связывается с белками, высокая растворимость в жирах, 75% поглощается при первом прохождении через легкие. Метаболизм в печени до активных метаболитов, выведение почками.
Преимущества	Низкая цена, относительная гемодинамическая стабильность, гипнотический эффект в сочетании с выраженными анальгетическими свойствами.	
Недостатки и побочные эффекты	Умеренные гипотензия и брадикардия, депрессия дыхания, подавление кашлевого рефлекса, мышечная ригидность, снижение судорожного порога, запор, спазм сфинктера Одди, тошнота, рвота, кожный зуд.	
Дозировка	0,05–0,1 мг/кг/ час	Индукция – 1-3 мкг/кг Поддержание – 0,5-2 мкг/кг/час
Применение при ЧМТ	Поддержание продленной анальгезии	Дополнительный индукционный агент, продленная инфузия

Результаты исследования эффекта опиоидов на внутричерепное давление (ВЧД) неоднозначны. Есть данные, что болюсное введение высоких доз опиоидов приводит к росту внутричерепного и снижению церебрального перфузионного давления. Этот эффект сохраняется, несмотря на поддержание нормального парциального давления кислорода в артериальной крови. Если было обеспечено предупреждение гипотензии, повышения ВЧД не отмечалось. Предполагается, что гипотензия сама по себе способна привести к росту внутричерепного давления и снижению церебрального перфузионного давления за счет рефлекторной ауторегуляции сосудов. Не выяснено, насколько наркотические анальгетики способны индуцировать судорожную активность. Хотя имеется множество клинических наблюдений, до настоящего времени остается открытым вопрос о том, является ли она результатом повышения судорожной активности как таковой или это просто проявления мышечной ригидности в ответ на болюсное введение высоких доз. Наркотические анальгетики широко используются как дополнение к другим седативным препаратам, например в комбинации с пропофолом. Они способны сократить потребности в других седативных агентах, обеспечить эффективную анальгезию и анксиолизис. При длительной инфузии они способны накапливаться, что делает затруднительным оценку неврологического статуса. При введении в виде болюса в большой дозе способны приводить к увеличению внутричерепного давления в особенности, если имеет место снижение артериального давления.

Барбитураты достаточно долгое время занимали центральное место в седации пациентов с ЧМТ. С внедрением более современных препаратов их применение ограничивается главным образом использованием тиопентала натрия, как препарата для индукции анестезии и для лечения рефрактерной внутричерепной гипертензии и эпилептического статуса. Барбитураты стимулируют рецепторы γ -аминомасляной кислоты и ингибируют рецепторы α -амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолепропионовой кислоты в центральной нервной системе, приводя к дозозависимой седации и общей анестезии. Вы-

сокая растворимость в жирах обеспечивает быстрое проникновение через гематоэнцефалический барьер и исключительно быстрое развитие эффекта.

Основные характеристики барбитуратов приведены в табл.7.

Таблица 7 - Характеристики барбитуратов

Основные характеристики	Тиопентал натрия
Механизм действия	Стимуляция GABA рецепторов Ингибция AMPA рецепторов.
Нейропротективный эффект	Снижение метаболической активности головного мозга, церебрального кровотока, внутричерепного давления, Снижение артериального давления, переменный эффект церебральное на перфузионное давление, повышение судорожного порога.
Фармакокинетика	Метаболизируется в печени. 0.5% выводится почками в неизменном виде, период полувыведения 11,6 ч. Значительный кумулятивный эффект.
Преимущества	Быстрое начало действия при индукции, положительные эффекты на ВЧД, церебральный кровоток и внутричерепное давление, низкая цена.
Недостатки	Кумуляция при продленном введении, гипотензия, парез желудочно-кишечного тракта, потеря терморегуляции, иммуносупрессия, гипокалиемия на фоне инфузии, гиперкалиемия при экстренном введении, угрожающие нарушения ритма.
Дозировка	Индукция анестезии: 2–5 мг/кг. Подавление энцефалографической активности: 40 мг/кг с последующей инфузией 4–8 мг/кг в час под контролем ЭЭГ.
Применение при черепно-мозговой травме	Индукция анестезии с учетом опасности гипотензии, рефрактерная внутричерепная гипертензия, рефрактерный эпилептический статус

Индукция общей анестезии достаточной для интубации трахеи, которая развивается, что называется, «на конце иглы», сделала тиопентал натрия очень популярным агентом для вводной анестезии при быстрой последовательной индукции. Гипотензивный эффект обусловленный непосредственной депрессией миокарда и сосудодвигательного центра может быть предупре-

жден одновременным введением небольших доз фенилефрина или метараминола. Барбитураты вызывают дозозависимое снижение церебрального кровотока и уровня метаболической активности. К моменту выключения сознания мозговой кровотоки и общее церебральное потребление кислорода снижаются на 30%. Если вводятся высокие дозы тиопентала натрия, вызывающие полное подавление электроэнцефалографической активности головного мозга, мозговой кровотоки и потребление кислорода сокращаются на 50%. Дальнейшее увеличение дозы тиопентала натрия не вызывает дополнительного эффекта на уровне метаболической активности головного мозга. Толерантность к эффекту барбитуратов на мозговую метаболическую активность и мозговой кровотоки развивается достаточно быстро. У пациентов с тяжелой ЧМТ, у которых барбитуровая кома поддерживается на протяжении 72 часов, концентрация тиопентала натрия в крови, необходимая для поддержания состояния, проявляющегося на электроэнцефалограмме как чередование периодов вспышек и подавления электрической активности головного мозга, увеличивается к концу первых суток и продолжает повышаться в последующие 48 часов. На фоне глубокой барбитуровой комы ауторегуляция мозговых сосудов сохраняется вплоть до снижения артериального давления до 60 мм. рт. ст. Ответ на изменения парциального давления углекислого газа так же присутствует. Барбитураты не показаны для поддержания продленной седации или профилактики повышения ВЧД. Существенное накопление тиопентала натрия имеет место при повторных введениях или длительном титровании вследствие длительного времени полувыведения, зависящего от введенной дозы. Для купирования эпизодов внутричерепной гипертензии или стойкого эпилептического статуса клинической целью назначения становится подавление активности головного мозга, характеризующееся специфической электроэнцефалографической картиной с чередованием вспышек и изоэлектрических провалов. Для этого требуется достичь концентрации тиопентала натрия в плазме крови порядка 40 мг/л и более. К сожалению, такие высокие дозы

тиопентала делают невозможным проведение оценки неврологического статуса на протяжении нескольких дней.

Таким образом, тиопентал натрия может использоваться в качестве индукционного агента для интубации трахеи у пациентов с ЧМТ, когда гипотензия не представляет существенной проблемы или приняты соответствующие меры предосторожности. Так же он показан как средство для лечения рефрактерной внутричерепной гипертензии или эпилептического статуса, но не для поддержания седации.

Кетамин представляет собой антагонист N-метил-D-аспартат (NMDA) рецепторов. Отношение к его использованию у пациентов с ЧМТ существенно изменилось. Традиционно было принято избегать назначения кетамина из-за опасения в отношении его способности вызывать повышение ВЧД. Более того, имелись теоретические предпосылки того, что он может обладать эпилептогенным действием. В то же время кетамин отличается от других пространенных седативных препаратов тем, что не вызывает снижения артериального давления и за счет этого позволяет сохранить церебральное перфузионное давление. Опасения, связанные с повышением ВЧД в ответ на введение кетамина, основаны на небольшой серии наблюдений у пациентов с нарушениями ликвородинамики, которым проводилась пневмовентрикулография под анестезией кетамином на фоне спонтанного дыхания. Следует отметить, что повышение внутричерепного давления отмечалось только у тех пациентов, у которых имело место нарушение оттока ликвора. У всех остальных - увеличение среднего артериального давления и мозгового кровотока приводило лишь к росту церебрального перфузионного давления. Несколько более современных клинических исследований сопоставили пациентов с ЧМТ и субарахноидальным кровоизлиянием, у которых использовалось болюсное введение или инфузия кетамина, суфентанила или фентанила. Не было выявлено различий внутричерепного, среднего артериального и церебрального перфузионного давлений в зависимости от используемого агента.

Основные характеристики кетамина представлены в табл.8.

Таблица 8 - Характеристики кетамина

Основные характеристики	Кетамин
Эффект на ВЧД	Отсутствие или снижение.
Нейропротективный эффект	Снижение содержания глутамата.
Фармакокинетика	Биодоступность 20%, связывание с белками 40%, время перераспределения 10 мин, метаболизм в печени, время полувыведения 2,5 часа.
Преимущества	Поддержание артериального и церебрального перфузионного давления.
Недостатки и побочные эффекты	Снижение судорожного порога, галлюцинации.
Дозировка	Индукция 2 мг/кг, Поддерживающая доза 50 мкг/кг в мин.
Использование при ЧМТ	Нестабильная гемодинамика.

В недавно метаанализе не было выявлено отличий в эффектах на ВЧД кетамина и наркотических анальгетиков, что не позволяет избегать клинического применения кетамина у пациентов с ЧМТ из-за опасений, связанных с повышением ВЧД. В настоящее время считается, что введение кетамина приводит к увеличению артериального и церебрального перфузионного давления, снижению потребности в вазопрессорах, при этом ВЧД не только не увеличивается, но может даже снижаться. Имеются спорные данные в отношении способности кетамина вызывать эпилептиформную активность. Описано использование кетамина в качестве дополнения в лечении эпилептического статуса. Более того, блокада NMDA рецепторов подавляет выделение нейротоксичного глутамата и может иметь нейропротективный эффект.

Таким образом, кетамин является безопасным и эффективным средством для седации пациентов с ЧМТ. Он может использоваться для предупреждения его повышения в ответ на манипуляции на дыхательных путях, а также для индукции в тех случаях, когда из-за нестабильной гемодинамики имеется угроза снижения мозгового перфузионного давления. Так же он может играть определенную роль при рефрактерной судорожной активности.

Таким образом, седация представляет собой неотъемлемый компонент интенсивной терапии пациентов с ЧМТ. Современные исследования бросили вызов устоявшимся представлениям о выборе оптимального агента. Имеется достаточно большое количество данных в отношении безопасности использования бензодиазепинов, пропофола, наркотических анальгетиков, кетамина и клонидина и их преимуществ по отношению к традиционно используемым барбитуратам. Необходимо проведение дополнительных клинических исследований, позволяющих оценить конечные результаты лечения и их зависимость от выбора препарата и режима введения. В настоящее время, пока нет убедительных данных какого рода следует использовать прагматичный подход, основанный на учете потенциальных преимуществ и недостатков того или иного препарата. Ни один из существующих препаратов для индукции анестезии не является идеальным, режим введения и используемая доза оказывается важнее, чем выбор самого препарата. Необходимы тщательная подготовка, опытный персонал, непрерывный контроль артериального давления и все возможные меры, направленные на предупреждение гипотензии. Тиопентал остается разумным выбором при условии осторожного использования у пациентов с нестабильной гемодинамикой. Альтернативой могут быть пропофол (обычно требует одновременного введения болюса вазопрессоров) или кетамин. Пропофол, как средство для продленной седации, в сочетании с наркотическими препаратами короткого действия обеспечивает возможность быстрого пробуждения для неврологического обследования. В данной ситуации рядом потенциальных преимуществ над другими наркотическими препаратами обладает ремифентанил. У пациентов, которым требуется введение больших доз пропофола, при гипотензии и в тех случаях, когда требуется длительная седация приемлемой альтернативой может быть мидазолам. Тиопентал в качестве средства для поддержания продленной седации, как правило, не показан. Его использование ограничивается лечением рефрактерной внутричерепной гипертензии.

Литература

1. Кондратьев А. Н. Нейротравма для дежурного анестезиолога-реаниматолога. - СПб.: Издательство «Синтез-бук», 2008. – 183 с.
2. Назаров И. П. Нейроанестезиология-реаниматология. – Красноярск, 2012. – 194 с.
3. Нейрореаниматология / Под ред. Л.В. Усенко и Л.А.Мальцевой. – Т.1. – Днепропетровск: АРТ-ПРЕСС. 2008. – 287 с.
4. Рекомендации по интенсивной терапии у пациентов с нейрохирургической патологией / Под ред. И. А. Савина и М. С. Фокина. – Москва, 2011. – 125 с.
5. Царенко С. В. Нейрореаниматология. Интенсивная терапия черепно-мозговой травмы. – 2-е изд. испр. – М.: ОАО «Издательство «Медицина», 2006. - 352 с.
6. Filanovsky Y., Miller P., Kao J. Myth: ketamine should not be used as an induction agent for intubation in patients with head injury // Canadian Journal of Emergency Medicine. – 2010. - Vol. 12 (2). - P. 154–201.
7. Flower1 O., Hellings S. Sedation in Traumatic Brain Injury // Emergency Medicine International. – 2012. - Vol. 12. – P. 11-16.
8. Jian-wen Gu, Tao Yang, Yong-qin Kuang, et al. Comparison of the safety and efficacy of propofol with midazolam for sedation of patients with severe traumatic brain injury: A meta-analysis // Journal of Critical Care. – 2014. - Vol. 29 (2). – P. 287–290.
9. Karabinis A., Mandragos K., Stergiopoulos S. et al. Safety and efficacy of analgesia-based sedation with remifentanyl versus standard hypnotic-based regimens in intensive care unit patients with brain injuries: a randomized, controlled trial // Critical Care. - 2004. - Vol. 8 (4). – P.268-280.
10. Pandharipande P., Cotton B. A., Shintani A., et al. Prevalence and risk factors for development of delirium in surgical and trauma intensive care unit patients // The Journal of Trauma. – 2008. - Vol. 65 (1). – P. 34–41.

11. Patel P. M., Drummond J. C. Cerebral Physiology and the Effects of Anesthetic Drugs In: Miller`s Anaesthesia, 7th ed. Vol.1, R. D. Miller, ed. Philadelphia PA: Churchill-Livingstone, 2009. - P.594-674.
12. Rabinstein A.A. Paroxysmal sympathetic hyperactivity in the neurological intensive care unit // Neurol Res. – 2007. - Vol.29. - P.680-682.
13. Roberts D. J., Hall R. I., Kramer A. H., et al. Sedation for critically ill adults with severe traumatic brain injury: A systematic review of randomized controlled trials // Critical Care Medicine. – 2011. - Vol. 39 (12). – P. 2743-2751.
14. Roberts D. J., Zygun D. A. Comparative Efficacy and Safety of Sedative Agents in Severe Traumatic Brain Injury // Annual Update in Intensive Care and Emergency Medicine (ed. J. L. Vincent), Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2012. – P. 771-782.
15. Schmittner M. D., Vajkoczy S. L., Horn P., et al. Effects of fentanyl and S(+)-ketamine on cerebral hemodynamics, gastrointestinal motility, and need of vasopressors in patients with intracranial pathologies: a pilot study // J Neurosurg Anesthesiol. – 2007. - Vol. 19 (4). – P. 257–262.
16. Tanguy M., Seguin P., Laviolle B. et al. Cerebral microdialysis effects of propofol versus midazolam in severe traumatic brain injury // Journal of Neurotrauma. – 2012. - Vol. 29 (6). - P. 1105–1110.
17. Wong J. M. Propofol infusion syndrome // American Journal of Therapeutics. – 2010. - Vol. 17 (5). – P. 487–491.
18. Zeiler F. A., Teitelbaum J., Gillman L. M., West M. NMDA antagonists for refractory seizures // Neurocrit Care. – 2014. - Vol.20 (3). – P. 502-513.
19. Zeiler F. A., Teitelbaum J., West M., Gillman L.M. The ketamine effect on ICP in traumatic brain injury // Neurocrit Care. – 2014. - Vol. 21(3). - P. 163-173.

Учебное издание

Илюкевич Георгий Владимирович
Олецкий Валерий Эдуардович
Наледько Александр Николаевич

**СЕДАЦИЯ В ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ С ТЯЖЕЛОЙ
ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМОЙ**
Учебно-методическое пособие

Ответственный за выпуск Г.В. Илюкевич

Подписано в печать 25. 11. 2015. Формат 60х84/16. Бумага «Discovery».

Печать ризография. Гарнитура «Times New Roman».

Печ. л. 1,75. Уч.- изд. л. 1,33. Тираж 50 экз. Заказ 307

Издатель и полиграфическое исполнение –

Белорусская медицинская академия последипломного образования.

Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий № 1/136 от 08.01.2014.

220013, г. Минск, ул. П. Бровки, 3.