

Проблема делірію в анестезіології та практиці ІТ

Бондар М.В.

каф. Анестезіології та ІТ НМАПО імені

П.Л.Шупика,

Головний спеціаліст ДОЗ м. Києва за фахом
“Анестезіологія”

Етіологічні фактори виникнення п/о делірію

- Вік старше 60 років
- Тривалі і травматичні операції
- Екстрені операції
- Інфекція/сепсис
- Анемія
- Азотемія
- Серцева недостатність
- Біль та психічний стрес

Етіологічні фактори виникнення п/о делірію

- Медикаменти, компоненти крові під час проведення анестезії та ІТ
- Абстиненція (алкоголь, седативні препарат.)
- Гострі інтоксикації ліками
- Депресія та психзахворювання в анамнезі
- ШВЛ в режимі гіпервентиляції
- Сенсорна ізоляція хворих у ВІТ
- Катетеризація сечового міхура
- Фіксація хворих до ліжка та інше

Патогенез формування п/о делірію

- I гр.- фактори, які зумовлюють дисметаболичну енцефалопатію – порушують метаболізм мозку і нейромедіаторний обмін
- II гр.- фактори, які зумовлюють дисциркуляторну енцефалопатію – порушують перфузію мозку

Метаболізм мозку

- Мозок споживає 3,5-4 мл O₂ на 100 г/хв.
- На підтримку внутрішньоклітинного електролітного гомеостазу витрачається 50% внутрішньоклітинної енергопродукції
- Перфузія мозку – 50 мл/100 г/хв.
- Зниження кровоплину до 20 мл/100 г/хв. проявляється ізолінією на ЕЕГ
- У разі зниження перфузії до 10 мл/100г/хв. на протязі 5 хв. відбувається аноксична деполяризація мембран нейронів

Біохімічний каскад загибелі нейрона

- Активація рецепторів глутаматного каскаду збільшує надходження іонів Ca^{2+} в клітину
- Руйнується цитоскелет клітини і активується внутрішньоклітинна фосфоліпаза А2, яка руйнує фосфоліпиди мембрани нейрону
- Підвищується проникливість для іонів H^{+}
- Закислюється в/клітинне середовище
- Активуються лізосомальні ферменти
- Відбувається аутоліз клітини

Фактори, які можуть зумовлювати дисциркуляторну енцефалопатію

- Зниження серцевого викиду
- Зниження ЗПСО (сепсис, анафілаксія)
- Підвищення ЗПСО (гіпервентиляція, перетискання аорти, підвищення вязкості крові)
- Оклюзія мілких судин (ДВЗ-синдром, СЧВ, ендокардит, церебральна малярія)
- ГПМК за ішемічним або геморрагічним типом

Фактори, які можуть зумовлювати дисметаболичну енцефалопатію

- Гіпоксія мозку будь-якої етіології – гіпоксична, гемічна, гістотоксична
- Гіпо- або гіперглікемія
- Дегідратація, в п.ч. гіпертонічна, яка викликає зневоднення нейронів
- Гіпергідратація, в п.ч. гіпотонічна, яка викликає набряк і набухання нейронів
- Електролітні порушення (Na^+ , K^+ , Cl^- , Mg^{2+})

Фактори, які можуть зумовлювати дисметаболичну енцефалопатію

- Декомпенсація КЛС
- Недостатність коферментів реакцій енергозабезпечення:
- Тіаміну (віт В1)
- Піридоксину (віт В6)
- Ніацину (всі похідні нікотинової кислоти)
- Ціанкобаламіну (віт В12)
- Фолієвої кислоти

Глютаматдекарбоксилаза (кофермент Віт В6)

- $\text{HOOC-CHNH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-COOH}$ – глютамінова кислота -
- декарбоксилювання –
- $\text{CH}_2\text{NH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-COOH}$ – ГАМК
- Пригнічують ГДК – фторхінолони, дефіцит Віт В6, тривале застосування оксибутирату натрію

Печінкова енцефалопатія

- Печінкова енцефалопатія є найбільш показовим і чутливим клінічним проявом печінкової недостатності, який чітко відображає позитивну або негативну її динаміку
- ПЕ – це комплекс потенційно зворотніх нервово-психічних порушень, які виникають у випадках печінкової недостатності крайнього ступеню тяжкості в результаті ГЦН або ПСШК

Печінкова енцефалопатія (патогенез)

- Підвищення вмісту ендогенних нейротоксинів – аміаку, меркаптанів – продуктів бактеріального гідролізу сірковмісних амінокислот метіоніну, цистеїну, цистину в товстому кишківнику, які зумовлюють появу печінкового запаху

ПЕЧІНКОВА ЕНЦЕФАЛОПАТІЯ (патогенетичні фактори)

- Підвищення вмісту в крові коротко- і середньоланцюгових жирних кислот і фенолів, які:
 - Гальмують синтез сечовини в печінці;
 - Витісняють триптофан із зв'язку з альбуміном, що призводить до збільшення надходження триптофану в головний мозок, де із триптофану синтезується надлишок серотоніну з домінуванням серотонінергічних структур над адренергічними – сонливість, страх, уникнення боротьби і т.п.

ПЕЧІНКОВА ЕНЦЕФАЛОПАТІЯ (патогенетичні фактори)

- Амінокислотний дисбаланс з підвищенням в плазмі концентрації ароматичних амінокислот: ФЕНІЛАЛАНІНУ, ТИРОЗИНУ, МЕТІОНІНУ, ТРИПТОФАНУ і зниження вмісту амінокислот з розгалудженим боковим ланцюгом – ЛЕЙЦИНУ, ІЗОЛЕЙЦИНУ, ВАЛІНУ
- Коефіцієнт Фішера:

Лейцин+ізолейцин+валін/фенілаланін+тирозин – в нормі 3,4-4,0

Печінкова енцефалопатія (патогенез)

- Синтез псевдонейротрансмітерів – октапаміну, фенілетаноламіну та інш., які за будовою подібні до катехоламінів
- Пригнічення синтезу збуджуючих медіат. – дофаміну, норадреналіну;
- Підвищення синтезу гальмівних медіаторів – серотоніну;
- Підвищення активності бензодіазепінових рецепторів

Печінкова енцефалопатія (патогенез)

- Підвищення проникливості ГЕБ;
- Вважається, що вищеперераховані фактори патогенезу діють сумісно, викликаючи формування ПЕ.
- Вирізняють ПЕ типів А,В,С
- ПЕ типу А –пов”язана з ГЦН
- ПЕ типу В – з портосистемним шунтуванням
- ПЕ типу С – з цирозом,портальною гіпертензією і ПСШ крові

Провокуючі фактори розвитку або поглиблення прояву ПЕ

- Підвищений катаболізм білку в організмі;
- Підвищене надходження білку в організм;
- Зниження детоксикаційної функції печінки (закріп, алкоголь, медикаменти, екзо- і ендотоксини, інфекції);
- Підвищення концентрації ФНП-альфа;
- Активація рецепторів ГАМК барбітуратами, бензодіазепінами, фенотіазинами

АМІАК

- Найтоксичнішою сполукою для організму в умовах печінкової недостатності є АМІАК
- За добу в тканинах організму з постійною швидкістю метаболізує шляхом дезамінування 100 г амінокислот з утворенням великої кількості аміаку

АМІАК

- Частина аміаку утворюється в кишківнику в результаті дії бактерій на харчові білки.
- В тканинах аміак зв'язується глютаміною і альфа-кетоглутаровою кислотами з утворенням глютаміну, а в печінці аміак утилізується з утворенням сечовини.
- Цим пояснюється низький вміст аміаку в крові.

АМІАК

- Концентрація аміаку в крові в нормі рідко перевищує 0,4-0,7 мг/л або 25-60 мкмоль/л
- В крові і цитоплазмі клітин за фізіологічних значень рН аміак перетворюється в іон NH_4^+ , тому кількість неіонізованого аміаку -NH_3 не перевищує 1% від загального вмісту
- Порушення реакцій знешкодження аміаку може супроводжуватись підвищенням вмісту аміаку в крові до 6000 мкмоль/л

МЕХАНІЗМ ТОКСИЧНОЇ ДІЇ АМІАКУ

- Аміак легко проникає через клітинні мембрани і в мітохондріях стимулює перетворення альфа-кетоглутарової кислоти в глютамінову кислоту і глютамін
- Зменшення внутрішньоклітинного вмісту альфа-кетоглутарової кислоти викликає порушення обміну амінокислот з пригніченням синтезу нейромедіаторів – ацетилхоліну, дофаміну та інш., а також знижує швидкість утворення АТФ в ЦТК

МЕХАНІЗМ ТОКСИЧНОЇ ДІЇ АМІАКУ

- В головному мозку аміак знешкоджується шляхом його зв'язування з глютаміновою кислотою з утворенням глютаміну, надлишкове накопичення якого в астроцитах призводить до набряку астроглії;
- Виведення глютаміну із мозку здійснюється в обмін на ароматичні амінокислоти – тирозин, фенілаланін, триптофан - попередники катехоламінів і серотоніну

МЕХАНІЗМ ТОКСИЧНОЇ ДІЇ АМІАКУ

- За таких умов, ферментні системи головного мозку не в змозі забезпечити синтез повноцінних катехоламінів, що призводить до утворення, так званих, хибних нейротрансмітерів – БЕТА-ФЕНІЛЕТАНОЛАМІНУ, ОКТАПАМІНУ, які структурно подібні катехоламінам, але суттєво поступаються їм в активності

МЕХАНІЗМ ТОКСИЧНОЇ ДІЇ АМІАКУ

- У хворих з цирозом печінки гіперамоніємія викликає зниження споживання мозком кисню і глюкози, викликаючи зниження синтезу АТФ (пригнічення малат-аспарагінового циклу)
- Збільшення поглинання головним мозком триптофану з утворенням з нього різних нейроактивних метаболітів, включаючи серотонін, з одночасним підвищенням чутливості до нього 5-НТ-рецепторів I типу

МЕХАНІЗМ ТОКСИЧНОЇ ДІЇ АМІАКУ

- Аміак в невисоких концентраціях блокує виведення іонів хлору із нейронів кори, що зумовлює гіперполяризацію їх клітинної мембрани і зниження чутливості до збуджуючих стимулів – погіршується міжнейрональна провідність, що асоціюється з загальним пригніченням функцій головного мозку (ефект подібний бензодіазепінам, які збільшують надходження іонів хлору в нейрони)

МЕХАНІЗМ ТОКСИЧНОЇ ДІЇ АМІАКУ

- Підвищення концентрації аміаку в крові зміщує рН в лужному напрямку (викликає метаболічний алкалоз), що в свою чергу збільшує спорідненість гемоглобіну до кисню і викликає гіпоксію тканин, від якої, в першу чергу, страждає головний мозок
- Зниження концентрації глютамінової кислоти в нейронах за рахунок того, що вона, звязуючи аміак перетворюється в глютамін, викликає зниження продукції ГАМК, що підвищує судомну готовність

СЕЧОВИНА

- Сечовина є основним кінцевим продуктом азотистого обміну, в складі якої із організму виділяється до 90% всього азоту, який підлягає виведенню
- Екскреція сечовини з сечею складає 25 г/д
- Синтез сечовини відбувається тільки в печінці і являє собою циклічний багатостадійний процес, ключовою сполукою яка замикає цикл, є ОРНІТИН.

ОРНІТИНОВИЙ ЦИКЛ СЕЧОУТВОРЕННЯ

- Процес утворення сечовини отримав назву “орнітиновий цикл” або цикл КРЕБСА-ГЕНЗЕЛЕЙТА
- Орнітиновий цикл виконує в печінці 2 функції: перетворює азот амінокислот в сечовину, що запобігає інтоксикації організму аміаком, та поповнює фонд аргініну в організмі
- Працює в організмі на 60% своєї потужності

Інтенсивна терапія ПЕ (основні напрямки)

1. Зниження концентрації аміаку в крові за рахунок малобілкової дієти.

Майже 50 років обмеження білку в дієті до 20 г/добу було основою лікування ПЕ.

Зараз, згідно рекомендаціям ЄТПЕЖ, щоденне вживання білку повинно складати 1,0-1,5 г/кг, енергетична підтримка 1500-2000 ккал/добу, парентерально – 20-40% розчини глюкози + 250 мл/добу жирової емульсії

Інтенсивна терапія ПЕ

2. Пригнічення продукції ендогенних нейротоксинів кишкового походження: пероральне застосування антибіотиків для пригнічення амонієгенної мікрофлори – неоміцин, паромоміцин, ванкоміцин, метронідазол, рифоксиміцин; застосування лактулози і лактитолу.

Застосування лактулози і лактитолу виявилось менш ефективним, чим застосування антибіотиків!

Інтенсивна терапія ПЕ

3. Введення в раціональне живлення кетоаналогів амінокислот, якими внутрішньоклітинно знешкоджується 2 молекули аміаку.
4. Стимуляція виведення аміаку із організму в обхід орнітинового циклу печінки шляхом зв'язування аміаку в крові ФЕНІЛАЦЕТАТОМ і БЕНЗОАТОМ

Інтенсивна терапія ПЕ

5. Введення в організм проміжних метаболітів орнітинового циклу з метою стимуляції сечоутворення: цитруліну, аргініну (тивортин), L-орнітину-L-аспартату (гепамерц)– 20 г в/в або 18 г всередину за добу на протязі 2-х тижнів – ефективність 70-76% випадків).
6. Використання препаратів, які зменшують гальмівні процеси в головному мозку – флюмазеніл –антагоніст бензодіазепінових рецепторів - покращує перебіг ПЕ

Інтенсивна терапія ПЕ

7. Застосування амінокислот з розгалудженим боковим ланцюгом, які використовуються головним мозком як енергетичний субстрат – НЕОГЕПАСОЛ, АМІНОСТЕРИЛ ГЕПАР (коефіцієнт Фішера перевищує 20).
- Дослідження високого методологічного рівня не підтвердили переваг цих амінокислотних сумішей для покращення симптоматики ПЕ, виживаємості та запобігання розвитку побічних ефектів

Інтенсивна терапія ПЕ

- Застосування гепатопротекторів ГЕПТРАЛУ, АЛЬФА-ЛІПОЄВОЇ КИСЛОТИ, ЦИТРАТ БЕТАЇНУ БОФУР, ЕССЕНЦІАЛЕ не підтвердило своєї ефективності з позиції доказової медицини.
- Вважається, що деякі із цих препаратів в силу механізму своєї дії можуть посилювати симптоматику ПЕ

Інтенсивна терапія ПЕ

- У разі зниження активності печінкових систем знешкодження аміаку, основну функцію детоксикації беруть на себе м'язи, в яких аміак зв'язується з глютаміновою кислотою з утворенням глютаміну
- В зв'язку з цим, виглядає патогенетично обґрунтованим застосування амінокислотних сумішей, які містять глютамінову кислоту – глютаргіну, інфезолу – 40, інфезолу – 100.

Інтенсивна терапія ПЕ

- Введення в організм амінокислотних сумішей, які містять глютамінову кислоту, буде сприяти підвищенню інтенсивності зв'язування аміаку в тканинах і, таким чином, зменшенню виразності проявів печінкової енцефалопатії

Виникнення дисметаболічної енцефалопатії

- Ниркова недостатність (уремічна енцефалопатія)
- Патогенез: осмотичне зневоднення нейронів; тяжкі електролітні порушення (гіперкаліємія, гіпокальціємія); гіпохромна анемія (гемічна гіпоксія); метаболічний ацидоз

Розвиток дисметаболічної енцефалопатії

- Некротичний панкреатит
- Патогенетичні ланки: активація прозапальних каскадів; підвищення активності протеолітичних ферментів (розпад білків, дисбаланс амінокислот); гіповолемія (секвестрація, геморрагічне просякання залози, перитоніт, асцит, плеврит); ГНН (на фоні зниження ОЦК)

Розвиток дисметаболічної енцефалопатії

- Некротичний панкреатит
- Патогенетичні ланки: сильний больовий синдром; ДВСЗ-синдром; ГРДС-синдром (в тому числі і жирова емболія); гостра лівошлуночкова недостатність за рахунок гіпокальціємії і високої концентрації міокардіодепресивного фактора

Розвиток дисметаболічної енцефалопатії

- Гіпер- або гіпофункція ендокринних залоз:
- Гіпофізу
- Щитоподібної залози (мікседема, гіпертіреоз)
- Паращитовидних залоз (гіпо- /гіперпаратіреоз)
- Наднирників (хвороба Адісона, синдроми Кушинга, Кона, феохромацитома)

Розвиток дисметаболічної енцефалопатії

- Порушення температурного гомеостазу:
- Гіпотермія (інтраопераційна- підвищує спорідненість O₂ до Нв-тканьова гіпоксія;

Однією із причин спазму церебральних судин може бути в/в переливання холодних розчинів)

- Гіпертермія (гіперметаболізм – енергетичне виснаження нейронів)

Розвиток дисметаболическої енцефалопатії

- Генералізація інфекції (сепсис)
- Патогенетичні ланки: розпад тканин – порушення амінокислотного обміну з накопиченням ароматичних АК; лихоманка; гіперметаболізм, дисциркуляторні зміни в ЦНС на фоні менінгіту, внутрішньомозкових абсцесів, особливо анаеробної етіології
- Всі стани, які супроводжуються гіперметаболізмом мозк.тк з накопиченням внутрішньоклітинно глютамату

Делірій в результаті гострої інтоксикації лік.препаратів

- Інотропи (допамін)
- Пропранолол, обзідан, анаприлін
- Дігоксин
- Снодійні (барбітурати, небарбітурати)
- Серотонінергічні пр-ти (мексамін, флувоксетин, флувоксамін)
- Транквілізатори
- Опіати (меперидин)

Делірій в результаті гострої інтоксикації лік.препаратами

- Трициклічні антидепресанти
- Холінолітики
- Пеніцилін
- Протисудомні
- Кортикостероїди
- Циметидин
- Саліцилати
- Поліпрагмазія

Препарати для анестезії, які можуть зумовлювати делірій

- Кетамін – галюцинації в п/о періоді
- Бензодіазепіни і наркотики (меперидин) – у людей похилого віку можуть викликати парадоксальне збудження
- Скополамін, атропін, нефопам – за рахунок центрального холінолітичного ефекту
- Фенотіазини, бутирофенони, метоклопрамід
- Масивне переливання крові та її компонентів

Лікування делірію

- Інгаляція кисню
- Неврологічне обстеження
- Виключити ймовірні причини делірію: гіпоксію, ацидоз, гіпонатріємію, гіпернатріємію, гіпоглікемію, лихоманку, сепсис, сильний больовий синдром, алкогольну абстиненцію, дегідратацію, гіпергідратацію

Лікування делірію

- Нейролептики: аміназин, дроперидол, галоперидол, рисперидон, оланзапін, кветіапін
- Переваги галоперидолу: менше активних метаболітів, обмежений холінолітичний ефект, менші седативний і гіпнотичний ефекти, можливість в/в введення, рідше екстрапірамідні порушення у разі в/в введення

Протокол лікування делірію галоперидолом

- Ввести в/в або в/м 0,5 – 10 мг
- Спостерігати за хворим 20-30 хвилин
- Якщо немає ефекту і/або побічної дії, то подвоюють дозу і продовжують спостереження
- Максимальна доза галоперидолу – 100 мг/добу або 60 мг/добу в комбінації з бензодіазепінами

Профілактика розвитку делірію

- Оптимізація волемічної терапії
- Уникати швидкої корекції гіпо- і гіпернатріємії
- Ретельно контролювати введення інсуліну
- Корекція гіпомагніємії (25-30 мекв/добу)
- Переливають теплі розчини
- Призначати Віт В1 і В6
- Диференційовано призначати хінолони
- Попереджувати алкогольну абстиненцію

Профілактика розвитку делірію

- Обережно призначати в ранньому п/о періоді амінокислотні суміші, які містять глютамінову кислоту, глютамін, фенілаланін, тирозин
- Обережно застосовувати у хворих похилого віку кетамін, дроперидол, атропін
- Адекватне знеболення
- Мелатонін
- Нейропротектори

- ДЯКУЮ ЗА УВАГУ І ТЕРПІННЯ !