



DOI: 10.31636/pmjua.v10i1–2.1

Сучасні аспекти аналгоседації у критичних хворих

Кобеляцький Ю. Ю.

Дніпровський державний медичний університет, Україна

Резюме

Вступ. У сучасних відділеннях інтенсивної терапії відбувається перехід від тривалої глибокої седації бензодіазепінами та опіоїдами до більш поверхневої, контрольованої та «кооперативної» седації. Така зміна зумовлена зв'язком глибокої седації з підвищеним ризиком делірію, тривалішою штучною вентиляцією легень, збільшенням летальності та негативними віддаленими наслідками. Водночас зростає роль методів аналгоседації з мінімальним використанням бензодіазепінів та акцентом на збереженні контакту з пацієнтом.

Метою роботи є узагальнення сучасних аспектів аналгоседації у критичних хворих із фокусом на фармакологічні властивості мідазоламу і дексметомідину та аналіз їх застосування в анестезіології й інтенсивній терапії.

Завданням роботи є висвітлення еволюції підходів до седації у відділеннях інтенсивної терапії, характеристика фармакодинамічних і фармакокінетичних властивостей мідазоламу, аналіз можливостей його застосування у седації різної глибини та порівняння з ефектами дексметомідину. Також розглядаються особливості використання цих препаратів у клінічних ситуаціях, що потребують тривалої, контрольованої або послідовної седації.

Висновки. Аналгоседація є ключовою складовою ведення критично хворих, а сучасні підходи спрямовані на зменшення глибини седації та відмову від рутинного застосування бензодіазепінів. Мідазолам залишається важливим препаратом для короткочасної седації, індукції анестезії, антероградної амнезії, рятівної седації та контролю тривоги й судом, але для аналгоседації зазвичай потребує поєднання з опіоїдами. Дексметомідин забезпечує дозозалежну седацію зі збереженням контакту з пацієнтом, мінімально впливає на дихання, модулює сон і симпатичну активність та може застосовуватися при сепсисі, септичному шоку, делірії та абстиненції, що відповідає сучасним концепціям кооперативної седації. Послідовне використання мідазоламу та дексметомідину може бути ефективним варіантом при необхідності тривалої седації у вибраних пацієнтів.

Ключові слова: аналгоседація; критичні пацієнти; мідазолам; дексметомідин; бензодіазепіни; кооперативна седація; відділення інтенсивної терапії; штучна вентиляція легень; делірій.

Вступ

Сучасні схеми лікування критичних хворих та глобальні зміна глибини седації в інтенсивній терапії

Використання глибокої седації, тобто, де-факто, загальної анестезії, яка тривалий час була основною стратегією седації у відділеннях інтенсивної терапії (ВІТ), в останні роки почало викликати занепокоєння [Petty TL., 1998]. Відповідно, у рекомендаціях США щодо седації у ВІТ (звичайна седація, «аналгоседація» або легка повна внутрішньовенна анестезія [TIVA]: мідазолам + суфентаніл або пропофол + реміфентаніл) змінили акцент з використання бензодіазепінів та опіоїдів [Barr J. et al., 2013] на аналгоседацію без опіоїдів («аналгоседація без опіоїдів»), з відсутністю/мінімальним використанням бензодіазепінів. Дійсно, високі концентрації бензодіазепінів та опіоїдів у плазмі крові пов'язані з виникненням делірію у ВІТ [Stollings JL et al., 2018]. Німецькі медичні товариства підтримали цю тенденцію [Taskforce DAS., 2015] та запропонували серйозні зміни [Tonner P., 2016]. На даний момент седаційні стратегії зосереджені на профілактиці та лікуванні делірію у ВІТ. Таким чином, мається на увазі те, що пацієнту не потрібно бути «сплячим і нерухомим», а навпаки, є необхідність бути в кооперації з медичним персоналом [Taskforce DAS., 2015]. Глибина седації від її початку залежить від тривалості ШВЛ, летальності в лікарні та віддалених результатів лікування [Shehabi Y et al., 2013]. Дійсно, маятник повернувся назад [Brochard L, 2010] від постійної седації до переривчастої седації [Kress JP et al., 2000], «без седації» [Strom T et al., 2010] і тепер — до «кооперативної седації», нового показання для старих ліків.

Тривалий час для отримання седативного ефекту в сучасній анестезіології та інтенсивній терапії найчастіше використовували препарати групи бензодіазепінів, пропофол та, лише останніми роками, дексметомідин. Бензодіазепіни зазвичай використовують для седації пацієнтів, які перебувають на штучній вентиляції легень (ШВЛ). Бензодіазепіни посилюють гальмування центральної нервової системи (ЦНС) шляхом встановлення комплексного зв'язку з рецепторами ГАМК і регулюють канали надходження іонів Cl^- на клітинній мембрані. Збільшення потоку іонів Cl^- в клітину викликає гіперполяризацію нервових клітин, і поріг збудливості їх збільшується. Усі бензодіазепіни сприяють дозоза-

лежному пригніченню свідомості та вважаються потужними засобами, здатними викликати амнезію.

Також вони мають ефект транквілізаторів, наприклад, лоразепам призводить до тривалої (антероградної) амнезії, а з підвищенням дози — до снодійного ефекту у пацієнта. В осіб похилого віку може спостерігатися парадоксальний стан збудження, що посилюється зі збільшенням дози. Усі бензодіазепіни, володіючи антиепілептичними властивостями, залежно від дози, спричиняють центрально-опосередковане пригнічення дихання. Таке пригнічення дихання, на відміну від такого, що викликають опіоїди, має більш помірну пригнічуючу дію, відрізняється скороченням дихального об'єму і збільшенням частоти дихання.

Навіть низькі дози бензодіазепінів впливають на респіраторну відповідь при гіпоксії. У хворих із нормальним об'ємом крові бензодіазепіни дуже рідко призводять до гемодинамічних порушень (зниження артеріального тиску [АТ] без компенсаторного збільшення частоти серцевих скорочень [ЧСС]). У пацієнтів у тяжкому стані з гіповолемією та збільшеною симпатичною активністю подібні відхилення спостерігаються часто. Усі бензодіазепіни повністю розчиняються у жирах, добре розподіляються у жировій тканині (високий обсяг розподілу). Тривалість активності після кожного болюсного введення залежить від швидкості перерозподілу препарату у периферичних органах і тканинах.

До останнього часу в Україні був представлений лише один представник групи бензодіазепінів — діазепам, який є препаратом з активними метаболітами і тривалим терміном дії. Наразі арсенал цієї групи розширюється за рахунок мідазоламу, який набув великої популярності й широкого застосування у світі як більш керований анксиолітик. Ця популярність ґрунтується на унікальному клініко-фармакологічному спектрі даного препарату та його доведених у численних клінічних випробуваннях різного формату клінічної ефективності в практиці анестезіології та інтенсивної терапії. Все вищесказане доводить необхідність детальнішого аналізу ефектів мідазоламу та перспектив його застосування.

Мідазолам

Фізико-хімічні та фармацевтичні особливості

Мідазолам є принципово новою молекулою серед сполук бензодіазепінового ряду і належить до сі-

мейства імідобензодіазепінів. Наявність імідазольного кільця в положеннях 1 і 2 змінює властивості, притаманні класичним бензодіазепінам, у трьох напрямках: 1) мідазолам має властивості основи; 2) мідазолам стабільний у водних розчинах; 3) мідазолам дуже швидко метаболізується. При низьких значеннях рН частина молекули мідазоламу формує відкриту кільцеву структуру, що забезпечує високу водорозчинність сполуки і, відповідно, можливість застосування водорозчинної лікарської форми без додавання відповідних розчинників типу пропіленгліколю (необхідного для ін'єкційних форм діазепаму та лоразепаму) або жирової емульсії, декстрози 5 % чи натрію хлориду 0,9 % (на відміну від пропофолу). У результаті мінімізується ризик розвитку місцевих побічних реакцій та подразнення при введенні. Однак при фізіологічних значеннях рН в організмі молекула мідазоламу утворює закрити кільцеву структуру, що забезпечує високу жиророзчинність та легке проникнення крізь гематоенцефалічний бар'єр. Розчин мідазоламу залишається фізично та хімічно стабільним протягом 24 годин за кімнатної температури при змішуванні з розчинами.

Фармакодинамічні та фармакокінетичні властивості мідазоламу

Загалом молекулярні механізми впливу мідазоламу на ЦНС подібні з такими в інших представників бензодіазепінів. Однак спорідненість даного препарату до специфічних бензодіазепінових рецепторів у 2–2,5 рази перевищує афінність до них діазепаму. При цьому клініко-фармакологічний спектр препарату має суттєві відмінності. Відповідно до сучасної класифікації анксиолітиків, мідазолам належить до підгрупи бензодіазепінів з переважно гіпногенною та седативною дією, в той час як у діазепаму, лоразепаму та інших аналогічних засобів у спектрі дії переважає власне анксиолітичний ефект.

При цьому важливо зазначити, що, на відміну від діазепаму, структура сну при застосуванні мідазоламу як снодійного засобу змінюється вкрай незначно, що свідчить про його більш «фізіологічну» дію на ЦНС порівняно з класичними анксиолітиками. Крім того, мідазолам помірно знижує оксигенацію головного мозку та мозковий кровотік, а також внутрішньочерепний тиск, що робить його застосування більш передбачуваним — без ризику серйозних побічних ефектів з боку кровопостачання ЦНС, можливих при застосуванні пропофолу.

Мідазолам має виражений амнестичний (антероградна амнезія) ефект. В цілому, седативна та амнестична дія мідазоламу приблизно в 3 рази більш виражена, ніж у діазепаму, що визначає доцільність застосування мідазоламу в ситуаціях, де потрібне досягнення саме цих ефектів (короточасні хірургічні та діагностичні втручання) (Kirby, 1997).

Депресорна дія мідазоламу на дихальний центр виражена значно слабше, ніж у барбітуратів (тіопентал), а при застосуванні низьких доз (при премедикації та седації у свідомості) практично не виявляється.

Ще однією важливою стороною фармакологічної дії мідазоламу слід назвати виражений міорелаксуючий потенціал, що суттєво полегшує індукцію та підтримання наркозу.

Мідазолам практично не впливає на серцево-судинну систему, лише в деяких випадках незначно знижує артеріальний тиск у окремих пацієнтів. Зниження периферичної судинної резистентності внаслідок дії препарату полегшує діяльність міокарда, у зв'язку з чим мідазолам є особливо привабливим засобом для застосування у серцево-судинній хірургії, а також у пацієнтів із супутньою кардіологічною патологією. Більш того, мідазолам має властивість запобігати викиду катехоламінів у відповідь на стрес, у зв'язку з чим може певною мірою розглядатися як кардіопротективний засіб в умовах оперативного втручання.

Головною характеристикою мідазоламу, що значною мірою формує своєрідність його клініко-фармакологічного «портрета» і фармакокінетики, є швидкість розвитку і короточасність дії. Після внутрішньом'язового введення початок седативного ефекту спостерігається через 15–20 хвилин, а пік — через 30–60 хвилин; при внутрішньовенному введенні дія проявляється через 1,5–5 хвилин. У середньому час дії препарату становить 2 години (1,5–6 годин), що відповідає часу його елімінації. Плазмовий кліренс мідазоламу приблизно в 10 разів перевищує такий у діазепаму. Зниження концентрації препарату у плазмі характеризується двофазністю, при цьому фаза розподілу становить лише 10 хвилин.

Мідазолам швидко і практично повністю метаболізується в печінці з утворенням неактивного метаболіту, що дуже важливо порівняно з діазепамом, де довгоживучі активні метаболіти, що утворюються, сприяють кумуляції препарату і розвитку постгіпнотичних побічних ефектів (Morgan, 1998).

Дуже важливо зазначити, що на параметри фармакокінетики мідазоламу (на відміну від діазепаму, кетаміну, тіопенталу) практично не впливають розлади функції печінки та літній вік, що суттєво полегшує та розширює можливості його застосування у різних категорій хворих.

Дія бензодіазепінів, за даними К. Т. Olkkola, J. Ahonen (2008), зумовлена потенціюванням нейронного гальмування, опосередкованого гамма-аміномасляною кислотою (ГАМК). Практично всі ефекти бензодіазепінів є наслідком їхньої дії на іонотропні рецептори ГАМК(A) у центральній нервовій системі. Бензодіазепіни не активують рецептори ГАМК(A) безпосередньо, але вони потребують ГАМК. Основними ефектами бензодіазепінів є седация, гіпноз, зниження тривоги, антероградна амнезія, центрально-опосередкована м'язова релаксація та протисудомна дія. Окрім дії на центральну нервову систему, бензодіазепіни мають дозозалежну пригнічувальну дію на вентиляцію, а також спричиняють помірне зниження артеріального тиску та збільшення частоти серцевих скорочень внаслідок зниження системного опору судин. Чотири бензодіазепіни, які широко використовуються в клінічній анестезії, — це агоністи мідазолам, діазепам і лоразепам та антагоніст флумаценіл. Мідазолам, діазепам і флумаценіл метаболізуються ферментами цитохрому Р450 (СYP) і шляхом кон'югації глюкуроніду, тоді як лоразепам безпосередньо піддається кон'югації глюкуроніду. СYP3A4 важливий у біотрансформації як мідазоламу, так і діазепаму.

СYP2C19 важливий у біотрансформації діазепаму. Порушення функції печінки та нирок лише не-

значно впливають на фармакокінетику лоразепаму, але вони уповільнюють виведення інших бензодіазепінів, які використовуються в клінічній анестезії. Тривалість дії всіх бензодіазепінів сильно залежить від тривалості їх прийому. Згідно з клінічними дослідженнями та комп'ютерним моделюванням, мідазолам має найкоротший профіль відновлення, за яким слідує лоразепам і діазепам. Метаболізуючись ферментами СYP, мідазолам і діазепам мають багато клінічно значущих взаємодій з інгібіторами та індукторами СYP3A4 і 2C19. Крім фармакокінетичних взаємодій, бензодіазепіни мають синергічну взаємодію з іншими снодійними та опіоїдами. Мідазолам, діазепам і лоразепам широко використовуються для седації і певною мірою також для індукції та підтримки анестезії. Флумаценіл дуже корисний для усунення седації, спричиненої бензодіазепінами, а також для діагностики або лікування передозування бензодіазепінами.

Незважаючи на те, що мідазолам широко використовується як внутрішньовенний анестетик зі швидким початком, короткою тривалістю дії та відносно швидким плазмовим кліренсом для передопераційної седації та індукції загальної анестезії, нейрональний механізм, за допомогою якого анестетики викликають зміну свідомості, залишається без остаточного вирішення.

В огляді Junkai Wang зі співавт. (2020) підсумовано нейровізуалізаційні механізми седативного ефекту або анестезії, викликаного мідазоламом, що важливо для розуміння того, як седативний ефект, викликаний мідазоламом, впливає на різні області

Таблиця 1. Порівняльна характеристика діазепаму (сибазону) та мідазоламу

Ефект	Діазепам	Мідазолам
Водорозчинність	Ні	Так
Біль при введенні	До 40%	< 2%
Подразнення при внутрішньовенному введенні	Часто	Виключно рідко
T _{1/2} препарату, год	21–70	1–4
T_{1/2} метаболітів, год	49–179	< 1,5
Ентеропечінкова циркуляція	+	—
Антероградна амнезія	+	++
Повторна седация	+	—

пізнання і закономірності мозкової активності, що зберігається. Зокрема, зміна свідомості, спричинена мідазоламом, безпосередньо пов'язана зі значним зниженням мозкового кровотоку у двосторонньому медіальному таламусі та передклинні/задньому відділі поясної кори.

Дослідження показують, що активність кори головного мозку послідовно порушується від кори головного мозку вищого порядку до первинних кортикальних ділянок залежно від дози мідазоламу. На фоні седативного ефекту, викликаного мідазоламом, функціональні зв'язки в мережах низького порядку зберігаються.

Застосування мідазоламу в анестезіології та інтенсивній терапії може відбуватись у декількох напрямках.

Мідазолам і внутрішньовенна седация в інтенсивній терапії

Аналгоседация у відділеннях невідкладної допомоги є важливим аспектом управління функціями хворих.

Відомо, що до 70 % пацієнтів відділень інтенсивної терапії (ВІТ) відчувають клінічно значущу тривогу, що суттєво ускладнює їх моніторинг та погіршує перебіг післяопераційного періоду або основного захворювання. Застосування мідазоламу в умовах ВІТ особливо доцільне при тривалій штучній вентиляції легень (ШВЛ) після кардіохірургічних операцій.

Клінічний підхід до седации у важкохворих пацієнтів різко змінився за останні два десятиріччя, перейшовши до режиму легкої седации або без седации, пов'язаної з адекватним знеболенням, щоб гарантувати комфорт пацієнта, активну взаємодію з оточенням і сім'єю, а також ранню мобілізацію та оцінку делірію. Хоча глибока седация (Deep Sedation) все ще може бути необхідною для певних клінічних сценаріїв, її слід обмежити суворими показаннями, такими як пацієнти з гострим респіраторним дистрес-синдромом (ARDS), епілептичним статусом, внутрішньочерепною гіпертензією або пацієнтами, які потребують цільової терморегуляції на штучній вентиляції легень. Глибока седация, якщо вона не показана, пов'язана з надлишковою тривалістю ШВЛ та перебуванням у відділенні інтенсивної терапії, а також підвищенням летальності. Тому постійний моніторинг рівня седации, особливо коли це пов'язано з необробленими даними ЕЕГ, важливий, щоб уникнути невиправданої надмірної седации та

якнайшвидше змінити стратегію глибокої седации на легку (поверхневу) седацию. Підхід до ведення критично хворих пацієнтів є багатовимірним, тому цілеспрямовану седацию слід розглядати в контексті пакета ABCDEF (пакет ABCDEF у базовій невідкладній допомозі — це структурований підхід до оцінки і надання першої медичної допомоги пацієнтам у критичних станах). Седация може заважати ранній мобілізації та залученню сім'ї, а також може мати вплив на оцінку делірію та ризику. Адекватне використання пакета ABCDEF дозволяє створити орієнтовану на пацієнта, багатовимірну та багатопрофесійну модель лікування у відділенні інтенсивної терапії з позитивним впливом на відповідний рівень седации та комфорту пацієнта, а також на інші важливі детермінанти довгострокових результатів для пацієнтів (Nicola Gitti із співавт., 2022).

З урахуванням сучасних тенденцій в аналгоседации хворих відділень інтенсивної терапії виглядає досить привабливим використання мідазоламу, який здатен забезпечувати керовану дозозалежну седацию, в тому числі із збереженням свідомості, а також наявність у нього специфічного антагоніста флумазенілу, що дозволяє переривати та припиняти седацию згідно з клінічними обставинами.

При цьому важливо встановити відповідний дозовий режим для забезпечення седации, анксиолітичної дії та знеболювання за відсутності пригнічення серцево-судинної системи і дихання (Notterman, 1997). Зазвичай спочатку рекомендується болюсна ін'єкція 2 мг (дітям — 0,2 мг/кг), а потім перехід на інфузію зі швидкістю 2 мг/год (дітям — 2 мкг/кг). У ряді випадків для досягнення необхідного знеболення можливе супутнє введення аналгетика (опіату).

З метою досягнення седации в інших післяопераційних або тяжких хворих в умовах ВІТ після застосування навантажувальної дози мідазоламу 0,05–0,15 мг/кг (введення протягом 10–20 хвилин) слід переходити до підтримуючої інфузії 0,05–0,1 мг/кг/год.

Geller та ін. описали результати седации 28 хворих відділення інтенсивної терапії (16 — післяопераційних, 12 — тяжкохворих). Седацию здійснювали шляхом інфузії мідазоламу. Після дози навантаження 0,05–0,15 мг/кг, яку вводили 20 хворим за 10–20 хвилин, переходили до підтримуючої інфузії зі швидкістю 0,05–0,1 мг/кг/год. Швидкість інфузії адаптували так, щоб досягти достатньо глибокої седации; останню визначали як стан, у якому пацієнт спав, але міг бути розбуджений. У хворих, які перебувають у несвідомому стані, метою

була спокійна седация. За необхідності вводили опіоїдні аналгетики. Тривалість інфузії мідазоламу коливалася від 2 до 3 тижнів. У всіх хворих, крім одного, вдалося досягти й підтримувати досить глибоку седацию. Гемодинамічні порушення виникали рідко, відносно легко усувалися і виникали головним чином після введення дози навантаження хворим з гіповолемією, гіпотермією і вазоконстрикцією. Автори рекомендують безперервну інфузію мідазоламу як безпечний, надійний і простий метод тривалої седации в інтенсивній терапії.

Норкінсон та ін. провели ретроспективне дослідження у 43 хворих, які надійшли до відділення інтенсивної терапії для допоміжної вентиляції. 8 із цих пацієнтів страждали на хронічні обструктивні захворювання легень, у 2 було передозування лікарських засобів, у 1 — інфаркт міокарда, 18 хворих були післяопераційними, 1 — жертвою дорожньої травми, 3 — мали черепно-мозкові травми, у 5 була зупинка серця і ще 5 хворих мали інші діагнози. Для седации хворим вводили мідазолам, для знеболювання та усунення кашлю — альфентаніл. При надходженні пацієнтів у ВІТ або після переведення на ШВЛ починали інфузію суміші альфентанілу (20 мг на 40 мл) та мідазоламу (40 мг на 8 мл) у шприці на 50 мл. Швидкість інфузії була мінімальною, що дає

задовільний ступінь седации та знеболювання. Протягом всього перебування хворого на ВІТ швидкість інфузії підбирали так, щоб вона підтримувала достатній рівень седации. Тривалість інфузії становила від 3 до 18 днів. Початкова швидкість дорівнювала зазвичай 5 мл на годину. Після припинення інфузії середній проміжок часу до відновлення свідомості становив 3.8 години, а до екстубації — 11.2 години. Автори дійшли висновку, що комбінація альфентанілу з мідазоламом була адекватною для хворих, які увійшли до дослідження. Інші дослідники також вважають, що тривала інфузія мідазоламу для седации є важливим доповненням до арсеналу методик інтенсивної терапії.

При порівнянні мідазоламу та дексметомідину у хворих із черепно-мозковою травмою не було знайдено переваг останнього щодо 28-денної летальності та якості ЕЕГ (Yanxia Huang et al., 2022).

Останнім часом набуває популярності нова стратегія послідовного застосування мідазоламу та дексметомідину як ефективна і безпечна стратегія для тривалої седации та забезпечення клінічно значущих переваг для окремих критичних хворих пацієнтів на штучній вентиляції легень (Yongfang Zhou et al., 2022).

Режим дозування мідазоламу шляхом тривалої інфузії, рекомендований для седации у відділеннях інтенсивної терапії (ВІТ)

Для седации у відділенні інтенсивної терапії дозування значно варіюють, а дозування ін'єкцій мідазоламу слід індивідуалізувати і проводити титрування до досягнення потрібного седативного стану відповідно до клінічної потреби, соматичного стану, віку та одночасно застосовуваних препаратів.

Пацієнти, які отримують ін'єкції мідазоламу для седации шляхом тривалої інфузії в умовах інтенсивної терапії, повинні отримувати допоміжну вентиляцію легень.

Безпека тривалої інфузії мідазоламу протягом понад 14 днів у клінічних випробуваннях не встановлена.

Дорослі та діти

Навантажувальна доза: для пацієнтів, які вже перебувають у седативному стані, навантажувальна доза мідазоламу не потрібна. Для індукції седации рекомендується навантажувальна доза 0,03–0,3 мг/кг, залежно від необхідного рівня седации. Її слід вводити протягом 5 хвилин.

Підтримуюча доза: дозування значно варіюється. Рекомендується доза від 0,03 до 0,2 мг/кг за годину, починаючи з нижньої межі діапазону.

Пацієнтам із гіповолемією, звуженням судин та гіпотермією дозу слід зменшити або навіть пропустити навантажувальну дозу (!)

Сумісність з інфузійними розчинами: ампульний розчин мідазоламу можна розводити 0,9 % розчином хлориду натрію, 5 % і 10 % розчином глюкози, 5 % розчином фруктози, розчином Рінгера і Гартманна у співвідношенні 15 мг 0–100 мл мідазоламу. Ці розчини залишаються фізично та хімічно стабільними протягом 24 годин за кімнатної температури (або протягом 3 днів при 50 °C).

Якщо мідазолам вводять шляхом внутрішньовенної інфузії, кінетика його виведення не відрізняється від такої після болюсної ін'єкції. У хворих похилого віку та у деяких пацієнтів в інтенсивній терапії, яким мідазолам вводять внутрішньовенно інфузією для тривалої седації, період напіввиведення може збільшуватися (навіть у 6 разів). У цих хворих застосування колишньої швидкості інфузії дасть вищі рівноважні концентрації препарату. Отже, швидкість інфузії слід коригувати залежно від індивідуальної реакції хворого.

Дексмететомідин

Альфа-2-адренергічні агоністи, в тому числі нові, такі як дексмететомідин, які прийшли на зміну так званим «старим», таким як клонідин та гуанфацин, які використовувалися в 60–80-х роках як симпатолітики та антигіпертензивні засоби другого покоління в кардіологічних умовах. Нині вони використовуються у ВІТ як седативні засоби, оскільки вони зменшують афективно-мотиваційний компонент болю (байдужість до болю, «аналгонозія») [Kaupila T et al., 1991] і викликають байдужість до навколишнього середовища («атараксія»). Знакова стаття [Strom T et al., 2010] рандомізувала пацієнтів, які перебувають на вентиляції з підтримкою тиском (PS), на такі групи: «без седації» та седація «звичайна» («без седації»: морфін від 2,5 до 5 мг болюсно за потреби, словесне заспокоєння за потреби додаткової особи та галоперидол 1–5 мг, коли спостерігався делірій, з подальшою інфузією пропофолу, якщо пацієнт відчував дискомфорт; седація «звичайна»: морфін від 2,5 до 5 мг болюсно за потреби, інфузія пропофолу до 3–4 балів за шкалою Рамсея та щоденне пробудження). Відсутність седації призвела до більшої потреби в заспокоєнні, та підвищилась частота марення («без седації»: 20%; седація «звичайна»: 7%), меншої кількості днів вентиляції ($p < 0,02$), коротшого терміну перебуван-

ня в лікарні та госпіталізації ($p < 0,05$), нижчої летальності у ВІТ та загальної лікарняної летальності (незначно: ns) [Strom T et al., 2010] і відсутності довгострокових психологічних наслідків [Strom T et al., 2011]. Ті самі дослідники рандомізували пацієнтів на легку седацію в обох групах (без седації: RASS: -1,3/0,7 проти легкої седації: -2,3/-1,8), причому на виживання це не вплинуло [Olsen HT et al., 2020]. Навпаки, відповідно до [Shehabi Y et al., 2013] глибока седація впливає на виживання. Цей звіт [Strom T et al., 2010] закладає основу для впровадження «кооперативної» седації, яка тут визначається як седація, досягнута агоністами альфа-2 як седативними засобами першого ряду [Shehabi Y et al., 2010, Pichot C et al., 2012].

Седация

Легка седация: більшість груп використовують дексмететомідин 0,7 мкг/кг/год для досягнення спокою або легкої седації ($-2 < \text{RASS} < 0$), [Riker RR et al., 2009] наприклад: адаптація до неінвазивної вентиляції легень (НІВ) [Akada S et al., 2008] або у повністю стабілізованого пацієнта. Застосування дексмететомідину актуальне відразу після стабілізації гострого серцево-вентиляційного дистресу, який спостерігався при госпіталізації.

На відміну від цього, глибока седация може бути досягнута високими дозами альфа-2-агоністів (дексмететомідин 1,5 мкг/кг/год) як єдиного засобу. Високі дози альфа-2-агоністів будуть поєднуватися з нейролептиками в умовах рефрактерного делірія ($-3 < \text{RASS} < -2$ протягом 3–6 год; частина II, I, E) [Pichot C et al., 2012]: можлива їх комбінація з нейролептиками, в умовах гострого кардіально-вентиляційного дистресу після надходження до відділення інтенсивної терапії (ВІТ) [Petitjeans F et al., 2016, 2018], коли нервово-м'язові блокатори короткочасно пригнічують роботу дихання, а також за наявності асинхронії ШВЛ – хворий [Brochard L et al., 2010].

	Мідазолам	Діазепам
Премедикація	5 мг в/м	10 мг в/м
Індукція	0.05–0.15 мг/кг	0.3–0.5 мг/кг
Підтримка анестезії	0.05 мг/кг	0.1 мг/кг
Седация	0.5–1 мг повторно 0.07 мг/кг в/м	2 мг повторно

У разі помірного/тяжкого ГРДС, спричиненого SARS-CoV2, альфа-2-агоністи можна безпечно використовувати з нейролептиками або без них:

- з інтубацією, контролем лихоманки, оптимізацією ацидозу/серцевого викиду/мікроциркуляції/ацидозу, підтримкою низького тиску — високим РЕЕР і вертикальним положенням [Petitjeans F et al., 2020].
- з високим потоком кисню в умовах неінвазивної вентиляції з вражаючими результатами згідно з попередніми звітами [Huang Z et al., 2012, Galland C et al., 2015].

Фармакологія дексметомідину

Великою перевагою сучасних альфа-2-агоністів в інтенсивній терапії є їхні різноманітні фізіологічні ефекти, які дозволяють розглядати їх як препарати вибору в багатьох клінічних ситуаціях, а саме:

1. Зведена до мінімуму фрагментація сну 2 стадії, збільшення або зменшення швидкого руху очей (REM), сон як функція дози [Alexoroulou C et al., 2014], байдужість до навколишнього середовища /«атараксія» [Maze M, 2000], мінімізоване виникнення марень [Pandharipande PP et al., 2007], покращення когнітивних здібностей [Mirski MA et al., 2010], знеболення, байдужість до болю або відсутність усвідомлення болю («аналгонозія») [Kaupila T, et al., 1991], знижений тремор. Саме від цих властивостей залежить комфорт і співпраця із пацієнтом у ВІТ.
2. Відсутність пригнічення дихального центру [Voituron N et al., 2012] на відміну від бензодіазепінів, пропофолу та опіоїдних аналгетиків, зменшення гіпервентиляції [Saito J et al., 2017], спричинене болем або спричинене негативними ефектами перебування пацієнта у ВІТ і скороченням тривалості механічної ШВЛ [Jakob SM et al., 2012] та перебування у ВІТ [Zhang Z et al., 2017].
3. Покращення механіки видиху в умовах астми (збільшення максимальної швидкості видиху та форсованого об'єму видиху) [Lindgren BR et al., 1986].
4. Зниження чутливості до гіперкапнії [Belleville JP et al., 1992], що спостерігається під час повільного сну, покращення толерантності до пермісивної гіперкапнії [Galland C et al., 2014].
5. Зниження VO_2 (загальна кількість кисню, яку організм використовує за одиницю часу) при його підвищеному та вихідному рівні, та зниження базової температури [Belleville JP et al., 1992], що

призводить до зниження температури пацієнта у ВІТ, таким чином покращуючи контроль лихоманки [Petitjeans F et al., 2018].

6. Зниження активності синусового вузла (брадикардія), сповільнена атріовентрикулярна провідність (збільшення інтервалу P–R), а також зниження частоти шлуночкових аритмій після кардіохірургічних втручань [Ling X et al., 2018].
7. Поліпшення коронарного кровообігу при інфаркті міокарда або кардіохірургії [Quintin L et al., 1993].
8. Зниження тиску наповнення серця, залежно від стану хворого, зменшує кардіогенний набряк легень [Schraub P et al., 2016] порівняно з вираженою гіпотензією при наявності гіповолемії.
9. Розширення судин шкіри із збільшенням температури великого пальця стопи [49]; знижена потреба у вазопресорах на тлі сепсису і септичного шоку [Geloan A et al., 2015]. Імовірно, вплив на кровообіг реалізується шляхом нормалізації симпатичної гіперактивності, альфа-2-агоністи синхронізують діяльність шлуночків, артеріальний кровообіг та мікроциркуляцію.
10. Збільшення діурезу на тлі асцити [Singhal S et al., 2012], серцевої недостатності та при допомозі критичним хворим.
11. Поліпшення функції нирок [Liepert DJ et al., 1990].
12. Зниження внутрішньочеревного тиску і покращення моторики шлунково-кишкового тракту [Chen C et al., 2016].
13. Поліпшення контролю рівня глюкози та зниження потреби в інсуліні у хворих на цукровий діабет 2 типу, яким планується хірургічне втручання [Belhoula M et al., 2003], що суперечить підвищенню глікемії у здорових волонтерів у стані спокою.
14. Зниження прокальцитоніну і прозапальної активності інтерлейкіну-6 та підвищення протизапального інтерлейкіну-10 [Li B et al., 2015].

Таким чином, введення агоністів альфа-2 пов'язані з:

- седацією без когнітивних порушень;
- підвищенням парасимпатичної активності та зниженням симпатичної діяльності. Це відбувається на відміну від оборотних змін вегетативної нервової системи при хірургічних втручаннях або захворюваннях;
- відсутністю пригнічення дихання з можливим покращенням функції при хронічних обструктивних захворюваннях легень.

Незважаючи на таку сприятливу фармакодинаміку, з огляду на артеріальну гіпотензію, брадикардію або блокаду провідності альфа-2-агоністи не можна призначати всім хворим з ХСН.

Найбільш ефективним є тільки персоналізоване призначення цієї групи препаратів, що може бути зроблено після:

- повного обстеження (анамнез, фізикальне обстеження, електрокардіограма, ехокардіографія, комп'ютерна томографія тощо, за необхідності);
- врахування переваг і ризиків для кожного пацієнта.

Рекомендовані дози

Рекомендовані дози, титрування до досягнення ефекту та зміна вимоги

Рекомендована доза дексмететомідину становить від 0,4–1 мкг/кг/год [Shehabi Y et al., 2010] до 1,5 мкг/кг/год [Venn RM et al., 2003].

Ефект «стелі» виникає при дозах дексмететомідину понад 1,5 мкг/кг/год. Низькі дози альфа-2-агоністів включають дексмететомідин 0,1–0,4 мкг/кг/год.

Високі дози агоністів альфа-2 (дексмететомідин: 1,5 мкг/кг/год), які розглядаються тут, слід відрізняти від дуже високих доз агоністів альфа-2, які підвищують артеріальний тиск.

Перехід із звичайної седатції на «кооперативну»

Якщо звичайна седатція використовується перед агоністом альфа-2, слід оцінити переваги/ризики, як зазначено вище. Припинення звичайної седатції проводиться відразу і починається інфузія альфа-2-агоніста. Високу дозу (дексмететомідин: 1,5 мкг/кг/год.) буде обрано залежно від бажаного ефекту, наприклад, швидке впровадження седатції при рефрактерному delirium tremens. Навпаки, буде обрано низьку дозу агоніста альфа-2 (дексмететомідин: 0,125 або 0,25 мкг/кг/год) з подальшим збільшенням дози при шоку або при нестабільності кровообігу. Рятуючу седатцію вводять повторно, якщо хвилювання виникає до досягнення стійкої кооперативної седатції.

[Коли високі дози дексмететомідину не досягають результату ($-2 < \text{RASS} < 0$) протягом 3 і 6 годин, нейролептики слід додавати відповідно до первинного симптому (галюцинації: галоперидол, проти збудження: локсапін).

Бензодіазепіни не слід використовувати, за винятком випадків порятункової седатції, анксіолізу й екстреного лікування судом.

Інфузія мідазоламу може бути мінімальною (наприклад, 0,5 мкг/год) і розглядається тільки в тому випадку, якщо антеградна амнезія викликає занепокоєння. Наприклад, з хворим у положенні лежачи на животі, при короткочасній нервово-м'язовій блокаді в умовах глибокої седатції ($\text{RASS} < -2$) після документування гіпнозу ($40 < \text{BIS} < 60$) і аналгезії (BPS) з використанням високих доз агоністів альфа-2, доповнених нейролептиками.

Циркуляція

Гіпердинамічний стан (артеріальна гіпертензія, тахікардія) без гіповолемії або шоку:

Дексмететомідин 1,5 мкг/кг/год застосовують протягом необхідного часу. У рідких випадках рефрактерної артеріальної гіпертензії й тахікардії у молодих пацієнтів у ВІТ спочатку слід застосовувати високі дози агоністів альфа-2. Потім використання бета-блокаторів із цільовим рівнем $50 < \text{ЧСС} < 60$. Потім слід віддати перевагу антагоністам ангіотензину перед антагоністами кальцію або препаратам периферичної дії для зниження АТ, щоб уникнути рефлексорної тахікардії.

Шоковий стан:

- Системний кровообіг (зменшення аортального імпедансу, покращення діастолічної податливості, зменшення синусової або надшлуночкової тахікардії): такі високі дози, як дексмететомідин 1,5 мкг/кг/год, можна застосовувати лише за умови підвищення дози та коригування волемії («start low, and go slow»). Імовірно, значно менші дози нормалізують тахікардію.
- Поліпшення мікроциркуляції й тканинного ацидозу: на тлі септичного шоку після нормалізації серцевого викиду та системного рН питанням є відновлення мікроциркуляції [De Backer D et al., 2012; Ince C, 2015]. Одним з єдиних доступних інструментів є нормалізація симпатичної гіперактивності до початкового рівня. Імовірно, нижчі дози агоністів альфа-2 необхідні для пригнічення периферичної гіпоперфузії та плямистості, нормалізації часу наповнення капілярів і зниження потреби в вазопресорах [Morelli A et al., 2018].
- Зменшення запалення: оптимальна доза препарату для зменшення запалення повинна визначатися з урахуванням амплітуди запальної відповіді.

Дозування, яке використовується як емпіричне при нестабільності кровообігу (наприклад, дексме-

детомідин 0,7 мг/кг/год), є орієнтовним. По-перше, дозування виконує функцію підтримки ударного об'єму. По-друге, дозування має бути задокументовано у співвідношенні доза-ефект, з огляду на патологію та її тяжкість і кінцеву мету.

Новий клас медикації для поліпшення сну

Сон, який складається зі швидких рухів очей (REM) і не-REM стадій 1–3 (N1-N3), є природним станом зниженого збудження, який є критичним для нормальної серцево-судинної, імунної та когнітивної функцій. Фармакологічна індукція зміненого збудження вказує на те, що нейрофізіологічно наближає природний сон, відомий як біоміметичний сон, що може усунути спричинену ліками нейрокогнітивну дисфункцію. Вчені досліджували застосування дексмететомідину як поліпшувача сну з багатообіцяючими результатами. Акейдж та його колеги повідомляють, що фармакологічна індукція біоміметичного N3 сну із збереженням психомоторних переваг є можливою, і припускають, що α_2 -адренергічні агоністи можуть бути розроблені як новий клас препаратів для покращення сну з нейрокогнітивними зберігаючими перевагами [Ling X et al., 2018]. Нещодавній систематичний огляд показав, що дексмететомідин має переваги в покращенні якості післяопераційного сну пацієнтів. Інші дослідження також оцінювали доцільність контрольованого пацієнтом сну за допомогою дексмететомідину в лікуванні хронічного непереборного безсоння. Контрольована пацієнтом аналгезія (РСА) — це система «на вигоду», яка дозволяє пацієнтам самостійно вводити внутрішньовенні ліки у малих болюсних дозах. Дослідження РСА дійшло висновку, що контрольований пацієнтом сон за допомогою дексмететомідину може бути потенційним засобом лікування пацієнтів із хронічним невиліковним безсонням; однак таке використання не за призначенням, і потенційні побічні ефекти дексмететомідину при тривалому застосуванні потребують подальшої оцінки.

Висновки

1. Аналгоседація в інтенсивній терапії є важливою складовою контролю стану критичних хворих.
2. Існує суттєвий тренд до більш поверхневої та контрольованої, в тому числі «кооперативної» седації.
3. Знеболювання є пріоритетом порівняно із седацією.

4. Вибір седативного компонента залежить від стану пацієнта й клінічної ситуації.
5. Бензодіазепіни короткої дії (мідазолам) застосовуються для короточасної медикації при індукції в загальну анестезію, а також для рятівної седації, при тривозі, судомах і для отримання антеградної амнезії. Для аналгоседації потрібна комбінація з опіоїдами (фентанілом).
6. В разі необхідності седації із збереженням контакту з пацієнтом, регуляції сну, при вазопресорній підтримці та порушенні мікроциркуляції, сепсисі та септичному шоці, при делірії та абстинентному синдромі перевагу слід надавати дозозалежному застосуванню дексмететомідину, який є гнучкішим у дозуванні та має більшу терапевтичну широту застосування, впливаючи на патогенетичні механізми розвитку різноманітних критичних станів. Може використовуватись як окремий засіб для аналгоседації без опіоїдів.
7. При певних критичних станах мідазолам може використовуватись в якості «рятівної» седації на тлі застосування дексмететомідину.

Кванадекс від Юрія-Фарм — перший вітчизняний дексмететомідин на ринку України. Поява даного препарату, ще у 2020 році, під час розпау коронавірусної хвороби, суттєво розширила арсенал доступних та дієвих лікарських засобів для забезпечення якісної седації. Уже понад 5 років Кванадекс широко застосовується анестезіологами в Україні.

References

1. Petty TL. Suspended life or extending death? Chest. 1998;114(2):360–1. doi: 10.1378/chest.114.2.360
2. Barr J, Fraser GL, Puntillo K, Ely EW, Gelinas C, Dasta JF. Clinical practice guidelines for the management of pain, agitation, and delirium in adult patients in the intensive care unit. Crit Care Med. 2013;41(1):263–306. doi: 10.1097/CCM.0b013e3182783b72. et al.
3. Stollings JL, Thompson JL, Ferrell BA, Scheinin M, Wilkinson GR, Hughes CG. Sedative Plasma Concentrations and Delirium Risk in Critical Illness. Ann Pharmacother. 2018;52(6):513–21. doi: 10.1177/1060028017753480. et al.
4. Taskforce DAS, Baron R, Binder A, Biniek R, Braune S, Buerkle H. Evidence and consensus based guideline for the management of delirium, analgesia, and sedation in intensive care medicine. Revision.

- 2015;2015;13 doi: 10.3205/000223. et al. (DAS-Guideline). *Ger Med Sci*. Doc19.
5. Tonner P. To boldly go where no man has gone before. *Intensetimes*. 2016;26:2.
6. Shehabi Y, Chan L, Kadiman S, Alias A, Ismail WN, Tan MA. Sedation depth and long-term mortality in mechanically ventilated critically ill adults: a prospective longitudinal multicentre cohort study. *Intensive Care Med*. 2013;39(5):910–8. doi: 10.1007/s00134-013-2830-2. et al.]
7. Brochard L. Less sedation in intensive care: the pendulum swings back. *Lancet*. 2010;375(9713):436–8. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60103-1.
8. Kress JP, Pohlman AS, O'Connor MF, Hall JB. Daily interruption of sedative infusions in critically ill patients undergoing mechanical ventilation. *New England Journal of Medicine*. 2000;342:1471–7. doi: 10.1056/NEJM200005183422002.
9. Strom T, Martinussen T, Toft P. A protocol of no sedation for critically ill patients receiving mechanical ventilation: a randomised trial. *Lancet*. 2010;375(9713):475–80. doi: 10.1016/S0140-6736(09)62072-9.
10. Dundee JW, Halliday NJ, Harper KW, Brogden RN. Midazolam: a review of its pharmacological properties and therapeutic use. *Drugs*. 1984;28(6):519–543. doi: 10.2165/00003495-198428060-00002.
11. Aaron Conway, John Rolley, Joanna R Sutherland, Cochrane Emergency and Critical Care Group Midazolam for sedation before procedures *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 May; 2016(5): CD009491. Published online 2016 May 20.
12. Junkai Wang, Pei Sun, Peipeng Liang Neuropsychopharmacological effects of midazolam on the human brain *Brain Inform*. 2020 Dec; 7(1): 15. Published online 2020 Nov 10. doi: 10.1186/s40708-020-00116-y
13. Qi Chen, Lufei Wang, Lina Ge, Yuan Gao, Hang Wang The Anxiolytic Effect of Midazolam in Third Molar Extraction: A Systematic Review *PLoS One*. 2015; 10(4): e0121410. Published online 2015 Apr 7.
14. Rikuo Masuda, Mutsumi Nonaka, Akiko Nishimura, Kinuko Gotoh, Shuichirou Oka, Takehiko Iijima. Optimal and safe standard doses of midazolam and propofol to achieve patient and doctor satisfaction with dental treatment: A prospective cohort study *PLoS One*. 2017; 12(2): e0171627. Published online 2017 Feb 9.
15. Soeun Jeon, Hyeon-Jeong Lee, Wangseok Do, Hae-Kyu Kim, Jae-Young Kwon, Boo Young Hwang, Jihwan Yun Randomized controlled trial assessing the effectiveness of midazolam premedication as an anxiolytic, analgesic, sedative, and hemodynamic stabilizer *Medicine (Baltimore)* 2018 Aug; 97(35): e12187. Published online 2018 Aug 21. doi: 10.1097/MD.00000000000012187
16. Jennifer E. Ross, Emily Vertosick, Michael Long, Christian Cansino, Melissa Assel, Rebecca Twersky-Midazolam's Effect on Post Operative Nausea and Vomiting and Discharge Times in Outpatients Undergoing Cancer Related Surgery *AANA J*. Author manuscript; available in PMC 2020 Jun 1. Published in final edited form as: *AANA J*. 2019 Jun; 87(3): 179–183.
17. Michael C Grant 1, Jimin Kim, Andrew J Page, Deborah Hobson, Elizabeth Wick, Christopher L Wu The Effect of Intravenous Midazolam on Postoperative Nausea and Vomiting: A Meta-Analysis *Anesth Analg*. 2016 Mar; 122(3): 656–63. doi: 10.1213/ANE.0000000000000941.
18. Eun Jin Ahn, Hyun Kang, Geun Joo Choi, Chong Wha Baek, Yong Hun Jung, Young Choel Woo The Effectiveness of Midazolam for Preventing Postoperative Nausea and Vomiting: A Systematic Review and Meta-Analysis *Anesth Analg* 2016 Mar; 122(3): 664–76. doi: 10.1213/ANE.0000000000001062.
19. Rodola F. Midazolam as an anti-emetic. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2016; 10: 121–126.
20. Wilson S, Meyer H, Fecho K. Postoperative nausea and vomiting after inpatient and outpatient breast surgery: Incidence and effects of midazolam. *Ambulatory Surgery*. 2009; 15(4): 68–72.
21. Qadirullah M, Iqbal Z. Postoperative nausea and vomiting in ambulatory surgery: Comparison of midazolam with normal saline. *J Med Sci*. 2016; 24(3): 149–154.
22. Bauer KP, Dom PM, Ramirez AM, O'Flaherty JE. Preoperative intravenous midazolam: Benefits beyond anxiolysis. *J Clin Anesth*. 2004; 16(3): 177–83.
23. Eric Prommer Midazolam: an essential palliative care drug *Palliat Care Soc Pract*. 2020; 14: 2632352419895527. Published online 2020 Jan 13. doi: 10.1177/2632352419895527
24. Huang Y, Deng Y, Zhang R, Meng M, Chen D. Comparing the Effect of Dexmedetomidine and Midazolam in Patients with Brain Injury. *Brain Sci*. 2022 Jun 8; 12(6): 752. doi: 10.3390/brainsci12060752.
25. Soeun Jeon, Hyeon-Jeong Lee, Wangseok Do, Hae-Kyu Kim, Jae-Young Kwon, Boo Young Hwang, Jihwan Yun Randomized controlled trial assessing the effectiveness of midazolam premedication as an anxiolytic, analgesic, sedative, and hemodynamic stabilizer *Medicine (Baltimore)* 2018 Aug; 97(35): e12187. Published online 2018 Aug 21. doi: 10.1097/MD.00000000000012187

- lizer Medicine (Baltimore). 2018 Aug;97(35):e12187. doi: 10.1097/MD.00000000000012187
26. El Kenany S, Elshehawi ME, Farid AM, Eid MI. Efficacy of Adding Midazolam to Bupivacaine for Transversus Abdominis Plane Block on Postoperative Analgesia after Hysterectomy: A Randomized Controlled Study. *Anesth Essays Res.* 2019 Jul-Sep;13(3):522–527. doi: 10.4103/aer.AER_95_19.
 27. Aaron Conway, Kristina Chang, Sebastian Mafeld, Joanna Sutherland. Midazolam for sedation before procedures in adults and children: a systematic review update *Syst Rev* 2021 Mar 5;10(1):69. doi: 10.1186/s13643-021-01617-5.
 28. K T Olkkola J Ahonen Midazolam and other benzodiazepines *Handb Exp Pharmacol* . 2008;(182):335–60. doi: 10.1007/978-3-540-74806-9_16.
 29. Martine Ditlev, Erik Loentoft, Lisbet R Hölmich Breast augmentation under local anesthesia with intercostal blocks and light sedation *J Plast Surg Hand Surg.* 2022 May 5;1–8. doi: 10.1080/2000656X.2022.2069789. Online ahead of print.
 30. Masahiro Katsurada, Motoko Tachihara, Naoko Katsurada et al. Randomized single-blind comparative study of the midazolam/pethidine combination and midazolam alone during bronchoscopy. *BMC Cancer.* 2022 May 12;22(1):539. doi: 10.1186/s12885-022-09640-y.
 31. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Dossa+F&cauthor_id=31926966 Fahima Dossa, Braeden Medeiros, Christine Keng, Sergio A Acuna, Nancy N Baxter Propofol versus midazolam with or without short-acting opioids for sedation in colonoscopy: a systematic review and meta-analysis of safety, satisfaction, and efficiency outcomes *Gastrointest Endosc* . 2020 May;91(5):1015–1026.e7. doi: 10.1016/j.gie.2019.12.047. Epub 2020 Jan 10.
 32. Rongzan Zhang, Quan Lu, Younong Wu The Comparison of Midazolam and Propofol in Gastrointestinal Endoscopy: A Systematic Review and Meta-analysis *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech.* 2018 Jun;28(3):153–158. doi: 10.1097/SLE.0000000000000532.
 33. Hyunjee Kim, Sung-Sik Park, Jihye Shim Differences in midazolam premedication effects on recovery after short-duration ambulatory anesthesia with propofol or sevoflurane for gynecologic surgery in young patients: A randomized controlled trial *Medicine (Baltimore)* . 2020 Nov 20;99(47):e23194. doi: 10.1097/MD.00000000000023194.
 34. Jiyoung Lee, In Kyong Yi, Jung Youn Han et al. Effect of Adding Midazolam to Dual Prophylaxis for Preventing Postoperative Nausea and Vomiting *J Clin Med* . 2021 Oct 22;10(21):4857. doi: 10.3390/jcm10214857.
 35. Orathy Patangi Sanjay. Midazolam: an effective antiemetic after cardiac surgery--a clinical trial. *Anesth Analg.* 2004 Aug;99(2):339–43
 36. Zhang Y, Li C, Shi J, Gong Y, Zeng T, Lin M, Zhang X Comparison of dexmedetomidine with midazolam for dental surgery: A systematic review and meta-analysis .*Medicine (Baltimore)*. 2020 Oct 23;99(43):e22288. doi: 10.1097/MD.0000000000002288.
 37. Taneja S, Jain A Systematic review and meta-analysis comparing the efficacy of dexmedetomidine to midazolam as premedication and a sedative agent in pediatric patients undergoing dental procedures. *Oral Maxillofac Surg.* 2022 Jun 27. doi: 10.1007/s10006-022-01087-6. Online ahead of print. PMID: 35759132 Review.
 38. Pourabbas R, Ghahramani N, Sadighi M, Pournaghi Azar F, Ghojzadeh Effect of conscious sedation use on anxiety reduction, and patient and surgeon satisfaction in dental implant surgeries: A systematic review and meta-analysis. *M.Dent Med Probl.* 2022 Jan-Mar;59(1):143–149. doi: 10.17219/dmp/141868.
 39. R Adams 1, G T Brown, M Davidson, E Fisher, J Mathisen, G Thomson, N R Webster Efficacy of dexmedetomidine compared with midazolam for sedation in adult intensive care patients: a systematic review. *Br J Anaesth* 2013 Nov;111(5):703–10. doi: 10.1093/bja/aet194. Epub 2013 Jun 7.
 40. A Bayat1, G Arscott Continuous intravenous versus bolus parenteral midazolam: a safe technique for conscious sedation in plastic surgery *Br J Plast Surg.* 2003 Apr;56(3):272–5. doi: 10.1016/s0007-1226(03)00110-3. Affiliations expand PMID: 12859924 DOI: 10.1016/s0007-1226(03)00110-3
 41. Wang Z, Hu Z, Dai T. The comparison of propofol and midazolam for bronchoscopy: A meta-analysis of randomized controlled studies *Medicine (Baltimore)*. 2018 Sep;97(36):e12229. doi: 10.1097/MD.00000000000012229.
 42. Eugene Ng,, Anna Taddio, Arne Ohlsson Intravenous midazolam infusion for sedation of infants in the neonatal intensive care unit *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Jan 31;1(1):CD002052. doi: 10.1002/14651858.CD002052.pub3.

43. Linda G. Franken, Brenda C. M. de Winter, Anniek D. Masman, Monique van Dijk, Frans P. M. Baar, Dick Tibboel, Birgit C. P. Koch, Teun van Gelder, Ron A. A. Mathot Population pharmacodynamic modelling of midazolam induced sedation in terminally ill adult patients *Br J Clin Pharmacol*. 2018 Feb; 84(2): 320–330. Published online 2017 Oct 26. doi: 10.1111/bcp.13442
44. Yongfang Zhou, Jie Yang, Bo Wang et al. Sequential use of midazolam and dexmedetomidine for long-term sedation may reduce weaning time in selected critically ill, mechanically ventilated patients: a randomized controlled study *Crit Care*. 2022; 26: 122. Published online 2022 May 3. doi: 10.1186/s13054-022-03967-5.
45. Nicola Gitti, Stefania Renzi, Mattia Marchesi, Michele Bertoni, Francisco A. Lobo, Frank A. Rasulo, Alberto Goffi, Matteo Pozzi, Simone Piva Seeking the Light in Intensive Care Unit Sedation: The Optimal Sedation Strategy for Critically Ill Patients *Front Med (Lausanne)* 2022; 9: 901343. Published online 2022 Jun 24. doi: 10.3389/fmed.2022.901343
46. Lee SP, Sung IK, Kim JH, Lee SY, Park HS, Shim CS Efficacy and safety of flumazenil injection for the reversal of midazolam sedation after elective outpatient endoscopy. *J Dig Dis*. 2018 Feb;19(2):93–101. doi: 10.1111/1751-2980.12579.
47. Elisabeth M H Mathus-Vliegen 1, Linda de Jong, Hedwig A Kos-Foekema Significant and safe shortening of the recovery time after flumazenil-reversed midazolam sedation *Dig Dis Sci* . 2014 Aug;59(8):1717–25. doi: 10.1007/s10620-014-3061-2. Epub 2014 Feb 22.
48. Nazila Sharbaf Shoar, Karlyle G. Bistas 2, Abdolreza Saadabadi 3 Flumazenil In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan.2022 May 8.
49. Kauppila T, Kemppainen P, Tanila H, Pertovaara A. Effect of systemic dexmedetomidine, an alpha-2 adrenoceptor agonist, on experimental pain in humans. *Anesthesiology*. 1991;74:3–8. doi: 10.1097/00000542-199101000-00002.
50. Dollery CT, Davies DS, Draffan GH, Dargie HJ, Dean CR, Reid JL. Clinical pharmacology and pharmacokinetics of clonidine. *Clin Pharmacol Ther*. 1976;19(1):11–7. doi: 10.1002/cpt197619111. et al.
51. Venn RM, Newman PJ, Grounds RM. A phase II study to evaluate the efficacy of dexmedetomidine for sedation in the medical intensive care unit. *Intensive Care Medicine*. 2003;29:201–7. doi: 10.1007/s00134-002-1579-9.
52. Strom T, Stylsvig M, Toft P. Long-term psychological effects of a no-sedation protocol in critically ill patients. *Crit Care*. 2011;;15(6):R293. doi: 10.1186/cc10586.
53. Olsen HT, Nedergaard HK, Strom T, Oxlund J, Wian KA, Ytrebo LM. Nonsedation or Light Sedation in Critically Ill, Mechanically Ventilated Patients. *N Engl J Med*. 2020;382(12):1103–11. doi: 10.1056/NEJMoa1906759. et al.
54. Pichot C, Ghignone M, Quintin L. Dexmedetomidine and clonidine: from second- to first-line sedative agents in the critical care setting? *J Intensive Care Med*. 2012;27(4):219–37. doi: 10.1177/0885066610396815.
55. Shehabi Y, Botha JA, Ernest D, Freebairn RC, Reade M, Roberts BL. Clinical application, the use of dexmedetomidine in intensive care sedation. *Critical Care and Shock*. 2010;13:40–50. et al.
56. Pichot C, Longrois D, Ghignone M, Quintin L. Dexmedetomidine et clonidine : revue de leurs propriétés pharmacodynamiques en vue de définir la place des agonistes alpha-2 adrénergiques dans la sédation en réanimation. *Annales Francaises d Anesthesie et de Reanimation*. 2012;31(11):876–96. doi: 10.1016/j.annfar.2012.07.018.
57. Riker RR, Shehabi Y, Bokesch PM, Ceraso D, Wisemandle W, Koura F, et al. Dexmedetomidine vs midazolam for sedation of critically ill patients: a randomized trial. *Journal of the American Medical Association* 2009;301:489–99.
58. Akada S, Takeda S, Yoshida Y, Nakazato K, Mori M, Hongo T, et al. The efficacy of dexmedetomidine in patients with noninvasive ventilation: a preliminary study. *Anesthesia and Analgesia* 2008;107(1):167–70.
59. Huang Z, Chen YS, Yang ZL, Liu JY. Dexmedetomidine versus midazolam for the sedation of patients with non-invasive ventilation failure. *Internal Medicine* 2012;51:2299–305.
60. Galland C, Sergeant B, Pichot C, Ghignone M, Quintin L. Acute iterative bronchospasm and ‘do not re-intubate’ orders: sedation by an alpha-2 agonist combined with noninvasive ventilation. *Am J Emerg Med* 2015;33(6):857 e3–5.
61. Alexopoulou C, Kondili E, Diamantaki E, Psarologakis C, Kokkini S, Bolaki M, et al. Effects of dexmedetomidine on sleep quality in critically ill patients: a pilot study. *Anesthesiology* 2014;121(4):801–7
62. Maze M. Dexmedetomidine : a view point. *Drugs*

- 2000;59:269.
63. Mirski MA, Lewin JJ, 3rd, Ledroux S, Thompson C, Murakami P, Zink EK, 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;36(9):1505–13.
 64. Voituren N, Hilaire G, Quintin L. Dexmedetomidine and clonidine induce long-lasting activation of the respiratory rhythm generator of neonatal mice: possible implication for critical care. *Respir Physiol Neurobiol* 2012;180(1):132–40.
 65. Saito J, Amanai E, Hirota K. Dexmedetomidine-treated hyperventilation syndrome triggered by the distress related with a urinary catheter after general anesthesia: a case report. *JA Clin Rep* 2017;3(1):22.
 66. Jakob SM, Ruokonen E, Grounds RM, Sarapohja T, Garratt C, Pocock SJ, et al. Dexmedetomidine vs midazolam or propofol for sedation during prolonged mechanical ventilation: two randomized controlled trials. *JAMA* 2012;307(11):1151–60.
 67. Zhang Z, Chen K, Ni H, Zhang X, Fan H. Sedation of mechanically ventilated adults in intensive care unit: a network metaanalysis. *Sci Rep* 2017;7:44979.
 68. Belleville JP, Ward DS, Bloor BC, Maze M. Effects of intravenous dexmedetomidine in humans. I. Sedation, ventilation, and metabolic rate. *Anesthesiology* 1992;77(6):1125–33.
 69. Galland C, Ferrand FX, Cividjian A, Sergent A, Pichot C, Ghignone M, et al. Swift recovery of severe hypoxemic pneumonia upon morbid obesity. *Acta Anaesthesiologica Belgica* 2014;65:109–17.
 70. Lindgren BR, Ekstrom T, Andersson RGG. The effects of inhaled clonidine in patients with asthma. *American Review of Respiratory Diseases* 1986;134:266–9.
 71. Petitjeans F, Leroy S, Pichot C, Geloën A, Ghignone M, Quintin L. Hypothesis: Fever control, a niche for alpha-2 agonists in the setting of septic shock and severe acute respiratory distress syndrome? *Temperature (Austin)* 2018;5(3):224–56.
 72. Huang SQ, Zhang J, Zhang XX, Liu L, Yu Y, Kang XH, et al. Can Dexmedetomidine Improve Arterial Oxygenation and Intrapulmonary Shunt during One-lung Ventilation in Adults Undergoing Thoracic Surgery? A Meta-analysis of Randomized, Placebo controlled Trials. *Chin Med J (Engl)* 2017;130(14):1707–14.
 73. Nathan AT, Marino BS, Hanna B, Nicolson SC. Novel use of dexmedetomidine in a patient with pulmonary hypertension. *Paediatric Anaesthesia* 2008;18(8):782–4.
 74. Ling X, Zhou H, Ni Y, Wu C, Zhang C, Zhu Z. Does dexmedetomidine have an antiarrhythmic effect on cardiac patients? A meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One* 2018;13(3):e0193303.
 75. Manolis AJ, Olympios C, Sifaki M, Handanis S, Bresnahan M, Gavras I, et al. Suppressing sympathetic activation in congestive heart failure. A new therapeutic strategy. *Hypertension* 1995;26(5):719–24.
 76. Motz W, Ippisch R, Strauer BE. The role of clonidine in hypertensive heart disease. Influence on myocardial contractility and left ventricular afterload. *Chest* 1983;83 (suppl):433–5.
 77. Quintin L, Cicala R, Kent M, Thomsen B. Effect of clonidine on myocardial ischemia : a double-blind pilot trial. *Canadian Journal of Anesthesia* 1993;40:85–6.
 78. Schraub P, Vecchi M, Matthys M, Lecomte B, Ferrara N, Ghignone M, et al. A centrally acting antihypertensive, clonidine, combined to a venous dilator, nitroglycerin, to handle severe pulmonary edema. *American Journal of Emergency Medicine* 2016;34(3):676.
 79. Geloën A, Pichot C, Leroy S, Julien C, Ghignone M, May CN, et al. Pressor Response to Noradrenaline in the Setting of Septic Shock: Anything New under the Sun-Dexmedetomidine, Clonidine? A Minireview. *Biomed Res Int* 2015;2015:863715.
 80. Singhal S, Baikati KK, Jabbour, II, Anand S. Management of refractory ascites. *Am J Ther* 2012;19(2):121–32.
 81. Liepert DJ, Townsend GE. Improved hemodynamic and renal function with clonidine in coronary artery bypass grafting. *Anesthesia and Analgesia* 1990;70:S240.
 82. Chen C, Huang P, Lai L, Luo C, Ge M, Hei Z, et al. Dexmedetomidine improves gastrointestinal motility after laparoscopic resection of colorectal cancer: A randomized clinical trial. *Medicine (Baltimore)* 2016;95(29):e4295.
 83. Belhoula M, Ciebiera JP, De La Chapelle A, Boisseau N, Coeurveille D, Raucoules-Aime M. Clonidine premedication improves metabolic control in type 2 diabetic patients during ophthalmic surgery. *Br J Anaesth* 2003;90(4):434–9.
 84. Li B, Li Y, Tian S, Wang H, Wu H, Zhang A, et al. Anti-inflammatory Effects of Perioperative Dexme-

- detomidine Administered as an Adjunct to General Anesthesia: A Meta-analysis. *Sci Rep* 2015;5:12342.
85. Venn RM, Newman PJ, Grounds RM. A phase II study to evaluate the efficacy of dexmedetomidine for sedation in the medical intensive care unit. *Intensive Care Medicine* 2003;29:201–7.
 86. De Backer D, Donadello K, Taccone FS, Ospina-Tascon G, Salgado D, Vincent JL. Microcirculatory alterations: potential prescription mechanisms and implications for therapy. *Ann Intensive Care* 2011;1(1):27
 87. Ince C. Hemodynamic coherence and the rationale for monitoring the microcirculation. *Crit Care* 2015;19 Suppl 3:S8.
 88. Morelli A, Sanfilippo F, Arnemann P, Hessler M, Kampmeier TG, D'Egidio A, et al. The Effect of Propofol and Dexmedetomidine Sedation on Nor-epinephrine Requirements in Septic Shock Patients: A Crossover Trial. *Crit Care Med* 2018.
 89. Ling X, Zhou H, Ni Y, Wu C, Zhang C, Zhu Z. Does dexmedetomidine have an antiarrhythmic effect on cardiac patients? A meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One* 2018;13(3):e0193303.
 90. Longrois D, Petitjeans F, O Simonet, de Kock M, Belliveau M, C Pichot, Lieutaud Th, Ghignone M, Quintin L. Clinical practice: we radically alter our sedation of critical care patients, especially given the COVID-19 pandemics? *RJAIC* • 27 • 2020 • 43–76 DOI: 10.2478/rjaic-2020-0018.
 91. За даними аналітичної платформи PharmXplorer, Proxima research за 2024 календарний рік (SO+Hospital), в упаковках та у доларовому еквіваленті <https://pharmxplorer.com.ua/>

Modern Aspects of Analgosedation in Critically ill Patients

Kobelyatskyi Yu. Yu.

Dnipro State Medical University, Ukraine

Abstract

Introduction. In contemporary intensive care units, clinical practice is shifting from prolonged deep sedation with benzodiazepines and opioids toward lighter, controlled, and «cooperative» sedation. This change is driven by the association of deep sedation with an increased risk of delirium, longer duration of mechanical ventilation, higher mortality, and adverse long-term outcomes. At the same time, the role of analgosedation with minimal use of benzodiazepines and an emphasis on maintaining patient interaction is increasing.

The aim of this work is to summarize modern aspects of analgosedation in critically ill patients, focusing on the pharmacological properties of midazolam and dexmedetomidine and analyzing their use in anesthesiology and intensive care.

The objectives of the work are to outline the evolution of sedation approaches in intensive care units, to describe the pharmacodynamic and pharmacokinetic characteristics of midazolam, to analyze its potential for sedation of varying depth, and to compare it with the effects of dexmedetomidine. The article also considers the specific features of using these agents in clinical situations requiring prolonged, controlled, or sequential sedation.

Conclusions. Analgosedation is a key component of managing critically ill patients, and modern approaches aim to reduce the depth of sedation and avoid the routine use of benzodiazepines. Midazolam remains an important agent for short-term sedation, induction of anesthesia, anterograde amnesia, rescue sedation, and control of anxiety and seizures, although analgosedation generally requires its combination with opioids. Dexmedetomidine provides dose-dependent sedation while preserving patient interaction, has minimal respiratory depressive effects, modulates sleep and sympathetic activity, and can be used in sepsis, septic shock, delirium, and withdrawal states, which aligns with modern concepts of cooperative sedation. Sequential use of midazolam and dexmedetomidine may be effective when prolonged sedation is required in selected patients.

Keywords: analgosedation; critically ill patients; midazolam; dexmedetomidine; benzodiazepines; cooperative sedation; intensive care unit; mechanical ventilation; delirium.