

УДК: 616.89-008.441.13-08-039.35-085.214.24-036.8

*Белка К.Ю., Глумчер Ф.С., Кучин Ю.Л.,
Мухоморов А.Є., Перебийніс М.В.*

ВПЛИВ МЕТОДУ СЕДАЦІЇ НА ЧАСТОТУ ПОСТТРАВМАТИЧНИХ СТРЕСОВИХ РОЗЛАДІВ У ПАЦІЄНТІВ, ЩО ПРОХОДИЛИ ЛІКУВАННЯ У ВІДДІЛЕННІ ІНТЕНСИВНОЇ ТЕРАПІЇ

Національний медичний університет імені О.О.Богомольця, Київ

Пацієнти зі станом відміни алкоголю, що проходять лікування у ВІТ, мають підвищені шанси розвитку посттравматичних стресових розладів. **Метою** даного дослідження було визначити частоту посттравматичних стресових розладів у пацієнтів із СВА, що проходили лікування у ВІТ, а також дослідити динаміку маркера стреса – кортизолу плазми крові, протягом курсу лікування, в залежності від обраного методу седації. У проспективне контрольоване дослідження включили 200 пацієнтів зі СВА, та розподілили порівну у групи – дексмететомідину (гр. 1.1), пропофолу (гр. 1.2), дексмететомідину та пропофолу (гр.1.3) та контрольну (гр. 1.4). Інцидентність посттравматичних стресових розладів через 1 місяць після виписки була наступною: у групах 1.1-1.3 в середньому 1-3 (3-7%) пацієнта мали посттравматичні стресові розлади, у групі 1.4 – 15 (35%) пацієнтів ($p=0,003$). Інцидентність посттравматичних стресових розладів через 6 місяців після виписки була низькою у групах 1.1-1.3 – 1-2 (4-7%) пацієнта, у групі 1.4 – 12 (39%) пацієнтів мали посттравматичні стресові розлади ($p=0,006$). Через 48 годин після включення у дослідження рівень кортизолу змінився у більшості пацієнтів: достовірно зменшився у групах 1.1-1.3 та збільшився у групі 1.4 ($p<0,001$). Через 72 години після включення у дослідження рівень кортизолу також достовірно зменшився у пацієнтів груп 1.1-1.3 та залишався високим в контрольній групі 1.4 ($p<0,001$). **За результатами** даного дослідження застосування дексмететомідину, пропофолу та їх комбінації для седації пацієнтів із станом відміни алкоголю знижує рівень стресових гормонів та інцидентність посттравматичних стресових розладів.

Ключові слова: *седація, посттравматичні стресові розлади, відділення інтенсивної терапії, кортизол, стан відміни алкоголю.*

Щороку тисячі пацієнтів проходять лікування у відділеннях інтенсивної терапії. Протягом лікування вони стикаються з багатьма стресовими факторами, обумовленими як самим критичним станом, так і лікувальними заходами – болісними процедурами, медикаментозним навантаженням, респіраторною підтримкою, відсутністю комунікації, порушенням сну та ін. Нерідко це призводить до розвитку делірію в гострому періоді хвороби та посттравматичним стресовим розладам (ПТСР) у віддаленому періоді після виписки з лікарні.

За даними авторів частота тривожних розладів після виписки з ВІТ варіює від 12 до 43% [1, 2], депресивних розладів від 10 до 30% [3], посттравматичних стресових розладів – від 5 до 64% [4]. Дослідження ПТСР є невеликими та включають окремі популяції хірургічних або нехірургічних пацієнтів ВІТ [4, 5, 6]. Відомими факторами ризику ПТСР у пацієнтів ВІТ є психічні розлади, застосування бензодіазепінів, глибока седація, проведення респіраторної підтримки [7]. З іншого боку, застосування контрольованої цільової седації, з попереднім лікуванням болу та делірію, знижує інцидентність ПТСР [8].

Враховуючі відомі фактори ризику [7], пацієнти зі станом відміни алкоголю, що проходять лікування у ВІТ, мають підвищені шанси розвитку ПТСР, але дані про інцидентність таких розладів у цих пацієнтів відсутні.

МЕТОЮ даного дослідження було визначити частоту посттравматичних стресових розладів у пацієнтів із станом відміни алкоголю (СВА), що проходили лікування у ВІТ, а також дослідити динаміку маркеру стреса – кортизолу плазми протягом курсу лікування, в залежності від обраного методу седації.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Проспективне контрольоване дослідження, проведене на клінічній базі кафедри анестезіології та інтенсивної терапії НМУ імені О.О.Богомольця – ТОВ «Борис» за період з січня 2013 по червень 2015. У дослідження включали дорослих пацієнтів із станом відміни алкоголю, що були госпіталізовані у відділення інтенсивної терапії та мали покази до медикаментозної седації для контролю симптомів стану відміни. Діагноз стану відміни алкоголю встановлювали на основі критеріїв Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM)-IV [9].

Критеріями виключення з дослідження були: вік молодше 18 років та старше 70 років; неможливість отримати інформовану згоду пацієнта або його законного представника; стан відміни інших психоактивних речовин або відомості про їх вживання; загальна анестезія протягом останніх 24 год або необхідність її проведення; вагітність або лактація; важка супутня патологія (черепно-мозкова травма; гостре порушення мозкового кровообігу; хронічна серцева недостатність (New York Heart Association Functional Classification, NYHA, клас III-IV), дихальна недостатність, ниркова недостатність зі зниженням кліренсу креатиніну менше 30мл/хв/1,73м², печінкова недостатність

класу С за Чайлд-Пью), епілепсія, психічні захворювання, наркоманія; індивідуальна чутливість до препаратів для седації.

Після первинної оцінки, пацієнтів розподіляли у 4 групи – група дексметомідіну (гр. 1.1), група пропофолу (гр.), група дексметомідіну та пропофолу (гр.1.3) та контрольна група (гр. 1.4). Цільовим рівнем седації в усіх групах вважали рівень седації за RASS від -2 до 0. Пацієнтам гр. 1.1 розпочинали внутрішньовенну інфузію розчину дексметомідіну у дозі 0,2-1,7 мкг/кг/год та титрували до досягнення цільового рівня седації. Пацієнтам гр. 1.2 проводили внутрішньовенну інфузію розчину пропофолу у дозі 0,5-5,0 мг/кг/год та титрували для досягнення цільового рівня седації. Пацієнтам гр. 1.3 розпочинали одночасну інфузію дексметомідіну та пропофолу у дозах 0,2-1,7 мкг/кг/год та 0,5-5,0 мг/кг/год відповідно. Бензодіазепіни призначали пацієнтам всіх груп за симптом-залежним протоколом: внутрішньовенний болюс діазепаму 10мг кожні 30 хвилин при CIWA-Ar e” 15 балів. Антипсихотики (галоперидол 5мг внутрішньовенно) призначали пацієнтам всіх груп за потребою при важкому збудженні та галюцинаціях у пацієнтів з нормальним QTs-часом.

Кортизол плазми визначали у всіх пацієнтів на момент включення у дослідження (T0), через 48 годин (T48) та через 72 години (T72) після включення у дослідження.

Для дослідження частоти ПТСР використовували Переглянуту шкалу впливу події (Impact of Event Scale-Revised, IES-R) [10]. Через 1 та 6 місяців після виписки зі стаціонару, всім пацієнтам, включеним у дослідження, пропонували заповнити опитувальник IES-R під час амбулаторного візиту до психіатра-нарколога. У разі позитивного результату при оцінці за шкалою IES-R, проводили додаткові тести та встановлювали діагноз ПТСР на основі критеріїв (DSM)-IV.

Статистичний аналіз проводили програмами Statistica 8.0 та R. Для оцінки достовірності використовували тест Мана-Уїтні, Крушкала-Уоліса та подвійний критерій Фішера. Вірогідність помилки (p) вважали незначимою при $p < 0.05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА

ОБГОВОРЕННЯ

У дослідження було включено 200 пацієнтів (по 50 пацієнтів в групах 1.1, 1.2, 1.3, 1.4). Пацієнти в групах статистично не відрізнялись за віком, статтю, супутньою патологією, важкістю стану відміни алкоголю.

За результатами дослідження рівня кортизолу плазми пацієнти груп 1.1-1.4 не мали достовірних відмінностей на момент включення у дослідження. Рівень кортизолу плазми у пацієнтів групи 1.1 складав 633 [462-737] нмоль/л, групи 1.2 – 586 [435-785] нмоль/л, групи 1.3 – 721 [575-789] нмоль/л та групи 1.4 – 474 [400-720] нмоль/л. Через 48 годин після включення у дослідження рівень кортизолу змінився у більшості пацієнтів – достовірно зменшився у групах

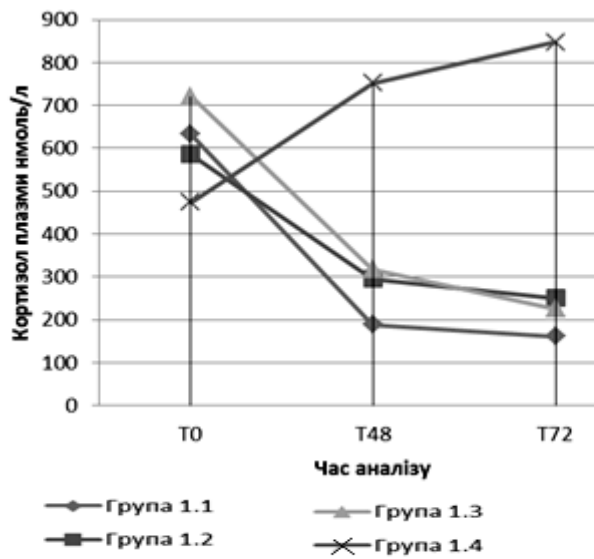
1.1-1.3 та збільшився у групі 1.4. Так, пацієнти групи 1.1 мали рівень кортизолу плазми 188 [103-261] нмоль/л, групи 1.2 – 295 [189-457] нмоль/л, групи 1.3 – 317 [215-408] нмоль/л, пацієнти групи 1.4 мали значимо вищий рівень кортизолу плазми – 752 [680-879] нмоль/л ($p=0,001$). Через 72 години після включення у дослідження рівень кортизолу достовірно зменшився у пацієнтів груп 1.1-1.3 та залишався високим в контрольній групі 1.4. Пацієнти групи 1.1 мали рівень кортизолу плазми 161 [107-176] нмоль/л, групи 1.2 – 250 [165-323] нмоль/л, групи 1.3 – 226 [148-272] нмоль/л. Пацієнти контрольної групи 1.4 мали достовірно вищий рівень кортизолу плазми через 72 години після включення у дослідження – 847 [705-907] нмоль/л ($p=0,001$). Демографічні дані та результати дослідження рівня кортизолу плазми крові у групах наведені у таблиці 1, динаміка кортизолу плазми крові у досліджуваних групах відображена на графіку 1.

Близько 84% пацієнтів через 1 місяць після виписки та 56% через 6 місяців, заповнили анкету під час планового візиту до психіатра-нарколога в поліклініці.

Таблиця 1. Демографічні дані та результати дослідження рівня кортизолу плазми у групах 1.1-1.4.

Показник / група	Група 1.1	Група 1.2	Група 1.3	Група 1.4	p (тест Крушкала-Уоліса)
Стать, чол., n (%)	45/54 (90)	45/50 (90)	46/50 (92)	46/56 (92)	p=1.0
Вік	45 [42-47]	46 [43-50]	43 [41-46]	44 [42-47]	p=0.38
Кортизол плазми T0, нмоль/л	633 [462-737]	586 [435-785]	721 [575-789]	474 [400-720]	p=0,15
Кортизол плазми T48, нмоль/л	188 [103-261]	295 [189-457]	317 [215-408]	752 [680-879]	p=0,001
Кортизол плазми T72, нмоль/л	161 [107-176]	250 [165-323]	226 [148-272]	847 [705-907]	p=0,001

Дані представлені як медіана та 25-75 квадрантилі у квадратних дужках; T0 – аналіз кортизолу на момент включення у дослідження, T48 – аналіз кортизолу через 48 годин після включення у дослідження, T72 – аналіз кортизолу через 72 години після включення у дослідження.



Графік 1. Динаміка кортизолу плазми крові у досліджуваних групах, T0 – аналіз кортизолу на момент включення у дослідження, T48 – аналіз кортизолу через 48 годин після включення у дослідження, T72 – аналіз кортизолу через 72 години після включення у дослідження.

Інцидентність ПСТР через 1 місяць після виписки була наступною: у групі 1.1 – 1 пацієнт, у групі 1.2 – 3 пацієнта, у групі 1.3 – 1 пацієнт, у групі 1.4 – 15 пацієнтів, причому 2 з них мали важкий ПСТР (більше 35 балів за шкалою IES-R) та потребували призначення додаткових протитривожних та снодійних засобів ($p=0,003$). Відношення шансів ПСТР у групі 1.4 порівняно з групою 1.2 складало 7,14 95% ДІ 1,7, 41; ВШ ПСТР у групі 1.4 порівняно з групами 1.1 та 1.3 складало 22 95% ДІ 2,8; 172. Інцидентність ПСТР через 6 місяців після виписки була наступною: у групі 1.1- 1 пацієнт, у групі 1.2 – 2 пацієнта, у групі 1.3 1 пацієнт мали

симптоми ПСТР, у групі 1.4 – 12 пацієнтів мали ПСТР ($p=0,006$). Відношення шансів ПСТР у групі 1.4 порівняно з групами 1.1-1.3 складало 7,9 95% ДІ 1,5; 78. Результати дослідження частоти ПСТР наведені у таблиці 2.

З покращенням якості медичної допомоги все більше пацієнтів одужують після лікування у ВІТ та відповідно напрямок досліджень змінюється на вивчення довготривалих наслідків лікування – когнітивних, поведінкових, тривожно-депресивних та постстресових розладів. За результатами метааналізів контрольованих досліджень частота ПСТР після лікування у ВІТ в середньому становить 19-22% – такі дані отримані для пацієнтів загально-терапевтичних та хірургічних ВІТ [11].

Пацієнти зі станом відміни алкоголю, що лікуються у ВІТ, мають підвищені ризики ПСТР, пов'язані з наявністю психічного захворювання, перенесеним делірієм, використанням бензодіазепінів, тривалим курсом лікування у ВІТ та можливою респіраторною підтримкою [8]. Сьогодні не існує єдиної рекомендованої стратегії проведення седації таким пацієнтам, а вибір того чи іншого методу седації може вплинути на частоту розвитку ПСТР [12, 13]. Так, відомо, що застосування більш поверхневої та цільової седації знижує такі ризики, а застосування великих доз бензодіазепінів навпаки – підвищує ризики ПСТР [8]. В нашому дослідженні інцидентність ПСТР через 1 місяць після виписки була наступною: у групах 1.1-1.3 в середньому 1-3 (3-7%) пацієнта мали ПСТР, у групі 1.4 – 15 (35%) пацієнтів

Таблиця 2. Частота ПСТР через 1 та 6 місяців у групах 1.1-1.4.

Показник / група	Група 1.1	Група 1.2	Група 1.3	Група 1.4	p (тест Фішера)
Частота ПСТР через 1 міс	1\42	3\43	1\40	15\43	$p=0,003$
Частота ПСТР через 6 міс	1\25	2\27	1\29	12\31	$p=0,006$

($p=0,003$), при чому 2 з них мали важкий ПТСР (більше 35 балів за шкалою IES-R) та потребували призначення додаткових протитревожних та снодійних засобів. Інцидентність ПТСР через 6 місяців після виписки була низькою у групах 1.1-1.3 – 1-2 (4-7%) пацієнта, у групі 1.4 – 12 (39%) пацієнтів мали ПТСР ($p=0,006$). Такі дані співвідносяться з даними інших авторів, які підтвержують збільшення частоти ПТСР асоційоване з більшими дозами бензодіазепінів, проведенням більш глибокої седатії, наявністю делірію та більшою тривалістю госпіталізації [8, 12, 13].

Кортизол плазми крові є універсальним маркером стресу, який може відображувати якість седатії як методу захисту від надмірних стресових подразників [14]. Підвищення рівня кортизолу плазми є типовим для розвитку СВА, а його зниження вказує на ефективність лікування, що проводиться [15]. Так, достовірно встановлено, що рівень кортизолу плазми крові підвищується у пацієнтів ВІТ під дією помірних та виражених стресових факторів [14], а різні методи седатії є відмінними щодо впливу на рівень кортизолу плазми та інші маркери стресу [16]. Інші автори повідомляють, що дексмететомідін достовірно вираженіше знижує рівень кортизолу плазми у порівнянні з пропофолом та іншими препаратами для седатії [16, 17]. Результати нашого дослідження рівня кортизолу плазми крові вказують на ефективність дексмететомідіну, пропофолу та їх комбінації для седатії пацієнтів зі СВА. Через 48 годин після включення у дослідження рівень кортизолу змінився у більшості пацієнтів – достовірно зменшився у групах 1.1-1.3 та збільшився у групі 1.4 ($p<0,001$). Через 72 години після включення у дослідження рівень кортизолу також достовірно зменшився у пацієнтів груп 1.1-1.3 та залишався високим в контрольній групі 1.4 ($p<0,001$).

ВИСНОВКИ

Застосування дексмететомідіну, пропофолу та їх комбінації для седатії пацієнтів зі СВА у відділенні інтенсивної терапії, знижує рівень стресових гормонів та інцидентність посттравматичних стресових розладів після виписки з ВІТ.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Scragg P. Psychological problems following ICU treatment / P. Scragg, A. Jones, N. Fauvel. // *Anaesthesia*. – 2001. – №56. – С. 9–14.
2. Scragg P. (2001) Psychological problems following ICU treatment / P. Scragg, A. Jones, N. Fauvel. // *Anaesthesia*. – №56. – С. 9–14.
3. Eddleston J. Survival, morbidity, and quality of life after discharge from intensive care / J. Eddleston, P. White, E. Guthrie // *Crit Care Med*. – 2000. – №28. – С. 2293-2299.
4. Davydow D. Depression in general intensive care unit survivors: a systematic review / D. Davydow, J. Gifford, S. Desai // *Intensive Care Med*. – 2000. – №35. – С. 796-809.
5. Griffiths J. The prevalence of posttraumatic stress disorder in survivors of ICU treatment: a systematic review / Griffiths J, Fortune G, Barber V, Young JD // *Intensive Care Med*. – 2007. – №33. – С. 1506-1518.
6. Post-traumatic stress disorder and post-traumatic stress symptoms following critical illness in medical intensive care unit patients: assessing the magnitude of the problem / [J. Jackson, R. Hart, S. Gordon main.]. // *Crit Care*. – 2007. – №11. – С. 27.
7. The occurrence of posttraumatic stress disorder in patients following intensive care treatment: a cross-sectional study in a random sample / [M. Nickel, P. Leiberich, C. Nickel ma in.]. // *J Intensive Care Med*. – 2004. – №19. – С. 285–90.
8. Fumis R. Emotional disorders in pairs of patients and their family members during and after ICU stay / R. Fumis, O. Ranzani, P. Martins, G. Schettino // *PLoS One*. – 2015. – №23. – С. 10.
9. Porhomayon J. The Impact of High Versus Low Sedation Dosing Strategy on Cognitive Dysfunction in Survivors of Intensive Care Units: A Systematic Review and Meta-Analysis / J. Porhomayon, P. Joude, G. Adparvar // *J Cardiovasc Thorac Res*. – 2015. – №7(2). – С. 43-48
10. Moss H. DSM-IV criteria endorsement patterns in alcohol dependence: relationship to severity / H. Moss, C. Chen, H. Yi // *Alcohol Clin Exp Res*. – 2008. – №32(2). – С. 306-313.
11. Beck J. The Impact of Event Scale – Revised: Psychometric properties in a sample of motor vehicle accident survivors / J. Beck, M. Grant, P. Read // *J Anxiety Disord*. – 2008. – №22(2). – С. 187–198.
12. Posttraumatic Stress Disorder in General Intensive Care Unit Survivors: A Systematic Review / [D. Davydow, J. Gifford, S. Desai ma in.]. // *Gen Hosp Psychiatry*. – 2008. – №30(5). – С. 421–434
13. Alcohol withdrawal and delirium tremens in the critically ill: a systematic review and commentary / D. Awissi, G. Lebrun, D. Coursin ma in. // *Intensive Care Med*. – 2013. – №39(1). – С. 16-30.
14. Clinical practice guidelines for the management of pain, agitation, and delirium in adult patients in the Intensive Care Unit: executive summary / [J. Barr, G. Fraser, K. Puntillo ma in.]. // *Am J Health Syst Pharm*. – 2013. – №70(1). – С. 53-58.
15. Clinical evaluation of hormonal stress state in medical ICU patients: a prospective blinded observational study / [U. Kyle, P. Jolliet, L. Genton ma in.]. // *Intensive Care Med*. – 2005. – №31(12). – С. 1669-75.
16. Protective effect of dexmedetomidine in coronary artery bypass grafting surgery / [J. Ren, H. Zhang, L. Huang ma in.]. // *Experimental and therapeutic medicine*. – 2013. – №6. – С. 497-502.

16. *Effects of dexmedetomidine on sedation and δ -endorphin in traumatic brain injury: a comparative study with propofol* / [J. Hao, J. Luo, Q. Wengma in.] // *ZhonghuaWeiZhongBingJiJiuYiXue.* – 2013. – №25(6). – С. 373-6.

17. *Outcomes of dexmedetomidine treatment in pediatric patients undergoing congenital heart disease surgery: a meta-analysis* / [W. Pan, Y. Wang, L. Lin main.]. // *Paediatr Anaesth.* – 2015. – №27. – С. 10–12.

БЕЛКА Е.Ю., ГЛУМЧЕР Ф.С., КУЧИН Ю.Л., МУХОМОРОВ А.Е., ПЕРЕБИЙНОС М.В.

ВЛИЯНИЕ МЕТОДА СЕДАЦИИ НА ЧАСТОТУ ПОСТТРАВМАТИЧЕСКИХ СТРЕССОВЫХ РАССТРОЙСТВ У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ В ОТДЕЛЕНИИ ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ

Пациенты с состоянием отмены алкоголя (СОА), которые лечатся в отделении интенсивной терапии (ОИТ), имеют повышенные шансы развития посттравматических стрессовых расстройств (ПТСР). Целью данного исследования было определить частоту ПТСР у пациентов с СОА, которые лечились в ОИТ, а также исследовать динамику маркера стресса – кортизола плазмы крови на протяжении курса лечения, в зависимости от выбранного метода седации. В проспективное контролируемое исследование включили 200 пациентов с СОА, и распределили их поровну в группы – дексмедетомидина (гр. 1.1), пропофола (гр. 1.2), дексмедетомидина и пропофола (гр.1.3) и контрольную (гр. 1.4). Инцидентность ПТСР через 1 месяц после выписки была следующей: в группах 1.1-1.3 в среднем 1-3 (3-7%) пациента имели ПТСР, в группе 1.4 – 15 (35%) пациентов ($p=0,003$). Инцидентность ПТСР через 6 месяцев после выписки была низкой в группах 1.1-1.3 – 1-2 (4-7%) пациента, в группе 1.4 – 12 (39%) пациентов имели ПТСР ($p=0,006$). Через 48 часов после включения в исследование уровень кортизола изменился у большинства пациентов – достоверно уменьшился в группах 1.1-1.3, и увеличился в группе 1.4 ($pd^*0,001$). Через 72 часа после включения в исследование уровень кортизола также достоверно снизился у пациентов групп 1.1-1.3, и оставался высоким в контрольной группе 1.4 ($pd^*0,001$). По результатам данного исследования, применение дексмедетомидина, пропофола и их комбинации для седации пациентов с СОА снижает уровень стрессовых гормонов и инцидентность ПТСР.

Ключевые слова: седация, посттравматические стрессовые расстройства, отделение интенсивной терапии, кортизол, состояние отмены алкоголя.

BIELKA K., GLUMCHER F., KUCHYN I., MUHOMOROV A., PEREBIYNIS M. SEDATION INFLUENCE ONPOSTTRAUMATIC STRESS DISORDER (PTSD) INCIDENCE AFTER ICU DISCHARGE

Alcohol withdrawal patients have increased risk of PTSD after ICU discharge. The aim of this study was to determine the PTSD incidence in AWS patients after ICU discharge and to investigate the stress marker dynamics – plasma cortisol during the course of treatment, depending on the chosen sedation method. To the prospective controlled study were admitted 200 AWS patients in 4 groups – dexmedetomidine (gr. 1.1), propofol (gr. 1.2) dexmedetomidine and propofol (hr.1.3) and control (gr. 1.4). PTSD incidence 1 month after discharge was as follows: in groups 1.1-1.3 in 3-7% patients, in group 1.4 – 15 (35%) patients had PTSD ($p = 0.003$). PTSD incidence 6 months after discharge was lower in groups 1.1-1.3 – 4-7% patients; in group 1.4 – 39% of patients had PTSD ($p = 0.006$). 48 hours after inclusion in the study cortisol level significantly decreased in groups 1.1-1.3 and increased in group 1.4 ($rd^*0,001$). 72 hours after inclusion in the study cortisol level also significantly decreased in group 1.1-1.3 and remained high in the control group 1.4 ($rd^*0,001$). Dexmedetomidine, propofol and their combination use for AWS patients sedation reduces the level of stress hormones and PTSD incidence.

Keywords: sedation, post-traumatic stress disorder, intensive care, cortisol, alcohol withdrawal state.