Revijalni članak

Review article

SEDACIJA U JEDINICAMA
INTENZIVNOG LEČENJASEDATION IN INTENSIVE
CARE UNITSJelena Veličković^{1,2}, Ivan Palibrk^{1,2}Jelena Veličković^{1,2}, Ivan Palibrk^{1,2}¹Centar za anesteziologiju i reanimatologiju, Klinički centar Srbije, Beograd, Srbije²Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu¹Center for Anesthesia and Resuscitation, Clinical centre of Serbia, Belgrade, Serbia²School of Medicine, University of Belgrade

Sažetak

Summary

Kritično oboleli pacijenti su tokom boravka u jedinicama intenzivnog lečenja (JIL) izloženi različitim terapijskim intervencijama i stresorima iz okoline, a koji predstavljaju značajan izvor diskomforta. Sedativi i analgetici su među najčešće korišćenim lekovima, sa ciljem da povećaju komfor i poboljšaju tolerisanje terapijskih procedura u JIL. Pokazano je da su neadekvatno tretirani bol i agitacija, ali i prekomerna sedacija, povezani sa povećanim morbiditetom i mortalitetom. Rutinski monitoring, korišćenjem pouzdanih skala, omogućava ranu detekciju agitacije i bola, čime se izbegavaju prekomerna sedacija i teške posledice delirijuma. Individualni pristup podrazumeva odabir lekova koji zadovoljavaju potrebe pacijenta, a u isto vreme uzima u obzir i postojanje organske disfunkcije koja utiče na metabolizam leka i predisponira pacijente za neželjene efekte sedacije. Raspoloživi dokazi ukazuju da duboka sedacija treba da se izbegava ukoliko ne postoje striktno kliničke indikacije. Najnoviji vodiči savetuju primenu ne-benzodijazepinske sedacije (propofolom ili deksmedetomidinom) kad god je to moguće, u cilju poboljšanja ishoda kod mehanički ventiliranih kritično obolelih pacijenata. Osim u određenim specifičnim situacijama (povećan intrakranijalni pritisak, upotreba mišićnih relaksanata, konvulzije), terapijski cilj treba da bude budan, kooperativan pacijent koji dobro toleriše neophodne intervencije u JIL. Pokazano je da su dnevni prekidi sedacije i promocija sna korisne strategije koje smanjuju trajanje mehaničke ventilacije i dužinu hospitalizacije, kao i učestalost kognitivnih poremećaja. Potrebna su nova istraživanja koja bi utvrdila udruženost nefarmakoloških intervencija sa dugoročnim psihološkim ishodima kod kritično obolelih.

Critically ill patients during the treatment in the intensive care units (ICU) are exposed to various interventions and stressors from the environment that represent a significant source of discomfort. Sedative and analgesic medications are commonly administered to provide comfort and improve tolerance of ICU management. It has been recognized that pain and delirium, coupled with oversedation, are associated with increased morbidity and mortality if not properly addressed. Routine monitoring with reliable tools enables early detection of agitation and pain, thus avoiding excessive sedation and harsh consequences of delirium. Individual approach implies selection of medications that meet patient's needs while taking into account the presence of organ dysfunctions that may influence drug metabolism and predispose a patient to severe side effects of sedation. The current evidence reveals that a deep sedation should always be avoided as long as there is no mandatory clinical indication. The newest guidelines also suggest the use of non-benzodiazepine (either propofol or dexmedetomidine) sedation whenever feasible to improve clinical outcomes in mechanically ventilated patients. Aside from specific situations (increased intracranial pressure, the administration of muscle relaxants, seizures) the required goal should be an alert, cooperative patient who can tolerate necessary interventions in the ICU. It has been demonstrated that daily interruption of sedation and sleep promotion are beneficial in decreasing the duration of mechanical ventilation and decreasing the incidence of cognitive impairments. Further studies are needed to elucidate the association of non-pharmacological interventions with long-term psychological outcomes.

Ključne reči: sedacija; jedinica intenzivnog lečenja; delirijum; analgezija

Key words: Keywords: sedation; intensive care unit; delirium; analgesia

Autor za korespondenciju: Jelena Veličković, Odeljenje anestezije i reanimacije, Prva hirurška klinika KCS, Koste Todorovića 6, Beograd, Telefon: +381668300931, E-mail: lelavelickovic@gmail.com

Author for correspondence: Jelena Veličković, Department of Anesthesia and Resuscitation, Clinic for Abdominal Surgery KCS, Koste Todorovića 6, Belgrade, Phone: +381668300931, E-mail: lelavelickovic@gmail.com

Kritična bolest koja zahteva intenzivno lečenje predstavlja veoma stresan događaj. Faktori koji prethode prijemu u jedinicu intenzivnog lečenja su razvoj životno ugrožavajućeg stanja, trauma ili veoma kompleksna operacija, koji i sami po sebi izazivaju snažnu fiziološku reakciju. Terapijske intervencije, a posebno mehanička ventilacija pluća, udružene sa faktorima sredine u intenzivnoj nezi, deluju kao snažni izvori diskomforta za kritično obolele pacijente¹. Mnogi od ovih pacijenata, u cilju kontrole hemodinamike, dobijaju adrenalin, noradrenalin i dopamin, koji kao stres hormoni mogu da povećaju intenzitet stresne reakcije².

Brojne fizičke i psihološke sekvele kritične bolesti mogu da se održavaju dugo nakon završetka lečenja u JIL^{3,4}. Tako se 85% – 95% preživelih godinama bori sa posledicama mišićne slabosti, 50% – 70% ima poteškoće pri obavljanju svakodnevnih aktivnosti, 30% – 80% pokazuje kognitivni deficit, a više od 50% ispoljava različite oblike psihijatrijskog morbiditeta⁵. Skup fizičkih, kognitivnih i problema sa mentalnim zdravljem koji zaostaju nakon lečenja u JIL u literaturi je definisan kao *post intensive care syndrome* (PICS)⁶.

Sedativi i analgetici su među najčešće korišćenim lekovima u jedinicama intenzivnog lečenja. Oni se primenjuju sa ciljem povećanja komfora, smanjenja odgovora na stres i olakšavanja dijagnostičkih i terapijskih procedura.

Činjenica je da su kritično oboleli koji zahtevaju kontinuiranu duboku sedaciju, u cilju lečenja intrakranijalne hipertenzije, teške respiratorne insuficijencije ili refrakternog epileptičnog statusa, u manjini. Zbog toga se sve više dovodi u pitanje rutinska upotreba takvog oblika sedacije kod kritično obolelih. Bolje poznavanje farmakologije lekova koji se obično koriste u cilju lečenja bola, agitacije i delirijuma u JIL, povećalo je svest o kratkoročnim i dugoročnim posledicama prolongirane izloženosti ovim agensima⁷. Dokazano je da su bol, prekomerna sedacija i delirijum jednako značajan izvor distresa za pacijente u JIL i da su udruženi sa povećanim morbiditetom i mortalitetom⁸. Terminom „JIL trijada” se opisuje tesna povezanost bola, agitacije i delirijuma, kao i pristup za njihovo zbrinjavanje. U skladu sa tim, sedativi treba da se primenjuju samo onda kada su već uključene specifične farmakološke i nefarmakološke strategije usmerene na zbrinjavanje bola i delirijuma.

Bol i analgezija u JIL

Mnogi pacijenti osećaju bol tokom lečenja u JIL i označavaju ga kao važan izvor diskomforta⁹. Procenjuje se da je bol velikog intenziteta prisutan kod oko 50% pacijenata u hirurškim i nehirurškim JIL¹⁰. Pored bola koji nastaje kao posledica hirurške intervencije, traume, opekotine ili karcinoma, i koji bolesnici osećaju u stanju mirovanja, lečenje u JIL neretko prati pojava proceduralnog bola usled različitih intervencija kojima se bolesnik izlaže.

Odgovor na stres uzrokovan bolom može imati dalekosežne posledice. Porast cirkulišućih kateholamina dovodi do vazokonstrikcije, narušavanja tkivne perfuzije i tkivne hipoksije. Povećano lučenje hormona stresa može da pojača katabolizam sa posledičnom hiperglikemijom, lipolizom i proteolizom¹¹. Katabolizam uz tkivnu hipoksiju nepovoljno utiče na zarastanje rana i povećava rizik za infekciju. Konačno, nekontrolisani akutni bol je značajan faktor za razvoj upornog, hroničnog, obično neuropatskog bola¹².

Uobičajena procena bola kod kritično obolelih može da bude otežana zbog činjenice da je anamneza često nemoguća. Pokazano je da je redovna procena udružena sa značajnim smanjenjem upotrebe analgetika, skraćanjem boravka u JIL i trajanjem mehaničke ventilacije¹³. Skala bola bazirana na ponašanju (The Behavioral Pain Scale – BPS) i Critical-Care Pain Observation Tool (CPOT) su skale koje su pokazale najveću validnost i pouzdanost u proceni bola kod odraslih kritično obolelih koji nisu u mogućnosti da sami daju anamnestičke podatke, čija je motorna funkcija intaktna, a ponašanje se može pratiti¹⁴. Preporuka je da se intravenski opiodi primenjuju kao lek prvog izbora u lečenju nociceptivnog bola kod kritično obolelih¹⁴. Dodatak neopiodnih analgetika treba razmotriti u cilju smanjenja doze opioda, a samim tim i njihovih neželjenih efekata. Kada postoji neuropatska komponenta bola, savetuje se dodavanje gabapentina ili karbamazepina enteralnim putem¹⁴.

Delirijum

Stiče se utisak da je veliki napredak intenzivne medicine doneo pomak u borbi sa srčanom, respiratornom i bubrežnom disfunkcijom, kao glavnim uzrocima morbiditeta u JIL, ali da je u toj borbi moždana disfunkcija ostala pomalo zapostavljena.

Delirijum, kao specifičan oblik moždane disfunkcije kod kritično obolelih, povezan je sa mnogim nepovoljnim ishodima, poput samo-ekstubacije, samopovređivanja i povređivanja, produžene mehaničke ventilacije i veće dužine hospitalizacije, ali i sa dugoročnim posledicama, kao što je povećani mortalitet nakon otpusta iz bolnice i trajni kognitivni deficit¹⁵.

Delirijum je sindrom koji karakteriše akutna moždana disfunkcija praćena promenom ili fluktuacijom bazalnog mentalnog statusa, gubitkom pažnje uz dezorganizovano mišljenje ili izmenjen nivo svesti¹⁴. Procenjuje se da je učestalost delirijuma u JIL čak do 80%¹⁶.

Identifikovani su brojni faktori rizika za razvoj delirijuma, među kojima su: starije životno doba, postojeći kognitivni deficit, alkoholizam, hipertenzija, veća težina kritične bolesti. Dva faktora rizika koji se javljaju kod većine kritično obolelih su kontinuirana sedacija i narušen san¹⁶. Brojne studije su prikazale postojanje veze između pojave delirijuma i sedacije benzodijazepinima u JIL¹⁷. Čini se da primena sedativa koji ne deluju preko GABA receptora, poput opioda ili deksmedetomidina, smanjuje rizik u odnosu na onaj koji se pripisuje benzodijazepinima¹⁶.

Postoje dve osnovne forme delirijuma: hipoaktivni i hiperaktivni. Hipoaktivni delirijum se karakteriše gubitkom pažnje, dezorganizovanim mišljenjem i sniženim nivoom svesti bez agitacije. Hiperaktivni delirijum karakterisan agitacijom se javlja kod manje od 2% obolelih i to je verovatno razlog nedovoljnog prepoznavanja ovog sindroma u JIL¹⁸. Mnogi bolesnici intermitentno prelaze iz jednog oblika delirijuma u drugi, što predstavlja mešani oblik.

Zbog ozbiljnih posledica koje delirijum može da ima na ishod lečenja, savetuje se rutinski svakodnevni monitoring u cilju rane detekcije¹⁴. Jedan od preporučenih pouzdanih instrumenata za dijagnostikovanje delirijuma kod pacijenata u JIL je The Confusion Assessment Method for the ICU (CAM-ICU).

Za lečenje delirijuma se preporučuju tipični i atipični antipsihotici (haloperidol, risperidon, olanzapin), ali nije pokazano da oni skraćuju trajanje delirijuma u JIL¹⁴. Benzodijazepini se ne preporučuju u ovoj indikaciji. Ukoliko je delirantnom bolesniku potrebna kontinuirana sedacija tokom mehaničke ventilacije, savetuje se primena deksmedetomidina u cilju skraćivanja delirijuma¹⁴.

Monitoring sedacije

Medikamentno indukovana koma je dugo smatrana „humanim” terapijskim ciljem u JIL. Brojne studije su pokazale da je ovakva strategija udružena sa nizom nepoželjnih ishoda, poput otežanog odvikavanja od mehaničke ventilacije, pneumonije, mišićne atrofije i slabosti, tromboembolijskih komplikacija usled imobilizacije, pojave dekubitalnih rana i delirijuma^{19,20}. Iako su očigledne prednosti primene minimalne sedacije kod kritično obolelih, u literaturi ne postoji konsenzus koji bi definisao „plitku” i „duboku” sedaciju. Takođe je nejasno da li je bolje titrovati sedaciju do nivoa u kome je bolesnik budan, kooperativan i miran ili omogućiti dublju sedaciju uz dnevne prekide¹⁴. Pokazano je da oba pristupa smanjuju incidencu duboke sedacije i rizike udružene sa njom²¹.

Kako savremene smernice daju prednost plitkoj sedaciji kod odraslih kritično obolelih, nameće se potreba za pouzdanim instrumentom za procenu dubine i kvaliteta sedacije. Ričmondova skala (The Richmond Agitation-Sedation Scale, RASS) i Rikerova skala (Riker Sedation-Agitation Scale, SAS) pokazale su se kao najvalidnije subjektivne skale, jednostavne za svakodnevnu upotrebu¹⁴ (Tabela 1). Preporuka je da objektivni pokazatelji moždane funkcije (auditivni evocirani potencijali, bispektralni indeks, entropija, SE i druge) ne treba da se koriste kao primarni metod za procenu dubine sedacije kod pacijenata koji nisu u komi niti primaju mišićne relaksante, jer su oni neadekvatna zamena za subjektivnu procenu¹⁴.

Odabir sedativa

Iako postoji veliki broj randomizovanih studija koje su poredile različite sedative, ne može se izneti zaključak da je bilo koji lek superioran u odnosu na sve ostale²². Značajne razlike u zastupljenosti određenih sedativa u različitim zemljama ukazuju da je izbor leka pre rezultat tradicije u propisivanju i familijarnosti nego jasnih naučnih dokaza.

Odabir sedativa zavisi od indikacije za sedaciju kod konkretnog pacijenta. Neophodno je dobro poznavanje farmakodinamskih i farmakokinetičkih svojstva sedativnih agenasa, kao što su kontekst-senzitivno poluvreme, način metabolisanja i postojanje aktivnih metabolita i neželjenih efekata. Izbor treba da bude rukovođen i kliničkim

Tabela 1: Ričmondova skala agitacije i sedacije

Ričmondova skala agitacije i sedacije (RASS)		
+4	Borben	Nasilan, opasan po osoblje
+3	Veoma agitiran	Povlači ili uklanja drenove i katetere; agresivan
+2	Agitiran	Česti nesvrshodni pokreti; „bori” se sa ventilatorom
+1	Nemiran	Anksiozan, neposlušan, ali bez agresivnih pokreta
0	Budan i miran	
-1	Pospan	Lako se budi na poziv (otvara oči i održava kontakt > 10 s)
-2	Plitka sedacija	Brzo se budi na poziv (otvara oči i kontakt < 10 s)
-3	Umerena sedacija	Pomera se i otvara oči na poziv (bez kontakta očima)
-4	Duboka sedacija	Bez odgovora na poziv, ali se pomera na stimulaciju
-5	Najdublje sediran	Bez odgovora na poziv i fizičku stimulaciju

stanjem bolesnika, njegovim komorbiditetom i hroničnom terapijom, kao i postojanjem organ-
skih disfunkcija.

Vodič za analgeziju i sedaciju kod kritično obo-
lelih iz 2002. godine preporučivao je primenu mi-
dazolama samo za kratkoročnu sedaciju, lorazepa-
ma za dugotrajnu sedaciju, a propofola za pacijente
kod kojih se planira intermitentno buđenje²³. Nova
verzija vodiča daje prednost ne-benzodijazepin-
skim sedativima¹⁴.

Benzodijazepini

Benzodijazepini su lekovi koji imaju najveću
tradiciju u sedaciji kritično obolelih. Ova klasa le-
kova, dejstvom preko GABA_A receptora, ispoljava
anksiolitička, amnezička, sedativna, hipnotička
svojstva, oni imaju antikonvulzivno dejstvo, ali
nemaju analgetsku aktivnost²⁴. Mogu da uzroku-
ju respiratornu depresiju i sistemsku hipotenziju,
posebno kada se primenjuju sa drugim kardiopul-
monalnim depresorima, poput opioida. Ovi efekti
su posebno naglašeni kod starijih osoba, kao i kod
kritično obolelih sa razvijenom respiratornom in-
suficijencijom i cirkulatornom nestabilnošću.

Svi benzodijazepini se metabolišu putem jetre,
a aktivni metaboliti midazolama i diazepam se
akumuliraju nakon prolongirane primene, poseb-
no kod pacijenata sa bubrežnom disfunkcijom.

Zbog veoma dugačkog kontekst-senzitivnog
poluvremena, diazepam nije pogodan za kontinu-
iranu sedaciju. Sedacija benzodijazepinima može
biti karakterisana usporenim buđenjem po pre-
kidu infuzije leka, što je posebno naglašeno kod
starijih osoba, bolesnika sa insuficijencijom jetre
i bubrega. Nakon prolongirane upotrebe, opisane

su pojava tolerancije i apstinencijalna kriza po na-
glom prekidu primene.

Primena benzodijazepina u JIL je prepoznata
kao nezavisan faktor rizika za razvoj delirijuma¹⁷.

Propofol

Propofol je intravenski agens koji se vezuje za
različite receptore u centralnom nervnom sistemu
(GABA_A, glicinske, nikotinske i M₁ muskarinske),
na taj način učestvujući u prekidu neurotransmi-
sije²⁵. Ispoljava sedativna, hipnotička, anksio-
lička, amnezička, antiemetička i antikonvulzivna
svojstva. Ne poseduje analgetsko delovanje. Zbog
visoke lipofilnosti i brzog prelaska hematoencefal-
ne barijere, odlikuje se brzim nastankom sedacije.
Brza redistribucija, uz veliki hepatični i ekstrahe-
patični klirens, odgovorna je za brzi prestanak de-
lovanja nakon kraće primene. Ovo svojstvo propo-
fol čini pogodnim kada su potrebna česta buđenja
u cilju neurološke procene, a omogućava i sprovo-
đenje protokola sa dnevnim prekidima sedacije²⁶.

Propofol izaziva dozno-zavisnu respiratornu
depresiju i hipotenziju, posebno kada se koristi sa
drugim sedativima. Kako je lek rastvoren u 10%
lipidnoj emulziji, koja sadrži sojino ulje i lecitin ja-
jeta, dugotrajna infuzija propofola može da uzro-
kuje značajno lipidno opterećenje i hipertriglicer-
idemiju. Opisan je i nastanak akutnog pankreatiti-
sa²⁷. Jedan od najtežih neželjenih efekata je razvoj
propofolskog infuzionog sindroma (PRIS), koji se
odlikuje progresivnom metaboličkom acidozom,
hipertrigliceridemijom, hipotenzijom i malignim
aritmijama. Klinička slika se komplikuje razvo-
jem rabdomiolize, akutne bubrežne insuficijencije
i insuficijencije jetre. Učestalost sindroma je mala

(oko 1%), ali je smrtnost velika (preko 30%). PRIS je obično udružen sa prolongiranom infuzijom (> 48 h) velike doze propofola (> 70 µg/kg/min). Lečenje je uglavnom simptomatsko²⁸.

Opiodi

Opiodi za intravensku primenu su među najčešće korišćenim agensima za analgeziju i sedaciju u JIL. Deluju putem stimulacije μ opioidnih receptora (μ_1 i μ_2), izazivajući snažnu analgeziju i sedaciju. Svi lekovi ove klase uzrokuju dozno-zavisnu respiratornu depresiju i druge neželjene efekte, poput mišićne rigidnosti, hipotenzije, smanjenja motiliteta digestivnog trakta, mučnine i svraba. Postoje značajne razlike između pojedinih opioda po pitanju liposolubilnosti, volumena distribucije i metabolizma, a koje imaju veliki uticaj na njihove kliničke efekte (Tabela 2).

Morfin deluje kao potentan analgetik, ali kada se planira njegova primena za sedaciju, treba uzeti u obzir da on ima nekoliko aktivnih metabolita, od kojih je morfin 6-glukuronid potentniji od samog morfina, akumulira se kod bolesnika sa bubrežnom insuficijencijom, uzrokujući prolongiranu

sedaciju i respiratornu depresiju²⁹. Fentanil se odlikuje brzim nastankom dejstva, zbog svoje izrazite lipofilnosti, ali i usporenom eliminacijom, zbog velikog volumena distribucije. Zbog kraćeg kontekst-senzitivnog poluvremena, sufentanil je pogodniji agens za kontinuiranu sedaciju. Remifentanil, čiji je metabolizan nezavisan od funkcije jetre i bubrega i ima najkraće kontekst-senzitivno poluvreme, ima potencijalnu prednost kada je u pitanju brza oporavka nakon prekida kontinuirane infuzije. Ipak, on još uvek ne uživa veliku popularnost u evropskim jedinicama intenzivnog lečenja, moguće i zbog veće učestalosti bola po prekidu infuzije u odnosu na infuziju fentanila³⁰.

Deksmedetomidin

Deksmedetomidin je selektivni α_2 -receptorski agonista koji ispoljava sedativna, analgetska i simpatikolitička svojstva³¹. To je potentniji, selektivniji i specifičniji α_2 -agonista od klonidina, i poseduje zanemarljivo dejstvo na α_1 receptorima. Sedativno dejstvo deksmedetomidina je posredovano inhibicijom neuronske transmisije u *locus coeruleus* moždanog stabla, koji je značajan centar za održavanje i modulaciju budnosti i pažnje. Agonizmom

Tabela 2: Sedativni agensi za primenu u JIL

Lek	Put eliminacije	Nastanak / trajanje dejstva	Doziranje	Napomena
Midazolam	CytP450, aktivni metaboliti se izlučuju bubregom	5–10 min/1–4 h	PD: 2–5mg i.v. DO: 1–20 mg/h	Aktivni metaboliti se akumuliraju u HBI
Propofol	Konjugacija	30–50 s / oko 3–10 min (dozno-zavisno)	DO: 5–150 mcg/kg/min	↓AP, lipemija, PRIS
Deksmedetomidin	CytP450	Momentalno / oko 6 min	PD: 0,5–1 cg/kg/h tokom 10 min DO: 0,2–0,7 mcg/kg/h	↓AP, ↓SF
Morfin	Konjugacija	2–10 min / 2–4 h	PD: 2–4 mg i.v. DO: 2–30 mg/h	↓AP, resp. depresija, akumulacija u HBI
Fentanyl	CytP450 3A4	1–2 min / 2–4 h	PD: 25–50 mcg i.v. DO: 0,7–10 mcg/kg/h	Produženo dejstvo kod insuf. jetre
Remifentanil	Tkivne esterase	1–3 min / 10–20 min	PD: 1 mcg/kg tokom 1 min DO: 0,6–15 mcg/kg/h	↓AP, ↓SF, ↑IKP
Sufentanil	Hepatična	1–3 min / dozno-zavisno trajanje	PD: 1–2 mcg/kg tokom 3–5 min DO: 8–50 mcg pp	↓SF, ↓AP, ↑IKP

PD – početna doza; DO – doza održavanja; HBI – hronična bubrežna insuficijencija; KP – krvni pritisak; SF – srčana frekvencija; IKP – intrakranijalni pritisak; PRIS – propofolski infuzioni sindrom

na α_2 receptorima uzrokuje smanjeno oslobađanje noradrenalina u perifernim nervima i mozgu.

Deksmedetomidin proizvodi jedinstveni obrazac sedacije, koji se značajno razlikuje od svih drugih sedativnih agenasa. Pacijenti sedirani ovim lekom lako uspostavljaju kontakt, odgovaraju na verbalnu stimulaciju, komuniciraju i sarađuju sa osobljem u JIL, i nakon uspostavljanja kontakta, ostvaruju dobar rezultat na testovima pažnje³². Preporučena dubina sedacije je u opsegu od 0 do -3 na RASS skali (blaga do umerena sedacija). Eksperimentalnim i kliničkim studijama je pokazano da sedacija deksmedetomidinom podseća na prirodan non-REM san³³.

Analgetsko delovanje deksmedetomidina se ostvaruje uglavnom preko spinalnih α_2 receptora. Ono nije snažno kao opioidno, ali može da bude od značaja tokom izvođenja proceduralne sedacije³⁴.

Najznačajniji neželjeni efekti deksmedetomidina su hipotenzija i bradikardija. Pri nižim koncentracijama leka, dominiraju ovi centralni simpatikolitički efekti, dok pri višim koncentracijama može da se javi periferna vazokonstrikcija, kao i povećanje vaskularnog tonusa, uz porast krvnog pritiska i produbljivanje bradikardije.

Kliničke studije su prikazale da deksmedetomidin ne prouzrokuje klinički merljive respiratorne depresivne efekte. Pokazano je da u populaciji hirurških bolesnika infuzija deksmedetomidina ne dovodi do smanjenja respiratorne frekvence, saturacije merene pulsnom oksimetrijom, arterijskog pH i porasta parcijalnog pritiska CO_2 u arterijskoj krvi i da se efekti na ove parametre ne razlikuju u odnosu na placebo³⁵. Iz tog razloga, deksmedetomidin je jedini sedativni agens odobren za primenu u obliku kontinuirane infuzije kod neintubiranih bolesnika u JIL, pa primena leka može da se nastavi i nakon ekstubacije.

Novija randomizovana studija je pokazala da noćna primena deksmedetomidina u kontinuiranoj infuziji značajno smanjuje incidencu delirijuma u JIL³⁶. To je prva studija koja je dokazala efikasnost jedne farmakološke intervencije u prevenciji delirijuma.

Uobičajeni dozni raspon je 0,2–0,7 mcg/kg/h, ali je pokazana bezbednost i većih doza (1,0–1,5 mcg/kg/h), uz pažljivo titrovanje do postizanja željenog efekta. Nastanak sedacije se obično javlja nakon 15 minuta od započinjanja infuzije, a maksimalni efekat može da se očekuje unutar jednog sata¹⁴.

Inhalacioni anestetici

Neželjeni efekti nekih sedativnih agenasa, posebno u toku veoma duge primene, otvorili su prostor za uvođenje inhalacionih anestetika u JIL. Ova klasa lekova poseduje snažno dozno-zavisno hipnotičko, bronhodilatatorno i antikonvulzivno delovanje, pa su potencijalne indikacije težak astmatični i epileptični status, kao i sedacija u kompleksnim situacijama kod bolesnika koji imaju potrebu za velikim dozama sedativa, poput onih sa opekotinama, hroničnim bolom, multiplim operacijama i anamnezom zloupotrebe psihoaktivnih supstanci³⁷.

Ograničenja za širu primenu inhalacione sedacije u JIL su tehnički zahtevi za minijaturnim vaporima koji omogućavaju isporuku anestetika, potreba za sistemima za odvođenje gasa, kako bi se eliminisalo zagađenje prostora u JIL, i visoka cena samih anestetika.

Strategije koje obezbeđuju bolje kliničke ishode u toku primene sedacije u JIL

Sve veći broj dokaza o nepovoljnim efektima dugoročne sedacije u JIL doprineo je razvoju strategija sa ciljem da se umanje neželjeni efekti lekova, skрати trajanje mehaničke ventilacije i učestalost traheotomija, smanji dužina boravka u JIL i dužina hospitalizacije, redukuju troškovi, ali i da se izbegnu dugoročne psihološke i kognitivne posledice.

Savremene smernice preporučuju da se kod mehanički ventiliranih bolesnika prednost da analgesedaciji u odnosu na protokole sedacije bazirane na hipnozi¹⁴. Ovakva preporuka proistekla je iz činjenice da su bol i diskomfor vodeći uzroci agitacije koja otežava adekvatnu sinhronizaciju u toku mehaničke ventilacije. Korist od ovakvog pristupa bi trebalo da bude dobro procenjena, zbog potencijalne respiratorne depresije izazvane opioidima, smanjenja gastrointestinalnog motiliteta i teškoća sa obezbeđivanjem enteralne ishrane.

Promocija sna kod kritično obolelih je takođe podržana od strane poslednjeg vodiča¹⁴. Deficit sna ima pogubno dejstvo, a narušen san je veoma čest kod kritično obolelih. Zato se ohrabruje čitav niz nefarmakoloških mera, poput kontrole ambijentalnih uslova, svetlosti i buke, kao i usmeravanje aktivnosti pacijenta u skladu sa cirkadijalnim ritmom. Studija Mistraletija i saradnika je pokazala

da primena melatonina putem nazogastrične sonde kod kritično obolelih, promocijom noćnog sna, značajno smanjuje dozu intravenskih i enteralnih sedativa i obezbeđuje veći broj dana na CPAP-u i spontanom disanju³⁸.

Pokazano je da dnevni prekidi sedacije, uz istovremene probe spontanog disanja, doprinose kraćem trajanju mehaničke ventilacije i kome, kraćoj hospitalizaciji i boravku u JIL, boljem jednogodišnjem preživljavanju i manjoj učestalosti dugoročnih kognitivnih deficita. Ovakav pristup, istovremeno, ne uzrokuje češće epizode samoekestubacije niti učestalije dovodi do posttraumatskog stres sindroma³⁹.

Zaključak

Većina kritično obolelih pacijenata tokom lečenja u JIL dobija sedative i analgetike u cilju kontrole bola, anksioznosti i boljeg tolerisanja specifičnog okruženja. Dugotrajna primena sedativa nije bez posledica i može biti povezana sa nastankom delirijuma, mišićne slabosti i atrofije, težeg odvikavanja od mehaničke ventilacije, kao i dugoročnim sekvelama u vidu posttraumatskog stres sindroma i trajnih kognitivnih deficita. Kako bi sedacija ostvarila svoj cilj uz izbegavanje ovih neželjenih efekata, neophodna je procena predisponirajućih faktora za njihov nastanak, učestali monitoring, pažljiv izbor lekova i primena strategija za postizanje ciljane dubine sedacije.

Literatura

1. Van de Leur JP, van der Schans CP, Loef BG, Deelman BG, Geertzen JHB, Zwaveling JH. Discomfort and factual recollection in intensive care unit patients. *Crit Care* 2004; 8:R467–73.
2. Schelling G, Kilger E, Roozendaal B, et al. Stress doses of hydrocortisone, traumatic memories, and symptoms of posttraumatic stress disorder in patients after cardiac surgery. A randomized study. *Biological Psychiatry* 2004; 55:627–33.
3. Herridge MS, Tansey CM, Matte A, et al. Canadian Critical Care Trials Group: functional disability 5 years after acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2011; 364(14):1293–304.
4. Kowalczyk M, Nestorowicz A, Fijalkowska A, Kwiatkowska M. Emotional sequelae among survivors of critical illness: a long term retrospective study. *Eur J Anaesthesiol* 2013; 30(3):111–8.
5. Jackson JC, Ely EW. Cognitive impairment after critical illness: etiologies, risk factors, and future directions. *Semin Respir Crit Care Med* 2013; 34(2):216–22.
6. Harvey MA. The truth about consequences-post-intensive care syndrome in intensive care unit survivors and their families. *Crit Care Med* 2012; 40(8):2506–7.
7. Vasilevskis EE, Ely EW, Speroff T, et al. Reducing iatrogenic risks: ICU-acquired delirium and weakness-Crossing the quality chasm. *Chest* 2010; 138:1224–33.
8. Reade MC, Finfer S. Sedation and delirium in the intensive care unit. *N Engl J Med* 2014; 370:444–54.
9. Erstad BL, Puntillo K, Gilbert HC, et al. Pain management principles in the critically ill. *Chest* 2009; 135:1075–86.
10. Chanques G, Sebbane M, Barbotte E, et al. A prospective study of pain at rest: Incidence and characteristics of an unrecognized symptom in surgical and trauma versus medical intensive care unit patients. *Anesthesiology* 2007; 107:858–60.
11. Hedderich R, Ness TJ. Analgesia for trauma and burns. *Crit Care Clin* 1999; 15:167–84.
12. Puntillo KA, Miaskowski C, Summer G. Pain. In: *Pathophysiological phenomena in nursing: human responses to illness*. Third Edition. Carrieri-Kohlman V, Lindsey AM, West CM (Eds). St. Louis, MO: Saunders. 2003; pp235–55.
13. Payen JF, Chanques G, Mantz J, et al. Current practices in sedation and analgesia for mechanically ventilated critically ill patients. A prospective multicenter patient-based study. *Anesthesiology* 2007; 106:678–95.
14. Barr J, Fraser G, Puntillo K, et al. Clinical practice guidelines for the management of pain, agitation and delirium in adult patients in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2013; 41:263–306.
15. Ely EW, Shintani A, Truman B, et al. Delirium as a predictor of mortality in mechanically ventilated patients in the intensive care unit. *JAMA* 2004; 291:1753–62.
16. Girard TD, Pandharipande PP, Ely EW. Delirium in the intensive care unit. *Crit Care* 2008; 12(Suppl 3):S3.
17. Marcantonio ER, Juarez G, Goldman L, et al. The relationship of postoperative delirium with psychoactive medications. *JAMA* 1994; 272:1518–22.
18. Peterson JF, Pun BT, Dittus RS, et al. Delirium and its motoric subtypes: a study of 614 critically ill patients. *J Am Geriatr Soc* 2006; 54:479–84.
19. Samuelson KA, Lundberg D, Fridlund B. Light vs. heavy sedation during mechanical ventilation after esophagectomy – A pilot experimental study focusing on memory. *Acta Anaesthesiol Scand* 2008; 52:1116–23.
20. Schweikert WD, Pohlman MC, Pohlman AC, et al. Early physical and occupational therapy in mechanically ventilated, critically ill patients. A randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 373:1874–82.
21. Fraser GL, Riker RR. Comfort without coma: Changing sedation practices. *Crit Care Med* 2007; 35:635–7.
22. Roberts DJ, Haroon B, Hall RI. Sedation for critically ill or injured adults in the intensive care unit: a shifting paradigm. *Drugs* 2012; 72:1881–916.
23. Young CC, Prielipp RC. Benzodiazepines in the intensive care unit. *Crit Care Clin* 2001; 17:843–62.
24. Barr J. Propofol: A new drug for sedation in the intensive care unit. *Int Anesthesiol Clin* 1995; 33:131–54.
25. Tanios MA, de Wit M, Epstein SK, et al. Perceived barriers to the use of sedation protocols and daily sedation interruption. A multidisciplinary survey. *J Crit Care* 2009; 24:66–73.

27. Riker RR, Fraser GL. Adverse events associated with sedatives, analgesics, and other drugs that provide patient comfort in the intensive care unit. *Pharmacotherapy* 2005; 25(5 Pt 2):8S–18S.
28. Kam PC, Cardone D. Propofol infusion syndrome. *Anaesthesia* 2007; 62:690–701.
29. Barr J, Donner A. Optimal intravenous dosing strategies for sedatives and analgesics in the intensive care unit. *Crit Care Clin* 1995; 11:827–47.
30. Muellejans B, Lopez A, Cross MH, et al. Remifentanyl vs fentanyl for analgesia based sedation to provide patient comfort in the intensive care unit: a randomized, double-blind controlled trial. *Crit Care* 2004; 8:R1–11.
31. Bhana N, Goa KL, McClellan KJ. Dexmedetomidine. *Drugs* 2000; 59:263–68.
32. Jakob SM, Ruokonen E, Grounds RM, et al. Dexmedetomidine vs midazolam or propofol for sedation during prolonged mechanical ventilation: two randomized controlled trials. *JAMA* 2012; 307(11):1151–60.
33. Oto J, Yamamoto K, Koike S, et al. Sleep quality of mechanically ventilated patients sedated with dexmedetomidine. *Intensive Care Med* 2012; 34(12):1982–9.
34. Candiotti KA, Bergese SD, Bokesch PM, et al. Monitored anesthesia care with dexmedetomidine: a prospective, randomized, double-blind, multicenter trial. *Anesth Analg* 2010; 110(1):47–56.
35. Venn RM, Hell J and Grounds RM. Respiratory effects of dexmedetomidine in the surgical patient requiring intensive care. *Crit Care* 2000; 4(5):302–8.
36. Skrobik Y, Duprey MS, Hill NS, Devlin JW. Low-dose nocturnal dexmedetomidine prevents ICU delirium: a randomized, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2018; 197[E Pub ahead of Print] DOI: 10.1164/rccm.201710-1995OC.
37. Jerath A, Parotto M, Wasowicz M, Ferguson N. Volatile anesthetics. Is a new player emerging in critical care sedation? *Am J Resp Crit Care Med* 2016; 193(11):1202–12.
38. Mistraletti G, Umbrello M, Sabbatini G, et al. Melatonin reduces the need for sedation in ICU patients: a randomized controlled trial. *Minerva Anesthesiol* 2015; 81(12):1298–310.
39. Girard TD, Kress JP, Fuchs BD, et al. Efficacy and safety of a paired sedation and ventilator weaning protocol for mechanically ventilated patients in intensive care (Awakening and Breathing Controlled trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 371(9607):126–34.