



**Национальный медико-хирургический Центр
им.Н.И. Пирогова
Минздрава России**

Гороховатский Ю.И.

ПРОФИЛАКТИКА ДЕЛИРИЯ В ОРИТ

Периоперационные осложнения в хирургии

- ✓ 250 млн расширенных хирургических вмешательств в год.
- ✓ Осложнения развиваются у 7 млн больных.
Летальность во время операции - 0,4%
- ✓ Летальность, связанная с анестезией, составляет 34 случая на 1 млн.
- ✓ Послеоперационная хирургическая госпитальная летальность составляет 0,5-4% (~1 млн больных).
1 млн кардиохирургических вмешательств-30% послеоперационных

Осложнения после операций на сердце у больных с ИБС, оперированных в условиях ИК

К осложнениям после операций с ИК относят делирий, инфекцию, ОНМК, кому, ОИМ, электрофизиологические изменения в сердце(нарушения AV-проведения) и остановку сердца.

Частота развития послеоперационных осложнений

ОНМК	1,4%-4,6%
Остановка сердца	0,7%-2,9%,
ОИМ	3,1%-9,1%,
Делирий	20%-50%

Послеоперационная 30-дневная летальность после операций АКШ составляет 1,2%. Через 1 год после операции у больных старше 65 лет достигает 8,1%.

Дисфункция ЦНС, связанная с кардиохирургической операцией

Неврологические осложнения (Тип I)

- | | |
|---|------------|
| 1. Инсульт при АКШ | -2-6% |
| 2. Инсульт при коррекции клапанов сердца | -4,2-13% |
| <u>Легкие моторно-сенсорные нарушения (Тип –II)</u> | <u>62%</u> |
| -Через 2 месяца после операции | - 20% |
| -Через 6 месяцев после операции | - 20-24% |

Когнитивные расстройства (Тип II)

- | | |
|---|------|
| 1. В течение первой недели после операции | -83% |
| - нарушения интеллекта | -38% |
| - явная недееспособность | -10% |
| 2. Через 1 год и 5 лет после операции | -35% |

Делирий (лат. delirium — безумие, бред; лат. deliro — безумствую, брежу)

Делирий – это синдром, характеризующийся острой дисфункцией мозга с изменением или колебаниями исходного ментального состояния, невнимательностью и дезорганизацией мышления, либо изменением уровня сознания.

Делирий может чередоваться с периодами ясного сознания и критического отношения к болезненным проявлениям

Ажитация и делирий

Ажитация – это психомоторное расстройство, характеризующееся значительным увеличением двигательной и психологической активности, состоянием тревоги, раздражительности и беспокойства.

Делирий – это острое нарушение сознания, сопровождающееся потерей внимания, дезорганизацией мыслительных процессов и перцептуальными нарушениями.

МЕТОД ОЦЕНКИ СПУТАННОСТИ СОЗНАНИЯ (ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ АЛГОРИТМ ДЕЛИРИЯ)

1. Острота и волнообразность изменений психического статуса

Имеются ли изменения психического статуса относительно исходного уровня?
ИЛИ
Отмечались ли волнообразные изменения психического статуса в течение последних 24 часов?

НЕТ

МОСС-ОРИТ отрицательный
НЕТ ДЕЛИРИЯ

ДА

2. Нарушение внимания

«Сжимайте мою руку каждый раз, когда я скажу букву А».
Прочитайте буквы из следующего списка: АБРАКАДАБР (буквы произносить отдельно с паузой 3 сек) Ошибкой считается, если пациент не сжимает руку на букву «А» и сжимает руку на любую другую букву, кроме «А».

ИЛИ

Выполнить упражнение с картинками

0 - 2
ошибки

МОСС-ОРИТ отрицательный
НЕТ ДЕЛИРИЯ

>2 ошибок

3. Уровень сознания

Уровень сознания по шкале RASS в данный момент

RASS
отличный
от 0

МОСС-ОРИТ положительный
ДЕЛИРИЙ!!!

RASS = 0

4. Оценка мышления

-Вопросы ДА/НЕТ: 1) Камень будет держаться на воде?
2) Рыба живет в море?
3) Один килограмм весит больше двух?
4) Молотком можно забить гвоздь?

- Упражнение: Скажите пациенту: «Покажите столько же пальцев» (держите 2 пальца перед пациентом). «Теперь сделайте тоже другой рукой» (Не повторяйте количество пальцев). *если пациент не может двигать обеими руками для второй части команды попросите пациента: «Добавьте еще один палец»

>1 ошибки

0 - 1
ошибка

МОСС-ОРИТ отрицательный
НЕТ ДЕЛИРИЯ

Jorge I Salluh et al. Outcome of delirium in critically ill patients: systematic review and meta-analysis. BMJ 2015;350:h 2538 doi:10.1136/bmj.h.2538.

Исследовано 16595 больных из 42 публикаций (без кардиохирургических пациентов). Делирий выявлен у 30% больных. Делирий способствовал увеличению госпитальной летальности. У пациентов, перенесших делирий, сохранялись тяжелые когнитивные расстройства после выписки из стационара.

Частота развития делирия у хирургических больных

1. Делирий развивается у 30% общехирургических больных.
2. Среди госпитализированных пожилых пациентов делирий возникает у 25 - 50%.
3. После ортопедических операций у пожилых больных делирий встречается у 28 - 63%.
4. В кардиохирургии частота делирия составляет 30-67%. После операций протезирования клапанов сердца – 50%, после операций АКШ – 25 - 32%.
5. У пациентов в отделениях ИТ частота делирия составляет 30 - 80%.

Прогностическое значение делирия

- Самостоятельная экстубация и удаление катетера
- Сложности при отлучении от ИВЛ
- Длительное пребывание на ИВЛ и длительный уход
- Увеличение затрат на лечение
- Повышенный риск длительных когнитивных нарушений и деменции ^{1,2}
- Увеличение смертности ³

Возможно, делирий - наиболее серьезное осложнение в ОРИТ!

1. Maclulich MJ et al. *International Review of Psychiatry* 2009;21(1):30–42.

2. Girard TD et al. *Crit Care Med* 2010;38:1513–20.

3. Han JH et al. *Annals of Emergency Medicine* 2010;56:244–52.

Делирий у пациентов на ИВЛ сопровождается длительным нарушением когнитивных функций и повышенной летальностью

- Делирий развивается у 20- 80% пациентов, находящихся на ИВЛ в ОРИТ^{1,2}
- У 36% пациентов, находившихся на ИВЛ, наблюдались серьезные когнитивные нарушения спустя 12 месяцев после выписки³
- Развитие делирия сопровождается увеличением продолжительности ИВЛ, а также времени пребывания в ОРИТ и стационаре^{4,5}
30-дневная летальность
- Делирий ассоциируется с высоким уровнем 30-дневной летальности⁴



1. Lin et al. Crit Care Med. 2004; 32: 2254-2259.

2. Ely EW et al.. JAMA. 2004; 291: 1753-1762.

3. Girard TD et al. Crit Care Med. 2010 Jul; 38: 1513-20.

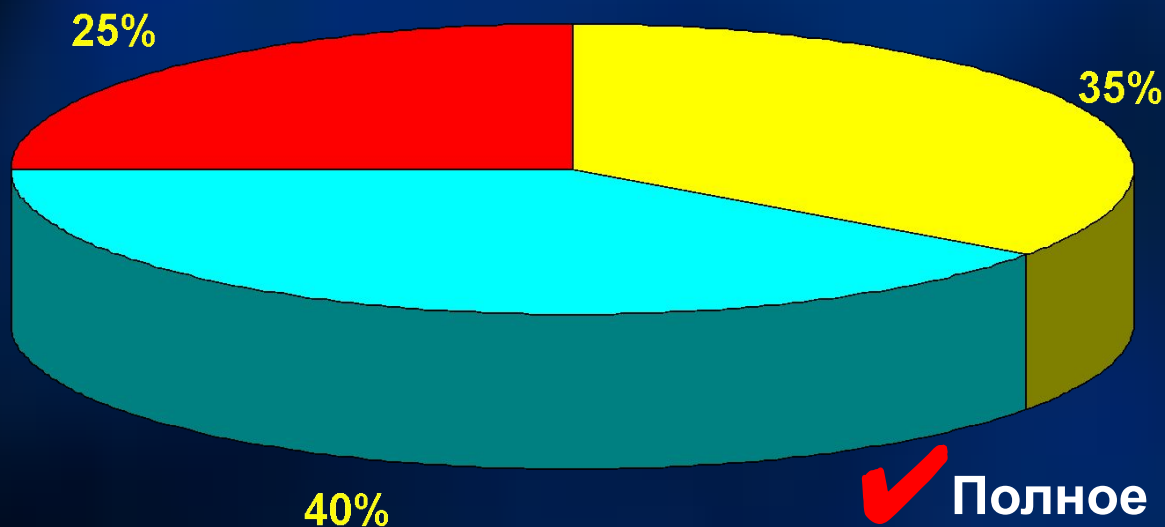
4. Shehabi Y et al. Crit Care Med. 2010; 38(12): 2311-2318.

5. Lat et al.. Crit Care Med. 2009; 37: 1898-1905

Joost Witlox et al. Delirium in elderly patients and the risk of postdischarge mortality, institutionalization, and dementia. A meta-analysis. JAMA, 2010; 304(4): 443-451.

Исследовали влияния делирия на результаты лечения пожилых больных (n= 2939). Было выявлено, что делирий увеличивает риск смерти с 27,5% до 38%, увеличивает риск институционации с 10,7% до 33,4%. Кроме того, риск деменции возрастал с 8,1% до 52,4%.

Когнитивные расстройства у больных, перенесших делирий (через 1 год после постановки диагноза)



- ✓ Полное выздоровление – 40%
- ✓ Когнитивные расстройства – 25%
- ✓ Летальность – 35%

Летальность у больных с делирием:

- ✓ Госпитальная: 10-26%
- ✓ Через 1 год после выписки: 28%
- ✓ Через 5 лет после выписки: 51%

Механизмы развития делирия

1. *Нарушение баланса трансммиттеров (ацетилхолина, допамина, глутамата, серотонина, гамма-аминобутировой кислоты).*
2. *Сепсис(првоспалительные цитокины и нарушения коагуляции).*
3. *Гипоперфузия мозга и развитие ишемического апоптоза.*
4. *Гормональная теория(кортизол и эндорфины).*
5. *Генетическая теория.*

Факторы риска развития делирия.

Предрасполагающие факторы

1. Тяжесть состояния.
2. Когнитивные нарушения.
3. Сопутствующие заболевания.
4. Пожилой возраст (старше 80 лет).
5. Алкоголь.
6. Метаболические нарушения.
7. Гипотензия.
8. Сепсис.
9. ИВЛ.
10. Нарушения сна.

Факторы риска развития делирия.

Этиологические факторы

- 1. Бензодиазепины.**
- 2. Опиоиды.**
- 3. Глубокая седация.**
- 4. Антихолинергические препараты.**
- 5. Стероиды.**
- 6. Сложные хирургические вмешательства (кардиохирургия).**

Пациент

Пожилый возраст,
употребление
алкоголя/табакокурение,
мужской пол, нарушение
зрения/слуха

Предрасполагающие состояния:

Заболевание сердца
Когнитивное нарушение
Заболевание легких
Заболевание почек

Делири

й

Острое заболевание/состояние:

Кома, длительное пребывание в
ОРИТ, лихорадка, сопутствующее
лечение (бензодиазепины и др.),
питание, артериальная гипотензия,
сепсис, метаболические
нарушения,
трубки/катетеры

Условия пребывания в ОРИТ

Отсутствие дневного света
Запрет на посещение
Шум
Физические ограничения

Ellard L. et al. Type of anesthesia and postoperative delirium after vascular surgery. J.Cardiothorac.Vasc.Anesth., 2014, Vol.28, № 3, pp.458-461.

Исследовано 500 пациентов, перенесших операции на магистральных сосудах. В условиях общей анестезии оперировано 79% больных.

Проводниковая анестезия использована у 15% больных. Местная анестезия применялась у 6% пациентов.

Частота развития делирия не зависела от вида анестезии. После общей анестезии делирий развился у 18,4% больных. У больных, оперированных с использованием проводниковой анестезии, частота делирия составила 23,2%. В группе больных с применением местной анестезии делирий отмечен у 22,5% больных. Общая частота делирия составила 19,4%.

Hugheas C.G. et al. Surgery and anesthesia is not a risk factor for cognitive impairment after major noncardiac surgery and critical illness. Ann.Surg.2016.DOI:10.1097/SLA.

Исследовано 1040 пациентов.402 (39%) перенесли некардиохирургическую операцию и анестезию. Частота развития когнитивных дисфункций не зависила от вида операции и анестезии. Факторами риска когнитивных нарушений были дооперационный уровень образования и госпитальный делирий.

Adekunle T. ademosi et al. Trapping of syntaxin 1 in presynaptic nanoclusters by clinically relevant general anesthetic. Cell Reports.2018;22(2):p.427-440.

Воды: Пропофол ограничивает движение ключевого белка-синтаксина 1А,необходимого для работы синапсов всех нейронов.И это,по словам авторов, приводит к ухудшению коммуникации между нейронами в мозге.

Исследования, проведенные за последние десятилетия, предполагают, что анестезирующие средства приводят к бессознательному состоянию и неспособности разных областей мозга взаимодействовать между собой.По всей видимости,блокировка передачи информации между различными областями в коре головного мозга приводит к “исчезновению” сознания. Возможно, что это также приводит к странным побочным эффектам-потери памяти и

Royse C.F., Andrews D.T., Newman S.N. et al. The influence of propofol or desflurane on postoperative cognitive dysfunction in patients undergoing coronary artery bypass surgery. Anesthesia. 2011; 66(6): 455-464.

В исследовании включено 180 больных перенесших операции АКШ. Больные были распределены на две группы. В первой группе (n= 89) во время анестезии использовали пропофол. У больных второй группы (n= 90) применяли десфлуран .

Результаты: У больных первой групп (пропофол) частота когнитивных дисфункций была достоверно выше, чем у больных второй группы (десфлуран) (I группа-67,5%, II группа-49,4%). Этот эффект не выявлен через 3 месяца после операции. При сравнении между группами не выявлено различий в частоте послеоперационного делирия и длительности госпитализации.

Bucerius J. et al. Predictors of delirium after cardiac surgery delirium:effect of beating-heart (off-pump) surgery. JThoracCardiovascSurg2004.v.127;N 1:p.57-64.

Исследован 16184 пациента, оперированных на сердце по поводу ИБС. У 14342 больных операции АКШ были выполнены с применением ИК. 1847 пациентов были прооперированы без ИК.

Выводы: Частота послеоперационного делирия у всех больных составила 8,4%. Применение операций АКШ без ИК снижает частоту послеоперационного делирия и улучшает результаты лечения пациентов.

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):278-280.

-Возбуждение у тяжелобольных пациентов может быть вызвано недостаточным обезболиванием, беспокойством, делирием и/или проблемами с дыханием

-Выявление и лечение боли, возбуждения и делирия должно быть регулярным у этих пациентов

-Пациенты отделений реанимации всегда должны быть в сознании, чтобы они могли следовать инструкциям и принимать участие в своем, кроме случаев, когда существуют показания для глубокой седации

DAS-Taskforce 2015. Baron R. et al (2015) Evidence and consensus based guideline for the management of delirium, analgesia, and sedation in intensive care medicine.

Ger. Med. Sci. 2015. v. 13: doi: 103205/000223.

-Факторы риска развития делирия: боль, стресс, тревога, нарушения сна.

-Нет надежных способов фармакологической профилактики. Рекомендуется применение минимальных доз галоперидола у больных с высоким риском развития делирия.

-Исключить глубокую седацию.

-Широкое применение нефармакологических методов профилактики делирия.

--Для купирования делирия использовать дексдор, минимальные дозы галоперидола и атипичные антипсихотики.

Mark van den Boogaard et al. Effect of haloperidol on survival among critically ill adults with a high risk of delirium. JAMA; 2018;319(7):680-690.

Исследовано 1789.находившихся на лечении в РО. Больные были распределены на три группы.В 1гр. Получали галоперидол профилактически по 1мг три раза в день в течение 3 суток.Во второй группе – по 2мг три раза в день.В третьей группе больным назначали плацебо.Результаты оценивали через 128 дней. Оценивали частоту делирия,длительность ИВЛ и длительность госпитализации. Выводы:Применение профилактических доз галоперидола не оказывает влияния на результаты лечения больных,находившихся в РО.

От высоких доз опиоидов до Fast-Track
анестезии в кардиохирургии (экстубация
в первые 6 часов после операции на
сердце)

- ✓ Рациональный выбор
фармакологических препаратов
для Fast-Track анестезии.
- ✓ Адекватная кардиопротекция.
- ✓ Эффективная технология ИК.

СТРАТЕГИЯ КОНТРОЛЯ БОЛИ, ВОЗБУЖДЕНИЯ, ДЕЛИРИЯ.

Глубокая седация
Снижение сесса и работы дыхания



Протокол седации
Шкала седации
Ежедневное пробуждение



Аналгезия-седация
Тактика
ABCDEF



**БОЛЬ
ВОЗБУЖДЕНИЕ
ДЕЛИРИЙ**

10 лет назад
Избыточная седация

2000г.
Снижение длительности ИВЛ и сроков госпитализации.

2010г.
Делирий
Отдаленные результаты

2014г. Когнитивная функция
Настроение
Качество **2016**
eCASH-concept

Тактика ABCDEF: А-аналгезия; В-бодрствование; С-седация; D-делирий; Е-мобилизация; F-сон.

Концепция eCASH:

ранний комфорт (eC); аналгезия (A); минимальная седация (S); гуманный уход (H).

Jan-Louis Vincent et al. Comfort and patient-centred care without excessive sedation: the eCASH concept. Intensive Care Medicine 2016;42:N6,P.962-971.

*Концепция eCASH-ранний комфорт (C),
аналгезия (A), минимальная седация (S),
гуманный уход (H). Исключить глубокую
седацию. Ограничить применение опиоидов
и бензодиазепинов. Поддерживать
(титровать) уровень седации,
обеспечивающий активное поведение
пациента. Нефармакологическая
профилактика послеоперационного делирия
и когнитивных расстройств.*

Бодрствующий пациент без болевых ощущений и легко вступающий в контакт (минимальная седация).

Спонтанное дыхание



Без децугрия

Ритм сна и бодрствования

Цель базовой седации больных в отделениях интенсивной терапии: **КОНЦЕПЦИЯ eCASH** -ранний комфорт(eC);аналгезия(A); минимальная седация(S);гуманный уход (H).

Stephens Robert J. et al. Practice patterns and outcomes associated with early sedation depth in mechanically ventilated patients:a systematic review and meta-anaslysis.CritCareMed 2018;46(3):471-479.

Исследован 4521 пациент.

Проведение умеренной седации у больных,находящихся в условиях ИВЛ,приводило к снижению летальности с 27,6% до 9,2%.Кроме того умеренная седация,в сравнение с глубокой седацией,вызывала сокращение длительности ИВЛ и сроков госпитализации в РО. Умеренная седация приводила к снижению частоты делирия с 48,5% до 28,7%.

Esther S.Oh et al. Delirium in older persons. Advances in diagnosis and treatment. JAMA; 2018;319(7):680-690.

Исследовано 11616 больных. В работу включены 127 публикаций (25 клинических исследований, 42 когортных исследований, 5 мета-анализов, 55 других работ).

Выводы:

Своевременная диагностика и применение нефармакологических методов профилактики обеспечивают эффективное предупреждение развития делирия в РО.

**ГЛУБОКАЯ
СЕДАЦИЯ**

**МИНИМАЛЬНАЯ
СЕДАЦИЯ**

ДЕЛИРИЙ

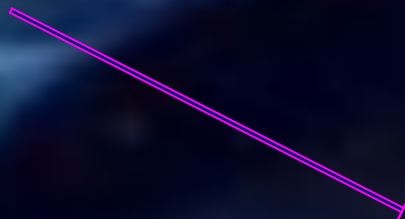
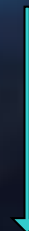
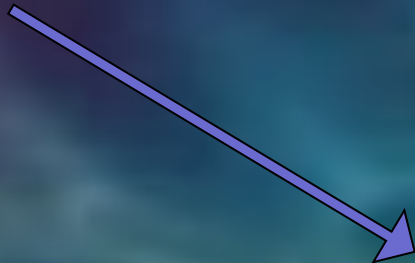
СТРЕСС

“ЛЕГКАЯ” СЕДАЦИЯ

**Профилактика
делирия**

eCASH

(Выбор препарата)



Идеальный препарат для седации

- 1. Быстрое начало действия препарата.*
- 2. Возможность проведения управляемой “легкой” седации.*
- 3. Прогнозируемое окончание действия препарата даже у больных с нарушениями функций почек и печени.*
- 4. Препарат должен оказывать минимальное влияние на гемодинамику и дыхание.*
- 5. На фоне инфузии препарата должна сохраняться возможность оценки неврологического статуса..*
- 6. Препарат должен вызывать физиологический сон.*
- 7. У препарата возможен аналгетический эффект.*

ВЫБОР ПРЕПАРАТА ДЛЯ СЕДАЦИИ

СЕДАЦИЯ

АНАЛГЕЗИЯ

АМНЕЗИЯ

СОН

СНИЖЕНИЕ ТРЕВОГИ

ПРОПОФОЛ

БЕНЗОДИАЗЕПИНЫ

ОПИОИДЫ, АНАЛГЕТИКИ

ИНГАЛЯЦИОННЫЕ АНЕСТЕТИКИ

КАТАЛЕПСИЯ

КЕТАМИН

АЛЬФА-2 АГОНИСТЫ

ДЕКСМЕДЕТОМИДИН

α_2 -агонисты – дексмедетомидин vs клофелин

Дексмедетомидин

- $\alpha_2:\alpha_1 = 1300:1$
- $T_{1/2\beta}$ 2 ч
- no subtype selectivity
- Полный агонист

Клонидин

- Частичный агонист
- $\alpha_2:\alpha_1 = 220:1$
- $T_{1/2\beta}$ 9 ч
- no subtype selectivity

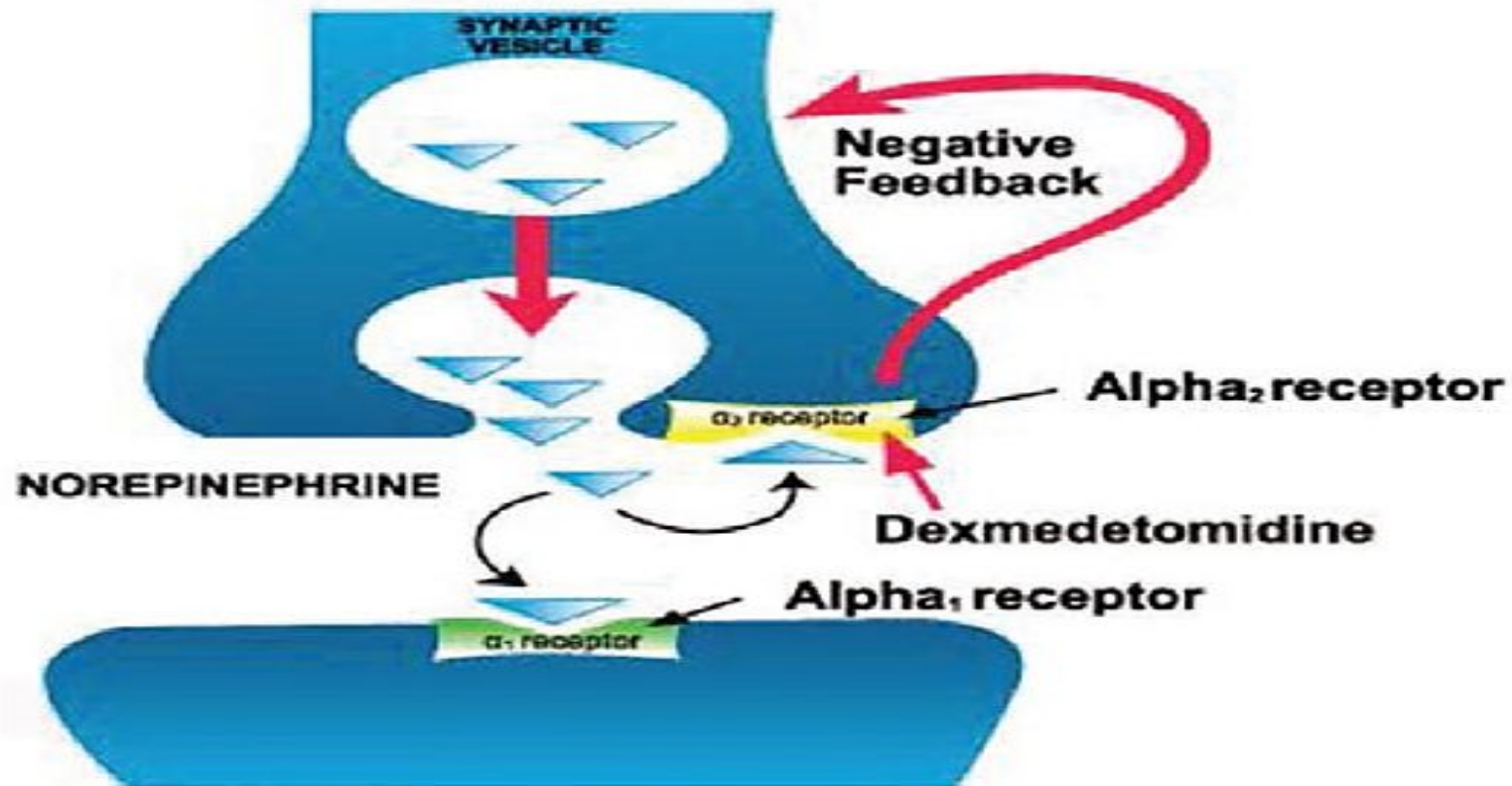


Figure 2. Mechanisms of action: dexmedetomidine is a potent and highly selective α -2 adrenoceptor agonist with sympatholytic, sedative, amnestic, and analgesic properties. The presynaptic sites of action are clinically significant because they modulate the release of norepinephrine and adenosine triphosphate through a negative feedback mechanism. (Part of the figure was adopted from Giovannitti JA Jr, Thoms SM, Crawford JJ. *Anesth Prog.* 2015;62:31–39 published by Allen Press with permission.)

Фармакология α_2 адренорецепторов

ЦНС

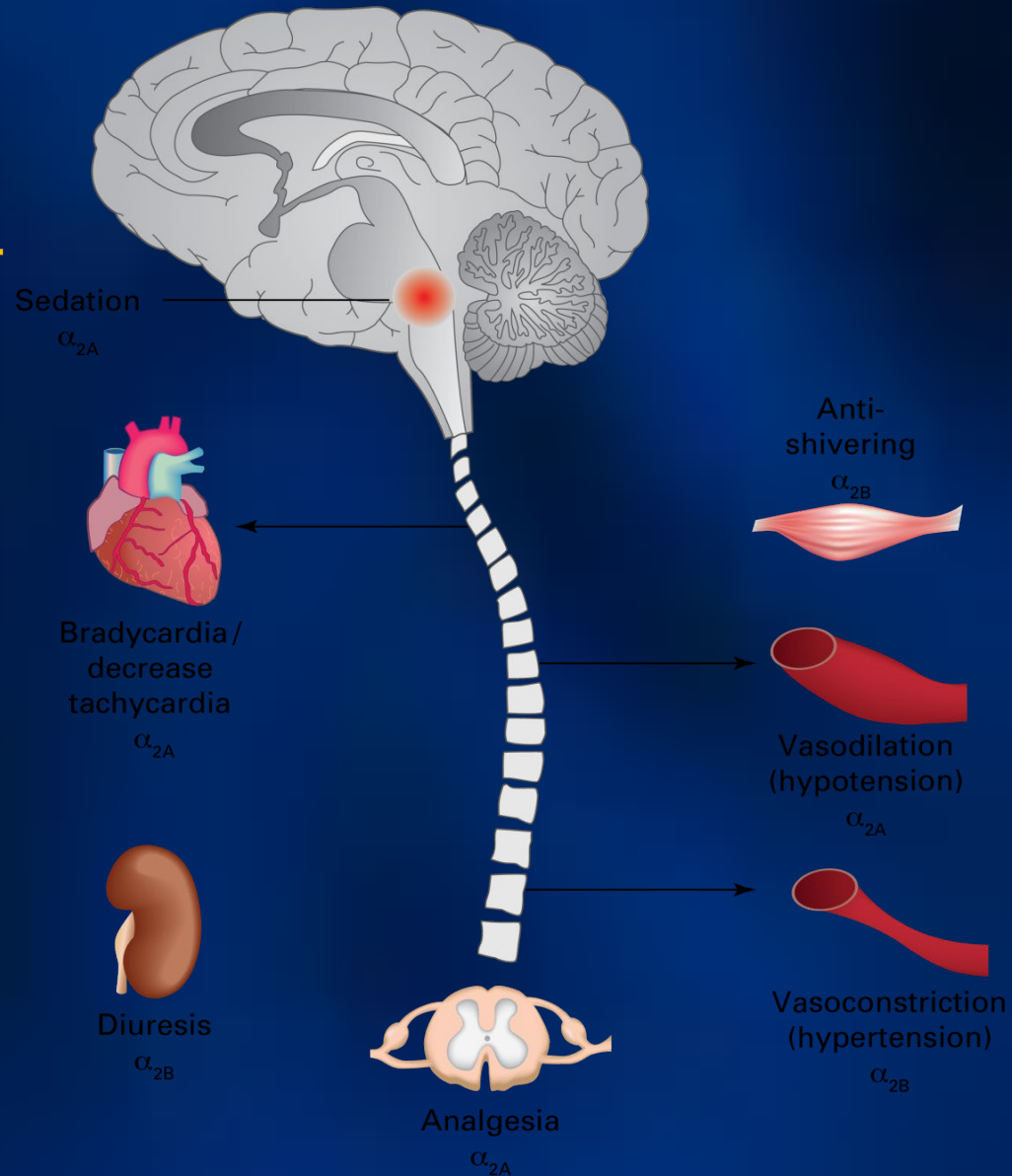
- Седация (Гипнотический эффект)
 - Анксиолизис
 - Анальгезия (на спинальном уровне) -
- ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЙ СОН**
- Симпатическая блокада**

Система кровообращения.

- АД и ЧСС ↓
(центральный эффект)
- ВР ↑ в высоких дозах
(периферическая вазоконстрикция)
- Сердечный выброс и потребность в кислороде ↓

Другое

- Диурез ↑
- Слюноотделение ↓
- Внутриглазное давление ↓
- Shivering threshold temperature ↓
- Секреция инсулина ↓
- Секреция и моторика кишечника ↓



Li B.Wang H. et al. Neurocognitiv dysfunction risk alleviation with use dexmedetomidine in perioperative conditions or as ICU sedation : a meta-analysis.Medicine (Baltimore).2015;94(14):e597.

Исследовано 2612 пациентов, перенесших различные оперативные вмешательства. Начальная доза препарата составила $0,68 \pm 0,27$, а доза для поддержания седации была $0,54 \pm 0,32$. Периоперационное использование дексдора существенно снижало частоту развития когнитивных расстройств .

Hin-Hai Wu. et al. Dexmedetomidine fore prevention of delirium in elderly patients after non-cardiac surgery:a randomised,double-blind,placebo-controlled trial. Lancet.2016;388 (10054):1893-1902.

Исследовано 700 больных. Больные были распределены на три группы. В I-ой группе (n=350) после операции больные получали дексмедетомидин (0,1 мкг/кг), постоянная инфузия продолжалась до 8 утра первого дня после операции).

Больные II-ой группы (n=350) получали placebo. Частота развития делирия у больных I группы составила 9%. У больных II группы делирий развился у 23% пациентов.Использование дексдора позволило уменьшить частоту эпизодов гипертензии с 18% до 10%.При этом частота случаев тахикардии снизилась с 14% до 7%.

Maldonado J.R. et al. Dexmedetomidine and the reduction of postoperative delirium after cardiac surgery. Psychomatics, 2009; 50: 206-217.

Исследовано 179 больных. Больные были распределены на три группы. В I-ой группе (n=40) после ИК больные получали дексмедетомидин (нагрузочная доза 0,4 мкг/кг), постоянная инфузия 0,2 мкг/кг/ч – 0,7 мкг/кг/ч).

У больных II-ой группы (n=38) седацию достигали введением пропофола (25 мкг/кг/мин – 50 мкг/кг/мин).

Больным III-ей группы (n=40) инфузировали мидазолам в дозе 0,5 мг/ч – 2 мг/ч.

Частота развития делирия у больных I группы составила 3%. У больных II группы и III группы делирий развился у 50% пациентов.

Нейропротекторный эффект дексдора

Периоперационное введение

ДЕКСДОР

Нормализация когнитивных функций

Седация в ОРИТ

Лечение делирия

Уменьшение частоты делирия после кардиохирургических и некардиохирургических операций

Сокращение длительности течения делирия

I. Фармакологические эффекты дексдора, снижающие вероятность развития делирия.

- 1. Уменьшение секреции норадреналина путем блокады α_2 -адренорецепторов.*
- 2. Влияние на пресинаптическую норадренергическую трансмиссию.*
- 3. Седация дексдором не сопровождается угнетением дыхания и гипоксией.*
- 4. Дексдор не обладает клинически значимым антихолинэргическим эффектом.*
- 5. Снижение потребности в использовании опиоидов.*
- 6. Дексдор вызывает физиологический сон.*
- 7. Дексдор обладает нейропротекторными свойствами.*

II. Уменьшение использования других седативных препаратов (пропофола, мидазолама) на фоне введения дексдора .

Причины развития делирия в условиях введения пропофола и мидазолама:

- ✓ Отсутствие физиологического сна;
- ✓ Дефицит ацетилхолина в ЦНС;
- ✓ Прерывание трансмиссии в М-холинорецепторах ЦНС;

Механизмы нейропротекторного эффекта дексдора

ДЕКСДОР

```
graph TD; A[ДЕКСДОР] --> B[Стимуляция фльфа-2 адренорецепторов ЦНС]; A --> C[Без стимуляции альфа-2 адренорецепторов]; B --> D[Улучшение нейропластических и репаративных процессов ЦНС]; C --> E[Активация киназного пути, защищающего клетку при ишемии - реперузии (RISK pathway)];
```

Стимуляция фльфа-2 адренорецепторов ЦНС

Улучшение нейропластических и репаративных процессов ЦНС

Без стимуляции альфа-2 адренорецепторов

Активация киназного пути, защищающего клетку при ишемии - реперузии (RISK pathway)

Механизмы органопротекторного эффекта дексмедетомидина

1. Кардиопротекция. Снижение летальности в кардиохирургии. Уменьшение стресс-реакции на операционную травму. Снижение уровня норадреналина в крови. Уменьшение ЧСС и контрактильности, уменьшение коронарного кровотока и снижение потребности миокарда в кислороде.
2. Подавление воспалительной реакции. Снижение летальности при сепсисе.
3. Нейропротекция (уменьшение частоты возникновения делирия).
4. Уменьшение тяжести ишемических/реперфузионных повреждений в сердце, ЦНС, почках, печени и легких.

Клинические эффекты дексдора при сепсисе

Улучшение результатов лечения больных с сепсисом. Снижение риска смерти (28- дневной) на 70%

Механизмы протекторного действия

- отсутствие влияния на иммунную систему
- угнетение системной воспалительной реакции
- подавление синтеза цитокинов (TNF,IL-1,IL-6)
- минимальное влияние на процессы апоптоза
- улучшение функции макрофагов

Pandharipande P.P. et al.Mendos.JAMA.2007;298:2644-2653.

Баланс кислорода в миокарде

ДЕКСДОР

Доставка O_2

ЧСС ↓
Преднагрузка ↓
Диастолическое АД ↑
Гемоглобин ↑
Оксигенация ↑

Потребность в O_2

ЧСС ↓
Преднагрузка ↓
Систолическое АД ↓
Контрактильность ↓



Sulaiman S. et al. The effects of dexmedetomidine on attenuation of stress response of endotracheal intubation in patients undergoing elective off-pump coronary artery bypass grafting. An Cardiac Anesth. 2012;15(1):39-43.

Menda F. et al. Dexmedetomidine as an adjunct to anesthetic induction to attenuate hemodynamic response to endotracheal intubation in patients undergoing fast-track CABG. Ann Cardiac Anaesth. 2010;13(1):16-21.

Kunisawa T. et al. Dexmedetomidine can stabilize hemodynamics and spare anesthetics before cardiopulmonary bypass. J Anesth. 2011;(6):818-22.

Kabukcu HK. et al. Hemodynamics in coronary artery bypass surgery: effect of intraoperative dexmedetomidine administration. Anaesthesist. 2011;60(5):427-31.

Применение дексмедетомидина во время кардиохирургических операций уменьшает гипердинамические проявления стресс-реакции на интубацию трахеи и операционную травму. Препарат обеспечивает стабилизацию показателей системы кровообращения на всех этапах вмешательства.

Chrysostomou C. et al. Dexmedetomidine: a novel drug for treatment of atrial and junctional tachyarrhythmias during the perioperative period for congenital cardiac surgery: a preliminary study. *Anesth Analg*. 2008;107(5):1514-22.

Chrysostomou C. et al. Perioperative use of dexmedetomidine is associated with decreased incidence of ventricular and supraventricular tachyarrhythmias after congenital cardiac operations. *Ann Thorac Surg*. 2011;92(3):964-72(discussion972).

Chrysostomou C. et al. Dexmedetomidine: therapeutic use for the termination of reentrant supraventricular tachycardia. *Congenit Heart Dis*. 2013;8(1):48-56.

Ohnishi E. et al. The effect of dexmedetomidine in child with intractable supraventricular tachyarrhythmia after total cardiopulmonary connection. *Masui*. 2011;60(4):493-5.

Дексмедетомидин применяют во время кардиохирургических операций для купирования тахиаритмий. Механизм антиаритмического действия связан с активацией парасимпатического отдела вегетативной нервной системы (угнетение поступления кальция в клетку) и симпатоллизисом.

ИШЕМИЧЕСКИЕ И РЕПЕРФУЗИОННЫЕ ПОВРЕЖДЕНИЯ МИОКАРДА



ИНТРАОПЕРАЦИОННЫЕ ПОВРЕЖДЕНИЯ МИОКАРДА В КАРДИОХИРУРГИИ

1. ЧАСТОТА ИШЕМИИ МИОКАРДА ДО НАЧАЛА ИК СОСТАВЛЯЕТ 10%-50%. ПОСЛЕ ОПЕРАЦИИ ИШЕМИЯ МИОКАРДА РАЗВИВАЕТСЯ У 40% БОЛЬНЫХ.
2. РЕПЕРФУЗИОННЫЕ ПОВРЕЖДЕНИЯ МИОКАРДА ВСТРЕЧАЮТСЯ У 31%-100% ПАЦИЕНТОВ, ОПЕРИРОВАННЫХ ПО ПОВОДУ ИБС (РЕЗУЛЬТАТЫ АУТОПСИИ).
3. ОТ 3% ДО 20 % ИНТРАОПЕРАЦИОННЫХ ИНФАРКТОВ МИОКАРДА ОБУСЛОВЛЕННЫ РЕПЕРФУЗИЕЙ ПОСЛЕ ШУНТИРОВАНИЯ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ.
4. Частота развития ФП после ИК достигает 40%

Kaplan J.A. Essentials of cardiac anesthesia.-P.745.

Yellon

D.M.N.Engl.J.Med.-2007.-Vol.357.-P.1121-1135.

Weman S.W.

Ann.Thorac.Surg.-2000.-Vol.70.-P.807-812.

Mangano D.T. et

al.JAmCollCardiol.-2006.-Vol.48.-P.206-214.

Факторы, влияющие на судьбу клетки при ишемии-реперфузии



ПРЕДПОЛАГАЕМЫЕ МЕХАНИЗМЫ ИШЕМИЧЕСКОГО (ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОГО) ПРЕКОНДИЦИОНИРОВАНИЯ



Механизмы органопротекторного эффекта дексмедетомидина

1. Кардиопротекция. Снижение летальности в кардиохирургии. Уменьшение стресс-реакции на операционную травму. Снижение уровня норадреналина в крови. Уменьшение ЧСС и контрактильности, уменьшение коронарного кровотока и снижение потребности миокарда в кислороде.
2. Подавление воспалительной реакции. Снижение летальности при сепсисе.
3. Нейропротекция (уменьшение частоты возникновения делирия).
4. Уменьшение тяжести ишемических/реперфузионных повреждений в сердце, ЦНС, почках, печени и легких.

Fuhai Ji et al. Perioperative dexmedetomidine improves outcomes of cardiac surgery // Circulation. v.127:1567-1584, 2013.

Исследовано влияние дексдора на результаты хирургического лечения 1134 больных с ИБС и патологией клапанов сердца. Больные были распределены на две группы.

В первой группе больных (n=568) интраоперационно вводили дексдор (0,24-0,6 мкг/кг/мин). Вторая группа (n=566) была контрольной.

Применение дексдора вызывало снижение госпитальной летальности с 4,9% до 1,76%. Летальность через 30 дней после выписки снижалась с 5,12% до 1,76%. Летальность через один год после выписки уменьшилась с 7,95% до 3,17%. Частота послеоперационных осложнений была ниже в группе больных, у которых использовали внутривенную инфузию дексдора. Кроме того, использование дексдора позволило снизить частоту развития делирия с 7,42% до 5,46%.

Fuhai Ji et al. Perioperative dexmedetomidine improves mortality in patients undergoing coronary artery bypass surgery // J Cardiothorac Vasc Anesth, Vol 28, 2014:pp267-273/

Исследовано влияние дексдора на результаты хирургического лечения 724 больных с ИБС. Больные были распределены на две группы. В первой группе больных (n=345) интраоперационно вводили дексдор (0,24-0,6 мкг/кг/мин). Вторая группа (n=379) была контрольной.

Применение дексдора вызывало снижение госпитальной летальности с 4,0% до 1,5%. Летальность через 30 дней после выписки снижалась с 4,0% до 1,5%. Летальность через один год после выписки уменьшилась с 6,9% до 3,2%. Частота послеоперационных осложнений была ниже в группе больных, у которых использовали внутривенную инфузию дексдора. Кроме того, использование дексдора позволило снизить частоту развития делирия с 7,9% до 4,6%. Риск смерти через один год после операции на фоне дексдора снизился на 49,6%.

Brandao P.G.M et al. Dexmedetomidine as anesthetic adjuvant in cardiac surgery: a cohort study.//Bras Cardiovasc Surg 2016;31(3),213-218.

Исследовано влияние дексдора на результаты хирургического лечения 1302 больных с ИБС и патологией клапанов сердца.

Больные были распределены на две группы. В первой группе больных (n=796) интраоперационно вводили дексдор. Вторая группа (n=506) была контрольной.

Применение дексдора вызывало снижение частоты послеоперационных неврологических осложнений с 4,7% до 2%, снижение частоты реопераций с 2,8% до 2%, уменьшение случаев пролонгированной госпитализации с 7,3% до 3,1%. Летальность через 30 дней после выписки снижалась с 9,7% до 3,4%.

ХАРАКТЕРИСТИКА ГРУПП БОЛЬНЫХ

Поддержание анестезии

Тиопентал натрия (200 мг)

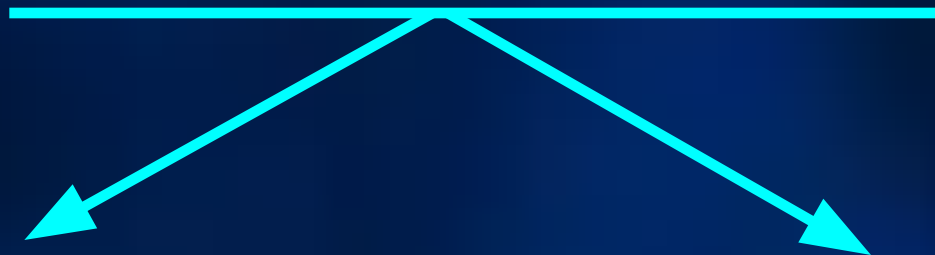
Фентанил (10-15 мкг/кг)

Ардуан (100 мг/кг)

Севофлуран (0, МАК)

Десфлуран (0,4 МАК)

Кетамин – 100 мг (во время ИК)



I группа (n=262)

•Контрольная

II группа (n=462)

•Насыщающая доза дексдора 1мкг/кг за 20 мин

•Последующая инфузия – 0,2-0,4 мкг/кг/час во время ИВЛ (RASS-3) и после экстубации (RASS-2)

Характеристика групп больных по клиническим показателям (M±σ)

	<i>I группа , n=262</i>	<i>II группа, n=462</i>
Возраст	58±9,4	58,6±8,7
Женщины	39 (14,9%)	90 (19,4%)
NYHA III-IV	10 (3,8%)	8 (1,7%)
NYHA II-III	120 (45,9%)	190 (41,1%)
ФВ	61,2±7,9%	60,4±8,7%
ФВ<45%	17 (6,5%)	50 (10,8%)
ОИМ (до операции)	104 (39,7%)	220 (47,6%)
Медикаментозное лечение до операции		
- бета-блокаторы	149 (56,9%)	220 (45,5%)
- аспирин	134 (51,1%)	218 (47,2%)

Частота развития делирия после кардиохирургических операций

I группа – контроль
n=262

II группа – дексдор
n=462

Частота делирия

29 (11,1%)

18 (3,9%)

P<0.001

После операций АКШ

Общее количество больных

196

372

Частота делирия

17 (6,7%)

10 (2,7%)

P<0.05

После операции протезирования клапанов сердца

Общее количество больных

66

90

Частота делирия

12 (18,2%)

8 (8,9%)

Характеристика групп больных по клиническим показателям ($M \pm \sigma$) (продолжение)

	<i>I группа , n=262</i>	<i>II группа, n=462</i>
АКШ без ИК	60 (30,6%)	68 (19,8%)
Количество шунтов	2,2±0,8	2,2±0,7
Длительность лечения в РО	1,9±1,6	1,9±2,0
Длительность лечения в РО больных с делирием	6,6±4,6	6,2±4,5 xx
Длительность делирия (сутки)	3,24±1,6	1,6±0,7 x
Длительность ИК	80,7±26,7	72,1±24,4
Время пережатия аорты	48,4±23,5	39,0±20,4

Послеоперационные осложнения

	<i>I-группа</i> <i>(n=262)</i>	<i>II-группа</i> <i>(n= 462)</i>	
1. Синдром малого сердечного выброса.	30(11,5%)	13(2,8%)	✗
2. Острый инфаркт миокарда	27(10,3%)	26(5,63%)	✗
3. ОПН (диализ)	3(1,1%)	8(1,7%)	
4. Полиорганная недостаточность	8(3,1%)	4(0,9%)	✗
5. Синдром острого повреждения легких	9(3,4%)	5(1,1%)	✗
6. Делирий	29(11,1%)	18(3,9%)	✗
7. ОНМК	5(1,9%)	5(1,1%)	
8. Рестернотомия	22(8,4%)	12(2,6%)	✗
9. ЛЕТАЛЬНОСТЬ	12(4,6%)	8(1,7%)	✗
10. ВСЕГО:	133(51%)	102(22,1%)	✗

Частота делирия после кардиохирургических операций

	Количество операций АКШ	Частота делирия	Частота делирия после АКШ	Частота осложнений
2014г.	465	11,1%	6,7%	33,7%
2015г.	413	4,8%	2,8%	27,8%
2016г.	424	4,9%	3,5%	28%
2017г.	431	5,3%	2,8%	29,4%

РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ КАРДИОХИРУРГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

	Госпитальная летальность,%	Летальность в ОАРИТ,%	Количество больных
2002	8,1	3,3	200
2014	2,8	1,0	674
2015	2,7	2,0	589
2016	1,4	0,5	577
2017	1,8	1,1	561

Aldeco C., Battelli G., Bilotta F. et al. European society of anaesthesiology evidence-based and consensus-based guidelines on postoperative delirium. // Eur J Anaesthesiol 2017;34:1-23.

Профилактика и лечения послеоперационного делирия

1. Использование fast-track хирургии.
2. Отказ от применения бензодиазепинов с целью премедикации.
3. Включение в премедикацию дексмедетомидина.
(Периоперационное введение дексмедетомидина снижает частоту делирия после кардиохирургических операций и операций на магистральных артериях)..
4. Мониторинг глубины анестезии. (BIS-мониторинг).
Исключить глубокий уровень наркоза (BIS-более 20).
5. Адекватная терапия болевого синдрома.
6. Применение постоянной инфузии ремифентанила во время операции. Блокада ноцицептивной импульсации.
7. Использование методов ранней диагностики делирия.
8. Использование низких доз галоперидола и атипичных нейролептиков для лечения делирия (0,25 мг галоперидола с увеличением дозы до 3,5 мг).

Применение дексмедетомидина в кардиохирургии.

- 1. Стабилизация гемодинамики во время операции.*
- 2. Кардиопротекция.*
- 3. Антиаритмический эффект.*
- 4. Седация в реанимационном отделении.*
- 5. Профилактика и лечение делирия.*
- 6. Седация во время проведения различных процедур.*

J.Anesth 2014 DOI 10.1007/s00540 014-1857z

Выводы

1. Дексмедетомидин (Дексдор) обладает нейропротекторным действием.
2. Использование дексдора во время операций на сердце с ИК уменьшает частоту развития делирия.
3. Дексдор способствует снижению послеоперационной летальности в кардиохирургии.

Благодарю за внимание