УДК 616-08-039.76-089.5-037
DOI: 10.55359/2782-3296.2022.10.97.005

АНАЛЬГОСЕДАЦИЯ У БОЛЬНЫХ В КРИТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЯХ – БАЛАНС МЕЖДУ ЭФФЕКТИВНОСТЬЮ И БЕЗОПАСНОСТЬЮ

Колесников А.Н., Гридасова Е.И., Сорочинская Е.В.

Государственная образовательная организация высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького» ДНР, г. Донецк

Резюме. В статье освещены проблемы обезболивания и седации больных в критических состояниях, представлены организационные вопросы оптимизации анальгоседации больных в отделении интенсивной терапии, описаны различные фармакологические эффекты современных седативных и анальгетических препаратов. Рассмотрены токсические эффекты и осложнения, которые могут развиваться у больных при их использовании и методы их профилактики и лечения.

Ключевые слова: *критические состояния, анальгоседация, побочные эффекты*

ANALGOSEDATION IN PATIENTS IN CRITICAL CONDITIONS – A BALANCE BETWEEN EFFICACY AND SAFETY

Kolesnikov A.N., Gridasova E.I., Sorochinskaya E.V.

State Educational Institution of Higher Professional Education «Donetsk National Medical University named after M. Gorky» DNR, Donetsk

Resume. The article highlights the issues of anesthesia and sedation of patients in critical conditions, presents organizational issues of optimizing analgesic sedation of patients in the intensive care unit, describes various pharmacological effects of modern sedative and analgesic drugs. The toxic effects and complications that can develop in patients with their use and methods of their prevention and treatment are considered.

Keywords: *critical conditions, analgesic therapy, side effects*

Три наиболее важные составляющие комплексного лечения пациентов отделения интенсивной терапии (ОИТ) в национальных и международных руководствах часто называют программой PAD (pain - боль, agitation/sedation - возбуждение/седация и delirium - делирий). Эти пункты лечения имеют первостепенное значение для пациентов по нескольким причинам. Большинство больных, находящихся в ОИТ, испытывают боль, которая является колоссальным стрессовым фактором, что не только усугубляет полиорганные нарушения, но и провоцирует развитие возбуждения. Таким образом, обезболивание является первоочередной задачей для минимизации седации. Седация используется для снижения скорости церебрального метаболизма и внутричерепного давления, купирования возбуждения и судорожнного синдрома, адаптации к респираторам и т.д. [1,2,3].

У значительной части больных, находящихся в ОИТ, развивается делирий—дисфункция головного мозга, связанная с когнитивными нарушениями. Патофизиология делирия объясняется нейровоспалением, аберрантной реакцией на стресс, дисбалансом нейротрансмиттеров и изменениями нейронной сети. Развитию делирия у пациентов в ОИТ могут способствовать значительная тяжесть заболевания или травмы, сопутствующая патология (деменция, артериальная гипертензия, алкоголизм), колебания уровня седации и неадекватное обезболивание. Делирию уделяют мало внимания в ОИТ, так как он редко являет-

основной причиной госпитализации, часто считается ятрогенным из-за приема лекарств, нередко объясняется как «психоз в отделении интенсивной терапии» и не связывается с неблагоприятным исходом пациентов. Несмотря на рекомендации, предполагающие ежедневное наблюдение пациентов ОИТ на предмет делирия, только небольшая часть интенсивистов сообщает об объективном наблюдении за этим состоянием. В результате, делирий, особенно гипоактивный подтип, остается нераспознанным более чем у двух третей пациентов. По литературным данным, у 70% хирургических и травматологических больных присутствует делирий различной степени выраженности. Значительно чаще, до 70% пациентов, развивается гипоактивный делирий, намного реже, до 18% больных, гиперактивный. Делирий, особенно его гипоактивный тип, по литературным данным, связан с почти трехкратным повышением риска смерти на ранних этапах критического состояния, более длительным пребыванием в ОИТ, долгосрочными когнитивными нарушениями и повышением стоимости лечения пациентов [1,4,5,6,7,8,9].

За последние десятилетия тактика седации в ОИТ динамично менялась. В 80-е годы широко использовалась глубокая седация, задачей которой являлась адаптация пациентов к аппаратам и их полная неподвижность. В 90-е годы парадигма изменилась: сознание должно отсутствовать, а аппарат должен адаптироваться к пациентам, что привело к использованию глубокой седации и отказу от нейромышечных блокаторов. Начиная с начала двадцатого века использовался протокол с ежедневным прерыванием седации, что, по мнению ряда авторов (Kress et al.), сокращало время пребывания в коме, продолжительность ИВЛ, время нахождения в ОИТ и также повышало годовую выживаемость. Хотя другие испытания не подтвердили эти результаты. Основные аргументы против прерывания ежедневной седации - это возбуждение, боль и самоудаление эндотрахеальной трубки или катетеров, повышение нагрузки на медперсонал [10,11,12].

Дальнейший переход к режиму легкой или неседативной терапии включал адекватную анальгезию, чтобы гарантировать комфорт пациента, активное взаимодействие с окружающей средой и семьей, а также раннюю мобилизацию и контроль делирия. Глубокая седация должна быть ограничена строгими показаниями - механическая вентиляция легких у больных с острым респираторным дистресс-синдромом, эпилептический статус, внутричерепная гипертензия, целевое поддержание температуры. Учитывая, что, по результатам множества исследований, глубокая седация, если она не показана, связана с увеличением продолжительности ИВЛ и пребывания в ОИТ, а также с повышенной смертностью, рекомендуется избегать ненужной чрезмерной седации и как можно скорее переходить к легкой седации. [10,33].

В современной литературе часто используется термин «процедурная седация и анальгезия, ПСА», так как термины «умеренная седация / анальгезия» «седация с сохраненным сознанием», «сознательная седация», ряд авторов, считает не совсем корректными [13].

Процедурная седация – метод введения седативных, диссоциативных и, в ряде случаев, анальгетических средств короткого действия, для устранения тревоги, обеспечения комфорта, минимального снижения сознания и сохранения витальных функций пациента при проведении диагностических и лечебных процедур под пристальным мониторным контролем для предотвращения возможных нежелательных событий [14,15,16].

Этот метод отличается от общей анестезии, подразумевающей полное отсутствие сознания и от моноанальгезии, которая купирует болевой синдром без значимого угнетения сознания. Уровни процедурной седации представлены в табл.1.

Таким образом, значительного улучшения результатов лечения пациентов можно достичь путем внедрения эффективных стратегий по оптимизации обезболивания, снижению воздействия седативных средств, а также профилактики и лечения делирия у пациентов в отделении интенсивной терапии. Примером организационного подхода по улучшению клинических исходов у больных ОИТ является концеп-

Таблица 1

Уровни процедурной седации
(Yosuke Homma et al, 2020)

Функция	Уровень седации			
	Минимальный	Умеренный	Глубокий	Общая анестезия
Ответная реакция	Нормальный ответ на словесную стимуляцию	Целенаправленный ответ на словесную или тактильную стимуляцию	Целенаправленная реакция на повторную или болезненную стимуляцию	Невозможно пробудить даже при болевом раздражении
Дыхание	Не изменено	Никакой протекции не требуется	Может потребоваться поддержание	Часто требуется поддержание
Самопроизвольная вентиляция	Не изменена	Адекватна	Может быть неадекватной	Часто неадекватна
Сердечно-сосудистая система	Не изменена	Обычно поддерживается	Обычно поддерживается	Может быть нарушена
Примеры показаний для процедурной седации	Люмбальная пункция, уход за ранами, ФГДС	Колоноскопия, бронхоскопия, лечение ран у детей, вправление переломов или вывихов	Кардиоверсия	Открытая операция

концепция помощи ABCDEF - R, включающая:

A - (Assess, prevent and manage pain) – оценка, предотвращение и устранение боли;

B - (Both spontaneous awakening and breathing trials)- спонтанное пробуждение и дыхательные пробы;

C - (Choice of Analgesia and Sedation) - выбор обезболивающего и седативного средства;

D - (Delirium assess, prevent, and manage) - оценка, предотвращение и устранение делирия;

E - (Early Mobility and Exercise) - ранняя мобильность и физические упражнения;

F - (Family engagement/empowerment) which aims to improve the management of pain, sedation, and delirium) - участие/расширение влияния семьи, которое направлено на улучшение управления болью, седацией и делирием.

R- (respiratory-drive-control) - контроль за дыханием. Этот пункт был предложен недавно. [10,32,33].

Дозирование седативных препаратов у пациентов в тяжелом состоянии является очень сложным и недостаточно изученным вопросом. Часто врачи не учитывают развитие толерантности (которое может происходить как с бензодиазепинами, так и опиоидами) или изменение кинетических профилей у отдельного пациента с течением времени (т. е. из-за изменений объема распределения, связывания с белками или клиренса). В настоящее время, огромное внимание уделяется экспериментальному и клиническому моделированию эффективной концентрации препаратов в плазме, что дает более глубокое представление о клиническом эффекте этих препаратов.

В настоящее время лучше изучены фармакологические эффекты мидазолама и пропофола. Концентрации, объемы распределения и период полувыведения большинства седативных и наркотических препаратов (лоразепам, фентанил, морфин) могут оказаться значительно больше и дольше при длительном непрерывном применении тяжелобольным пациентам и могут резко отличаться от их первоначальных характеристик. Следует подчеркнуть, что

мидазолам, и морфин содержат активные метаболиты, которые могут накапливаться у пациентов в критическом состоянии, получающих длительные инфузии. Эти метаболиты значительно усиливают седативный эффект основного соединения. Другие препараты с седативным эффектом, принимаемые одновременно с любым из этих агентов (например, психотропные, анальгетики, антигистаминные и т. д.), также могут способствовать пролонгации седативного эффекта этих препаратов [17,18].

Руководства «по лечению боли, возбуждения, бреда, и нарушения сна» рекомендуют использовать пропофол или дексмедетомидин вместо бензодиазепинов для седации у взрослых в критическом состоянии, находящихся на ИВЛ. Пропофол является агонистом рецептора гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК), связываясь с β-субъединицей постсинаптического рецептора ГАМК-А, он вызывает гиперполяризацию постсинаптической мембраны и ингибирует деполяризацию нейронов. Дексмедетомидин является высокоселективным антагонистом α2-адренорецепторов, вызывающим дозозависимый седативный эффект без угнетения дыхания и умеренными гемодинамическими эффектами, может способствовать засыпанию более физиологическими путями по сравнению с ГАМК-ергическими седативными средствами (например, бензодиазепинами, пропофолом) в стадии медленного сна [10].

Несмотря на то, что бензодиазепины ассоциируются как «препарат выбора» для лечения делирия у больных в критических состояниях, доказано, что они (мидазолам, лоразепам) независимо связаны с развитием делирия у больных с травмой. Исследования, проведенные на данных CINAHL, MEDLINE, Кокрановских базах данных и данных литературы Американского колледжа реаниматологии по руководству по лечению боли, возбуждения, делирия с 1996 по 2013 год, показывают, что использование режима седации на основе дексмедетомидина или пропофола вместо режима седации на основе бензодиазепина у взрослых в критическом состоянии может сократить продолжительность пребывания в ОИТ и продолжительность искусственной вентиляции легких [8,18, 19].

Тиопентал часто используют в качестве седативных средств при ПСА в азиатских странах (например, Японии), реже в Северной Америке и Европе. Препарат обладает некоторыми преимуществами в отношении ПСА, такими как быстрое начало и прекращение действия при применении в виде разовой дозы. Однако, Тиопентал иногда вызывает угнетение дыхания и кровообращения, а повторное введение часто вызывает задержку восстановления после седации [16].

Широко используемым препаратом для интра- и послеоперационной седации больных является пропофол, обладающий множеством преимуществ – короткая, до 15 минут, продолжительность действия, седативный, анксиолитический, антиоксидантный, противосудорожный, противовоспалительный, нейропротекторный (снижение ВЧД) эффекты. Однако, у ряда больных развивается крайне опасное осложнение, описанное как «Синдром инфузии пропофола» (Propofol Infusion Syndrome, PRIS). Патогенез PRIS включает усиленный липолиз, нарушение митохондриального бета-окисления жирных кислот, блокирование бета-адренорецепторов и кальциевых каналов сердца. PRIS чаще развивается в результате продолжительной инфузии пропофола в высокой дозе и проявляется развитием сердечной недостаточности, рабдомиолиза, гиперкалиемии, острого повреждения почек, повышения активности печеночных ферментов и метаболического ацидоза с анионной дырой. Лечение включает немедленное прекращение инфузии пропофола, кардиореспираторную поддержку, гемофильтрацию и экстракорпоральную мембранную оксигенацию в резистентных случаях. Учитывая высокую летальность (18-100%), рекомендуемая длительность введения пропофола не более 48 часов, а доза не выше 4 мг/кг/час или 67 мкг/кг/мин. Принимая во внимание, что применение липидной эмульсии пропофола должно осуществляться с большой осторожностью при всех нарушениях липидного обмена, особое внимание этому нужно уделять при высоком риске развития синдрома жировой эмболии у больных со скелетной трав-

мой в раннем посттравматическом периоде [20,21].

Противоречивыми являются сведения о связи опиатов (фентанил, морфин, меперидин) и пропофола с развитием делирия у хирургических больных в ОИТ. Механизм развития медикаментозно вызываемого бреда не известен, предполагается что бензодиазепины и пропофол имеют высокое сродство к гамма-аминомасляной кислоте (GABA–рецепторы) в ЦНС, что приводит к изменениям уровня нейротрансмиттеров и развитию делирия. С целью профилактики и лечения делирия рекомендуется применение дексмедетомидина, и, что, важно - нормализация «циркадных циклов».

Несмотря на большое количество исследований, касающихся анальгоседации в ОИТ, на сегодняшний день нет абсолютных доказательств безопасности одних препаратов над другими. Каждое седативное и обезболивающее средство имеет свои специфические эффекты и риски, а вид и дозу препарата следует оптимизировать в соответствии с характеристиками пациента и запланированным уровнем седации. Высокая вариабельность нозологии и тяжести пациентов в критическом состоянии требует того, что дозирование лекарств должно быть адаптировано к индивидуальным потребностям пациентов. Неприемлем принцип «один размер подходит всем», т.е. одна доза не подходит всем пациентам. Учитывая достаточную изученность эффективных концентраций в плазме при длительном приеме этих препаратов, наилучшим способом достижения и поддержания оптимальных уровней седации и анальгезии при минимизации риска чрезмерной седации и побочных эффектов является титрование доз препаратов - постепенное введение седации до тех пор, пока достигается желаемый уровень седативного эффекта, затем периодически (т.е. один раз в день) уменьшение скорости инфузии седативно-снотворных средств и опиоидов до тех пор, пока у пациента не начнется прекращение седативного действия этих препаратов; и, наконец, постепенное увеличение скорости инфузии до достижения желаемого уровня седативного действия. Большое значение придается использованию шкал седативного эффекта для стандартизации поддерживаемого уровня седации [18].

Характеристика основных седативных и анальгетических средств, используемых в ОИТ представлена в табл.2.

Адекватный контроль боли является важным компонентом интенсивной терапии у тяжелобольных пациентов. Боль является следствием хирургического вмешательства, основного заболевания, длительной иммобилизации, проводимых процедур (эндотрахеальная аспирация, перевязки…), изменения положения тела или гиперноцицепции. Неконтролируемая боль может усиливать возбуждение, оказывать отрицательное влияние на ВЧД и приводить к делирию и посттравматическому стрессовому расстройству. У критических больных боль вызывает нарушения микро- и макроциркуляции, снижение оксигенации и перфузии тканей, усугубляя уже имеющиеся органные нарушения. В связи с этим, оценка боли является пятым показателем жизненно важных функций и неотъемлемым компонентом первоначальной и дальнейшей оценки пациентов в критическом состоянии. Однако оценка потребности и адекватности обезболивания представляет особые проблемы для реанимационных больных. Для оценки боли у пациентов, находящихся в сознании и доступных продуктивному контакту, часто применяется числовая рейтинговая шкала, используемая устно или визуально, которая долгое время считались «золотым стандартом». Однако, достаточно часто, она является неприемлемой из-за нарушения коммуникативной способности пациента (афазия, дисфазия), изменения психического статуса или нарушения сознания, использования седативных средств и/или ИВЛ. Наряду со шкалами боли для оценки боли в ОИТ (Шкала поведенческой боли у интубированных (BPS) и неинтубированных (BPS-NI) пациентов и др.) настоятельно рекомендуется использовать жизненно важные параметры (частоту сердечных сокращений, артериальное давление, частоту дыхания). Обеспечение адекватной анальгезии у критических больных требует тонкого баланса между купированием боли и предотвращением чрезмерного седативного эффекта путем тщательного титрова-

Таблица 2

Характеристика основных седативных и анальгетических средств (Yosuke Homma et al, 2020)

Препарат	Путь введения	Дозирование начальная доза (дополнительная доза)	Начало, мин.	Пик, Мин	Продолжительность, мин	Противопоказания
Пропофол	Внутривенный	Взрослые: 0,5–1,5 мг / кг (0,2–0,5 мг / кг за 0,5–1 мин) Пожилые люди: 0,5 мг / кг или меньше. ≤3 лет: 2,0 мг / кг Педиатрия: 1,5 мг / кг.	0,5–1	1–1,5	5–10	
Мидазолам	Внутривенный Пероральный, интраназальный, ректальный	Взрослые: 0,02–0,04 мг / кг (та же доза через 2–3 мин). Дети: 0,05–0,1 мг / кг (та же доза через 2–3 мин). 0,25–0,75 мг / кг, не более 10 мг	0,5–1 10–30	2–3 30	30 60-90	
Тиопентал	Внутривенный	Взрослые: 3-5 мг / кг (50-100 мг) Дети: 5-8 мг / кг.	0,2–0,5	1	5–10	Астматический статус порфирии
Дексмедетомидин	Внутривенный	0,2–0,7 мкг / кг / ч	5–10	15–30	4–250*	
Фентанил	Внутривенный	Взрослые: 0,5–1 мкг / кг (0,025–0,5 мкг / кг) Дети: 1-2 мкг / кг (1 мкг / кг).	0,5	2–4	20	
Кетамин	Внутривенный	1–1,5 мг / кг (0,5–1 мг / кг за 2 мин)	0,5–1	1	10–15	Младенцы <3 месяцев Шизофрения
Кетофол (комбинация кетамина и пропофола)	Внутривенный	0,5 мг / кг для каждого кетамина и пропофола (0,1–0,25 мг / кг соответственно)	0,5–1	1	10–15	Младенцы <3 месяцев Шизофрения

*зависит от продолжительности инфузии (от 4 минут после 10-минутной инфузии до 250 минут после 8-часовой инфузии).

ния дозировки анальгетика до желаемого эффекта препарата и должно носить превентивный упреждающий характер [2,3,9].

Болевая реакция формируется на разных уровнях нервной системы, поэтому обезболивание включает воздействие на периферическую (выключение рецепции и проведения возбуждения по аксонам) и центральную нервную систему (подавление деятельности образований нервной системы, участвующих в проведении, модуляции и интеграции боли), в связи с чем для обезболивания применяются местные анестетики, нестероидные противовоспалительные средства, опиоиды.

Наиболее эффективными препаратами для лечения сильной боли у больных являются опиоиды. Внутривенные опиоиды рекомендуется рассматривать в качестве препаратов первого ряда для лечения

ненейропатической боли у пациентов в критическом состоянии. Их широко применяют, несмотря на известные неблагоприятные эффекты - угнетение сознания, дыхания, перистальтики, кашля, иммунного ответа. Предпочтительными анальгетиками являются фентанил и ремифентанил, приоритетно в виде инфузий [9,32,33].

Были проанализированы девять рандомизированных контролируемых испытаний, в которых сравнивалась анальгоседация на основе ремифентанила с другими обычно используемыми препаратами (фентанил, мидазолам, морфин и пропофол) для седации в отделении интенсивной терапии, и одно испытание, в котором сравнивали морфин с ежедневным прерыванием седации пропофолом или мидазоламом. Ремифентанил является идеальным средством для анальгоседации из-за его легкой титруемости и органонезависимого метаболизма. По сравнению с седативно-снотворными режимами, схемы на основе ремифентанила были связаны с более короткой продолжительностью ИВЛ, более быстрым отлучением от аппарата ИВЛ и более коротким сроком пребывания в ОИТ. Анальгоседация хорошо переносилась, без существенных различий гемодинамической стабильности по сравнению с седативно-гипнотическими режимами [28].

Длительное применение опиоидов может приводить к развитию Опиоидной Толерантности, как следствие - к увеличению дозы и частоты введения для достижения анальгетического эффекта, развитию хронической боли и физической зависимости. Толерантность к анальгезирующим эффектам опиоидов развивается быстрее, чем толерантность к угнетению дыхания, что объясняет повышенный риск гиповентиляции при повышении дозы при толерантности. Как продолжительность приема, так и доза препаратов, по-видимому, влияют на развитие толерантности; инфузии вызывают толерантность быстрее, чем прерывистая терапия. Сильнодействующий опиоид ремифентанил вызывает толерантность быстрее, чем менее сильнодействующий меперидин. Длительное применение опиоидов и развитие опиоидной толерантности у больных вносит свой вклад в проблему «опиоидного кризиса» [29,30].

Еще одним осложнением длительного применения опиоидов является Опиоидно-Индуцированная Гипералгезия (opioid - induced hyperalgesia) –это состояние ноцицептивной сенситизации в результате нейропластических изменений в ЦНС и активации mu- и NMDA- рецепторов. Клиническими симптомами являются аллодиния (боль вследствие воздействия раздражителей, обычно её не вызывающих), миоклонус, делирий, парадоксальное усиление боли (!), коррелирующее с увеличением дозы опиоида. У лиц с токсикоманией, получающих поддерживающую терапию метадоном или бупренорфином, наблюдается опиоид-индуцированная гипералгезия, которая отсутствует у лиц, не получающих опиоиды. Лечение Опиоидно-Индуцированной Гипералгезии у пациентов включает замену опиоидов на частичные опиоидные агонисты (бупренорфин), использование антагонистов NMDA- рецепторов (кетамин), ингибиторов ЦОГ-2, габапентинов (прегабалин), при возбуждении– дексмедитомедина (селективный агонист α2-адренорецепторов с седативным и обезболивающем действием, не вызывающим депрессию дыхания) [24,29].

Мультимодальный подход к обезболиванию сочетает в себе использование более чем одного анальгетика, каждый из которых имеет разные механизмы действия. Использование нескольких групп анальгетиков ослабляет побочные эффекты каждого отдельного агента. Пациенты могут быть защищены от побочных эффектов опиоидов, таких как седация, галлюцинации и опиоидная гипералгезия/зависимость/абстиненция, при одновременном применении неопиоидных препаратов, таких как низкие дозы кетамина, нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) – ацетаминофен (парацетамол), кеторолак, нефопам и др., а также немедикаментозных приемов (например, музыка, криотерапия, методы отвлечения внимания, иглоукалывание …), что будет способствовать более раннему снятию с ИВЛ и активному когнитивному восстановлению. Дополнительными адъювантами для лечения спастической боли являются миорелаксан-

ты - мидокалм, баклофен, сирдалуд [9, 24].

Практически все руководства по купированию боли рекомендуют применение НПВС. Наряду с доказанной анальгетической активностью, у НПВС существует ряд побочных эффектов: тошнота, диарея, гиперчувствительность, ангионевротический отек, бронхоспазм, поражение слизистой желудка, печени, почек и др. В последние годы появились сведения, что НПВС могут оказывать негативное воздействие на метаболизм костной ткани. Экспериментальные исследования на животных показывают, что НПВС ингибируют ЦОГ-2 и могут привести к ухудшению сращения переломов вследствие угнетения остеопарации. Эффекты ингибиторов ЦОГ-2 являются обратимыми и зависят от дозы и длительности применения, поэтому целесообразно лишь кратковременное введение ингибиторов ЦОГ-2. С учетом небольшого числа научных исследований у человека, ЦОГ-2-ингибиторы можно рассматривать как потенциальный фактор риска для заживления переломов и избегать у пациентов с замедленнымсращениемпереломов[25,26,27].

Характеристика, риски и побочные эффекты НПВС представлены на рис.1

Местные анестетики часто используются для периоперационного или послеоперационного (например, проводниковая, люмбальная или эпидуральная анестезия) обезболивания пациентов. В ряде случаев, их применение может приводить к осложнениям и смерти у хирургических пациентов, в результате системной токсичности. Системная токсичность местных анестетиков обусловлена высокой концентрацией свободной фракции анестетиков в плазме, приводящей к блокаде Na-каналов миокарда и нарушению A-V-проводимости, а также ингибированию митохондрий с преимущественным поражением органов с анаэробным метаболизмом – сердца и головного мозга.

Признаками токсической передозировки являются шум в ушах, головокружение, возбуждение, судороги, тахикардия, гипер- и гипотония, аритмии, нарушение дыхания и смерть. Интенсивная терапия включает купирование судорог (мидазолам 1-5 мг, при неэффективности - сукцинилхолин), кардиореспираторную поддержку, при реанимации – адреналин в низких дозах (<1 мкг/кг) и амиодарон. Не рекомендованы вазопрессин, лидокаин. прокаинамид, пропофол! Согласноконцепции «Липидное спасение», антидотом местных анестетиков являются жировые эмульсии.

Американское общество региональной анестезии и медицины боли и Ассоциация анестезиологов Великобритании и Ирландии рекомендуют:

1. болюсное введение - 1,5 мл/кг интралипида 20% в течение 1 мин, а затем непрерывная инфузия - 0,25 мл/кг/мин не менее 10 мин после стабилизации гемодинамики;
2. если гемодинамическая стабильность не достигнута, следует рассматривать не более двух повторных болюсов интралипида 20% (1,5 мл/кг) с последующей инфузией большей дозы (0,5 мл/кг/мин);
3. в качестве верхнего предела для начальной терапиирекомендуется ≈10 мл/кг интралипида 20%, введенного не быстрее чем за 30 минут.

Также рекомендуется следующая схема: для пациента с массой тела 70 кг- введение внутривенного болюса -100 мл Intralipid® 20% в течение 1 мин, а затем - непрерывная инфузия -1000 мл/ч Intralipid® 20% [22, 23].

Выводы:

Таким образом, у пациентов в критическом состоянии достижение и поддержание адекватного уровня анальгоседации является фундаментальной частью программы лечения. Значительного улучшения клинических исходов можно добиться путем внедрения эффективных стратегий по оптимизации обезболивания, снижения воздействия седативных средств, а также профилактики и лечения делирия у пациентов в отделении интенсивной терапии. Глубокий уровень седации следует поддерживать у пациентов с такими состояниями, как рефрактерный эпилептический статус, пароксизмальная симпатическая активность, целевое регулирование температуры или рефрактерная внутричерепная гипертензия. Целевую седацию следует рассматривать в контексте пакета ABCDEF. При применении легкой седации следует применять пропофол или дексмедетомидин, У пациентов, находящихся на ИВЛ, приоритетно использование фента-

Препарат	Дозировки (средние, максимальные)	Механизм действия	Положительные свойства	Сложности при применении, риски и побочные эффекты
Парацетамол (Ацетаминофен, Панадол)	500 мг 3–4 раза в сутки, максимальная доза 4 г (у злоупотребляющих алкоголем – 2 г)	Не до конца изучен, ингибитор ЦОГ	Низкий потенциал развития побочных эффектов у детей, а также у взрослых без сопутствующих заболеваний	Относительно слабый анальгетик (++), трудно использовать в качестве монотерапии. Малая терапевтическая широта. При превышении дозировки, а также у злоупотребляющих алкоголем возможно развитие фульминантной печеночной недостаточности. Нефротоксичность!
Ацетилсалициловая кислота (Аспирин)	250–500 (1000) мг 2–6 раз в сутки, не более 4 г	Необратимый неселективный ингибитор ЦОГ, в малых дозах – ингибитор ЦОГ-1	Кардиопротекция (в малых дозах), низкая стоимость	Слабый анальгетический эффект (++), трудно использовать в качестве монотерапии. Может вызывать «аспириновую» астму и эрозивно-язвенные поражения ЖКТ, а также повышает риск развития кровотечений. Противопоказано применение у детей до 15 лет ввиду риска развития синдрома Рейе
Ибупрофен (Нурофен)	200 мг 3 – 4 раза в сутки, не более 1200 мг	Неселективный ингибитор ЦОГ	Приемлемое сочетание эффективности (+++)/ безопасности	Может вызывать эрозивно-язвенные поражения ЖКТ, дегенерацию хрящей суставных поверхностей. Применяется с осторожностью при нарушении функции печени и почек
Кетопрофен (Кетонал)	50–100 мг 1–2 раза в сутки, не более 200 мг	Ингибитор ЦОГ, в большей степени – ЦОГ-1	Очень высокая эффективность (+++++), имеет центральное действие	Исключительно высокий риск эрозивно-язвенного поражения ЖКТ и дегенерации хрящевой ткани! Нефротоксичность, гепатотоксичность, миелотоксичность
Метамизол (Анальгин)	250–500 мг 2–3 раза в сутки, не более 3 г	Ингибитор ЦОГ, в большей степени – ЦОГ-1	Достаточно высокая эффективность (++++), низкая стоимость	Ввиду выраженной миелотоксичности (высокий риск развития агранулоцитоза) запрещен к применению в большинстве стран мира. Гепатотоксичность
Напроксен	250–500 мг 2 раза в сутки, не более 1,75 г	Ингибитор ЦОГ, в большей степени – ЦОГ-1	Может назначаться совместно с аспирином в низких дозах, отсутствие кардиотоксичности	Умеренная эффективность (+++). При применении отмечены кровотечения и перфорации ЖКТ
Мелоксикам (Мовалис)	7,5–15 мг 1 раз в сутки, не более 15 мг	Ингибитор ЦОГ, в большей степени – ЦОГ-2	Высокая эффективность (++++) при очень хорошей переносимости, низкий риск развития повреждения органов ЖКТ	Противопоказан при тяжелой печеночной недостаточности, но при клинически стабильном циррозе печени снижение дозы препарата не требуется
Диклофенак (Ортофен, Вольтарен)	25–50 мг 2–3 раза в сутки, не более 150 мг	Неселективный ингибитор ЦОГ	Низкая токсичность	Умеренная эффективность (+++). Высокий риск эрозивно-язвенного поражения ЖКТ и дегенерации хрящевой ткани при длительном применении! Часто вызывает аллергические реакции
Нимесулид (Найз, Нимесил)	100 мг 2 раза в сутки, не более 400 мг	Селективный ингибитор ЦОГ-2	Достаточно высокая эффективность (+++)	Курс применения не может превышать 15 дней в связи с высоким риском поражения печени, при применении желателен контроль АСТ и АЛТ, абсолютно противопоказан при язвенной болезни, потенциально может повышать риск инфаркта миокарда
Целекоксиб (Целебрекс)	100 мг 2 раза в сутки, не более 400 мг	Селективный ингибитор ЦОГ-2	Низкий потенциал побочных эффектов на ЖКТ и хрящевую ткань	Согласно инструкции по применению, ввиду повышения риска инфаркта миокарда, рекомендован прием максимально короткими курсами и в наименьших рекомендованных дозах; нежелательно совместное применение с аспирином
Пенталгин	1 таб. 2 раза в сутки, не более 4 таб.	Комбинированный препарат	Высокая эффективность (++++)	Содержит опиоидный анальгетик (кодеин)! Может вызывать зависимость и привыкание. Ожидаемы трудности при необходимости «переключить» на другой НПВС. Высокий потенциал лекарственных взаимодействий (ввиду наличия фенобарбитала), гепатотоксичность, миелотоксичноть (содержит метамизол)

Рисунок 1 Риски и побочные эффекты НПВС [31].

нила и ацетаминофена в виде инфузии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Deffland M, et al. Effects of pain, sedation and delirium monitoring on clinical and economic outcome: A retrospective study. PLoS One. 2020 Sep 2;15(9):e0234801. doi: 10.1371/journal.pone.0234801. eCollection 2020.PMID: 32877411
2. Chester K, Greene KN, Brophy GM. Sedation in the critical care unit. In: In: Prabhakar H, Ali Z., editors. Textbook of Neuroanesthesia and Neurocritical Care, 1st ed. Vol II, Singapore: Springer; 2019. pp. 299–318. DOI: 10.1007/978-981-13-3390-3_21
3. Hemanshu Prabhakar, Swagata Tripathy, Nidhi Gupta, Vasudha Singhal, Charu Mahajan, Indu Kapoor, Jaya Wanchoo, and Mani Kalaivani. Consensus Statement on Analgo-sedation in Neurocritical Care and Review of Literature. Indian J Crit Care Med. 2021 Feb; 25(2): 126–133. doi: 10.5005/jp-journals-10071-23712.
4. Ely EW, Shintani A, Truman B, Speroff T, Gordon SM, Harrell FE Jr, Inouye SK, Bernard GR, Dittus RS. Delirium as a predictor of mortality in mechanically ventilated patients in the intensive care unit. JAMA. 2004 Apr 14;291(14):1753-62. doi: 10.1001/jama.291.14.1753.PMID: 15082703
5. Girard TD, Jackson JC, Pandharipande PP, Pun BT, Thompson JL, Shintani AK, et al. Delirium as a predictor of long-term cognitive impairment in survivors of critical illness. Critical care medicine. 2010;38:1513–20. doi: 10.1097/CCM.0b013e3181e47be1
6. Slooter AJC, van de Leur RR, Zaal IJ. Delirium in critically ill patients. Handb Clin Neurol. 2017;141:449–66. 10.1016/B978-0-444-63599-0.00025-9
7. Christopher G Hughes, Christina J Hayhurst , Pratik P Pandharipande, Matthew S Shotwell, Xiaoke Feng, Jo Ellen Wilson, Nathan E Brummel, Timothy D Girard, James C Jackson, E Wesley Ely , Mayur B Patel. Association of Delirium during Critical Illness With Mortality: Multicenter Prospective Cohort Study. Anesth Analg. 2021 Apr 30. doi: 10.1213/ANE.0000000000005544. Online ahead of print.
8. Pratik Pandharipande, MD, MSCI,* Bryan A. Cotton, MD, FACS,II Ayumi Shintani, PhD, MPH,‡ Jennifer Thompson, MPH,‡ Brenda Truman Pun, MSN, ACNP,† John A. Morris, Jr., MD, FACS,II Robert Dittus, MD, MPH,** andE. Wesley Ely, MD, MPH**†PREVALENCE AND RISK FACTORS FOR DEVELOPMENT OF DELIRIUM IN SURGICAL AND TRAUMA ICU PATIENTS. J Trauma. Author manuscript; available in PMC 2013 Sep 15. doi: 10.1097/TA.0b013e31814b2c4d
9. Juliana Barr, M.D. Gilles L. Fraser, Pharm.D. Kathleen Puntillo, RN E. Wesley Ely, M.D.Céline Gélinas, RN Joseph F. Dasta, M.SC. Judy E. Davidson, D.N.P.John W. Devlin, Pharm.D. John P. Kress, M.D. Aaron M. Joffe, D.O. ... Show more Clinical practice guidelines for the management of pain, agitation, and delirium in adult patients in the intensive care unit: Executive summary.American Journal of Health-System Pharmacy, Volume 70, Issue 1, 1 January 2013, Pages 53–58, https://doi.org/10.1093/ajhp/70.1.53.
10. Gitti N, Renzi S, Marchesi M, Bertoni M, Lobo FA, Rasulo FA, Goffi A, Pozzi M, Piva S. Seeking the Light in Intensive Care Unit Sedation: The Optimal Sedation Strategy for Critically Ill Patients. Front Med (Lausanne). 2022 Jun 24;9:901343. doi: 10.3389/fmed.2022.901343. eCollection 2022.PMID: 35814788 Free PMC article. Review.
11. Kress JP, O'Connor MF, Pohlman AS, Olson D, Lavoie A, Toledano A, et al. Sedation of critically ill patients during mechanical ventilation. A comparison of propofol and midazolam. Am J Respir Crit Care Med. (1996) 153:1012–8. DOI: 10.1164/ajrccm.153.3.8630539.
12. Nassar AP, Jr, Park M. Daily sedative interruption versus intermittent sedation in mechanically ventilated critically ill patients: a randomized trial. Ann Intensive Care. (2014). doi: 10.1186/2110-5820-4-14.
13. Green SM, Krauss B. Procedural sedation terminology: moving beyond 'conscious sedation'. Ann Emerg Med 2002; 39:433. doi: 10.1067/mem.2002.122770.
14. Gregory Dobson MD, Matthew A. Chong MD, Lorraine Chow MD, Alana Flexman MD, Heather Hurdle MD, Matthew Kurrek MD, Claude Laflamme MD, Michel-Antoine Perrault MD, Kathryn Sparrow MD, Shean Stacey MD, Petrus A. Swart MD Michael Wong MD. Procedural sedation: a position paper of the Canadian Anesthesiologists' Society

Sédation procédurale : exposé de principe de la Société canadienne des anesthésiologistes. Canadian Journal of Anesthesia/Journal canadien d'anesthésie volume 65, pages1372–1384(2018)Cite this article. DOI: 10.1007/s12630-018-1248-2.
15. В.В. Лихванцев. Процедурная седация. congress-ph.ru
16. Homma Y, Norii T, Kanazawa T, Hoshino A, Arino S, Takase H, Albright D, Funakoshi H; Japan Society of Procedural Sedation and Analgesia.
A mini-review of procedural sedation and analgesia in the emergency department. Acute Med Surg. 2020 Oct 6;7(1):e574. doi: 10.1002/ams2.574. eCollection 2020 Jan-Dec.
17. Giovanni Zagli 1, Francesca Tarantini, Manuela Bonizzoli, Alessandro Di Filippo, Adriano Peris, Angelo Raffaele De Gaudio, Pierangelo Geppetti/ Altered pharmacology in the Intensive Care Unit patient/ Fundam Clin Pharmacol. 2008 Oct;22(5):493-501. doi: 10.1111/j.1472-8206.2008.00623.x. Epub 2008 Jul 24.
18. J Barr , A Donner. Optimal intravenous dosing strategies for sedatives and analgesics in the intensive care unit. Crit Care Clin . 1995 Oct;11(4):827-47.
19. Gilles L Fraser , John W Devlin, Craig P Worby, Waleed Alhazzani, Juliana Barr, Joseph F Dasta, John P Kress, Judy E Davidson, Frederick A Spencer . Benzodiazepine versus nonbenzodiazepine-based sedation for mechanically ventilated, critically ill adults: a systematic review and meta-analysis of randomized trials.Crit Care Med. 2013 Sep;41(9 Suppl 1):S30-8. doi: 10.1097/CCM.0b013e3182a16898.
20. Aibek E. Mirrakhimov, Prakruthi Voore, Oleksandr Halytskyy, Maliha Khan, and Alaa M. Ali. Propofol Infusion Syndrome in Adults: A Clinical UpdateCrit Care Res Pract. 2015; 2015: 260385.Published online 2015 Apr 12. doi: 10.1155/2015/260385
21. Hemphill S1, McMenamin L2, Bellamy MC3, Hopkins PM4.Propofol infusion syndrome: a structured literature review and analysis of published case reports. Br J Anaesth. 2019 Apr;122(4):448-459. doi: 10.1016/j.bja.2018.12.025. Epub 2019 Feb 6.
22. AAGBI Safety Guideline. Management of severe local anaesthetic toxicity. 2010. https://www.aagbi.org/sites/default/files/la_toxicity_2010_0.pdf (accessed on 10 th August 2017).
23. Kenichi Sekimoto, Masaru Tobe, and Shigeru SaitoLocal anesthetic toxicity: acute and chronic managementAcute Med Surg. 2017 Apr; 4(2): 152–160. Published online 2017 Mar 6. doi: 10.1002/ams2.265.
24. Sullivan D, Lyons M, Montgomery R, Quinlan-Colwell A. Exploring Opioid-Sparing Multimodal Analgesia Options in Trauma: A Nursing Perspective. J Trauma Nurs. 2016 Nov/Dec; 23(6):361-375. doi: 10.1097/JTN.0000000000000250.
25. Wheeler P1, Batt ME.Do non-steroidal anti-inflammatory drugs adversely affect stress fracture healing? A short review. Br J Sports Med. 2005 Feb;39(2):65-9. doi: 10.1136/bjsm.2004.012492.
26. Lisowska B1, Kosson D2, Domaracka K3.Positives and negatives of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in bone healing: the effects of these drugs on bone repair. Drug Des Devel Ther. 2018 Jun 21;12:1809-1814. doi: 10.2147/DDDT.S164565. eCollection 2018.
27. Ippokratis Pountos, 1 Theodora Georgouli, 1 Giorgio M. Calori, 2 and Peter V. Giannoudis 1Do Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs Affect Bone Healing? A Critical Analysis. ScientificWorldJournal. 2012; 2012: 606404.Published online 2012 Jan 4. doi: 10.1100/2012/606404.
28. Sandeep Devabhakthuni 1, Michael J Armahizer, Joseph F Dasta, Sandra L Kane-Gill. Analgosedation: a paradigm shift in intensive care unit sedation practice. Ann Pharmacother. 2012 Apr;46(4):530-40. doi: 10.1345/aph.1Q525. Epub 2012 Apr 10.
29. Hayhurst CJ1, Durieux ME. Differential Opioid Tolerance and Opioid-induced Hyperalgesia: A Clinical Reality. Anesthesiology. 2016 Feb;124(2):483-8. doi: 10.1097/ALN.0000000000000963.
30. J.A. Jeevendra Martyn, M.D., Jianren Mao, M.D., Ph.D., and Edward A. Bittner, M.D., Ph.D. Opioid Tolerance in Critical Illness. January 24, 2019
N Engl J Med 2019; 380:365-378. DOI: 10.1056/NEJMra1800222.
31. Ашихмин Я.И., Драпкина О.М. Лечение болевого синдрома с позиции

эффективности и безопасности. ЭФ. Ревматология. Травматология. Ортопедия. 1/2011. Стр.38-43.
32. Ely EW. The ABCDEF bundle: science and philosophy of how ICU liberation serves patients and families. Crit Care Med. 2017;45:321–330. doi: 10.1097/CCM.0000000000002175.
33. Gerald Chanques, Jean-Michel Constantin, John W. Devlin, E. Wesley Ely, Gilles L. Fraser, Céline Gélinas, Timothy D. Girard, Claude Guérin, Matthieu Jabaudon, Samir Jaber, Sangeeta Mehta, Thomas Langer, Michael J. Murray, Pratik Pandharipande, Bhakti Patel, Jean-François Payen, Kathleen Puntillo, Bram Rochwerg, Yahya Shehabi, Thomas Strøm, Hanne Tanghus Olsen, and John P. Kress Analgesia and sedation in patients with ARDS Intensive Care Med. 2020; 46(12): 2342–2356. Published online 2020 Nov10. doi: 10.1007/s00134-020-06307-9

REFERENCES

1. Deffland M, et al. Effects of pain, sedation and delirium monitoring on clinical and economic outcome: A retrospective study. PLoS One. 2020 Sep 2;15(9):e0234801. doi: 10.1371/journal.pone.0234801. eCollection 2020.PMID: 32877411
2. Chester K, Greene KN, Brophy GM. Sedation in the critical care unit. In: In: Prabhakar H, Ali Z., editors. Textbook of Neuroanesthesia and Neurocritical Care, 1st ed. Vol II, Singapore: Springer; 2019. pp. 299–318. DOI: 10.1007/978-981-13-3390-3_21
3. Hemanshu Prabhakar, Swagata Tripathy, Nidhi Gupta, Vasudha Singhal, Charu Mahajan, Indu Kapoor, Jaya Wanchoo, and Mani Kalaivani. Consensus Statement on Analgo-sedation in Neurocritical Care and Review of Literature. Indian J Crit Care Med. 2021 Feb; 25(2): 126–133. doi: 10.5005/jp-journals-10071-23712.
4. Ely EW, Shintani A, Truman B, Speroff T, Gordon SM, Harrell FE Jr, Inouye SK, Bernard GR, Dittus RS. Delirium as a predictor of mortality in mechanically ventilated patients in the intensive care unit. JAMA. 2004 Apr 14;291(14):1753-62. doi: 10.1001/jama.291.14.1753.PMID: 15082703
5. Girard TD, Jackson JC, Pandharipande PP, Pun BT, Thompson JL, Shintani AK, et al. Delirium as a predictor of long-term cognitive impairment in survivors of critical illness. Critical care medicine. 2010;38:1513–20. doi: 10.1097/CCM.0b013e3181e47be1
6. Slooter AJC, van de Leur RR, Zaal IJ. Delirium in critically ill patients. Handb Clin Neurol. 2017;141:449–66. 10.1016/B978-0-444-63599-0.00025-9
7. Christopher G Hughes, Christina J Hayhurst , Pratik P Pandharipande, Matthew S Shotwell, Xiaoke Feng, Jo Ellen Wilson, Nathan E Brummel, Timothy D Girard, James C Jackson, E Wesley Ely , Mayur B Patel. Association of Delirium during Critical Illness With Mortality: Multicenter Prospective Cohort Study. Anesth Analg. 2021 Apr 30. doi: 10.1213/ANE.0000000000005544. Online ahead of print.
8. Pratik Pandharipande, MD, MSCI,* Bryan A. Cotton, MD, FACS,II Ayumi Shintani, PhD, MPH,‡ Jennifer Thompson, MPH,‡ Brenda Truman Pun, MSN, ACNP,† John A. Morris, Jr., MD, FACS,II Robert Dittus, MD, MPH,** andE. Wesley Ely, MD, MPH**†PREVALENCE AND RISK FACTORS FOR DEVELOPMENT OF DELIRIUM IN SURGICAL AND TRAUMA ICU PATIENTS. J Trauma. Author manuscript; available in PMC 2013 Sep 15. doi: 10.1097/TA.0b013e31814b2c4d
9. Juliana Barr, M.D. Gilles L. Fraser, Pharm.D. Kathleen Puntillo, RN E. Wesley Ely, M.D.Céline Gélinas, RN Joseph F. Dasta, M.SC. Judy E. Davidson, D.N.P.John W. Devlin, Pharm.D. John P. Kress, M.D. Aaron M. Joffe, D.O. ... Show more Clinical practice guidelines for the management of pain, agitation, and delirium in adult patients in the intensive care unit: Executive summary.American Journal of Health-System Pharmacy, Volume 70, Issue 1, 1 January 2013, Pages 53–58, https://doi.org/10.1093/ajhp/70.1.53.
10. Gitti N, Renzi S, Marchesi M, Bertoni M, Lobo FA, Rasulo FA, Goffi A, Pozzi M, Piva S. Seeking the Light in Intensive Care Unit Sedation: The Optimal Sedation Strategy for Critically Ill Patients. Front Med (Lausanne). 2022 Jun 24;9:901343. doi: 10.3389/fmed.2022.901343. eCollection 2022.PMID: 35814788 Free PMC article. Review.
11. Kress JP, O'Connor MF, Pohlman AS, Olson D, Lavoie A, Toledano A, et al.

Sedation of critically ill patients during mechanical ventilation. A comparison of propofol and midazolam. Am J Respir Crit Care Med. (1996) 153:1012–8. DOI: 10.1164/ajrccm.153.3.8630539.
12. Nassar AP, Jr, Park M. Daily sedative interruption versus intermittent sedation in mechanically ventilated critically ill patients: a randomized trial. Ann Intensive Care. (2014). doi: 10.1186/2110-5820-4-14.
13. Green SM, Krauss B. Procedural sedation terminology: moving beyond 'conscious sedation'. Ann Emerg Med 2002; 39:433. doi: 10.1067/mem.2002.122770.
14. Gregory Dobson MD, Matthew A. Chong MD, Lorraine Chow MD, Alana Flexman MD, Heather Hurdle MD, Matthew Kurrek MD, Claude Laflamme MD, Michel-Antoine Perrault MD, Kathryn Sparrow MD, Shean Stacey MD, Petrus A. Swart MD Michael Wong MD. Procedural sedation: a position paper of the Canadian Anesthesiologists' Society Sédation procédurale : exposé de principe de la Société canadienne des anesthésiologistes. Canadian Journal of Anesthesia/Journal canadien d'anesthésie volume 65, pages1372–1384(2018)Cite this article. DOI: 10.1007/s12630-018-1248-2.
15. V.V. Lihvancev. Procedurnaya sedaciya. congress-ph.ru (in Russian)
16. Homma Y, Norii T, Kanazawa T, Hoshino A, Arino S, Takase H, Albright D, Funakoshi H; Japan Society of Procedural Sedation and Analgesia. A mini-review of procedural sedation and analgesia in the emergency department. Acute Med Surg. 2020 Oct 6;7(1):e574. doi: 10.1002/ams2.574. eCollection 2020 Jan-Dec.
17. Giovanni Zagli 1, Francesca Tarantini, Manuela Bonizzoli, Alessandro Di Filippo, Adriano Peris, Angelo Raffaele De Gaudio, Pierangelo Geppetti/ Altered pharmacology in the Intensive Care Unit patient/ Fundam Clin Pharmacol. 2008 Oct;22(5):493-501. doi: 10.1111/j.1472-8206.2008.00623.x. Epub 2008 Jul 24.
18. J Barr 1, A Donner. Optimal intravenous dosing strategies for sedatives and analgesics in the intensive care unit. Crit Care Clin . 1995 Oct;11(4):827-47.
19. Gilles L Fraser , John W Devlin, Craig P Worby, Waleed Alhazzani, Juliana Barr, Joseph F Dasta, John P Kress, Judy E Davidson, Frederick A Spencer . Benzodiazepine versus nonbenzodiazepine-based sedation for mechanically ventilated, critically ill adults: a systematic review and meta-analysis of randomized trials.Crit Care Med. 2013 Sep;41(9 Suppl 1):S30-8. doi: 10.1097/CCM.0b013e3182a16898.
20. Aibek E. Mirrakhimov, Prakruthi Voore, Oleksandr Halytskyy, Maliha Khan, and Alaa M. Ali. Propofol Infusion Syndrome in Adults: A Clinical UpdateCrit Care Res Pract. 2015; 2015: 260385.Published online 2015 Apr 12. doi: 10.1155/2015/260385
21. Hemphill S1, McMenamin L2, Bellamy MC3, Hopkins PM4.Propofol infusion syndrome: a structured literature review and analysis of published case reports. Br J Anaesth. 2019 Apr;122(4):448-459. doi: 10.1016/j.bja.2018.12.025. Epub 2019 Feb 6.
22. AAGBI Safety Guideline. Management of severe local anaesthetic toxicity. 2010. https://www.aagbi.org/sites/default/files/la_toxicity_2010_0.pdf (accessed on 10 th August 2017).
23. Kenichi Sekimoto, Masaru Tobe, and Shigeru SaitoLocal anesthetic toxicity: acute and chronic managementAcute Med Surg. 2017 Apr; 4(2): 152–160. Published online 2017 Mar 6. doi: 10.1002/ams2.265.
24. Sullivan D, Lyons M, Montgomery R, Quinlan-Colwell A. Exploring Opioid-Sparing Multimodal Analgesia Options in Trauma: A Nursing Perspective. J Trauma Nurs. 2016 Nov/Dec; 23(6):361-375. doi: 10.1097/JTN.0000000000000250.
25. Wheeler P1, Batt ME.Do non-steroidal anti-inflammatory drugs adversely affect stress fracture healing? A short review. Br J Sports Med. 2005 Feb;39(2):65-9. doi: 10.1136/bjsm.2004.012492.
26. Lisowska B1, Kosson D2, Domaracka K3.Positives and negatives of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in bone healing: the effects of these drugs on bone repair. Drug Des Devel Ther. 2018 Jun 21;12:1809-1814. doi: 10.2147/DDDT.S164565. eCollection 2018.
27. Ippokratis Pountos, 1 Theodora Georgouli, 1 Giorgio M. Calori, 2 and Peter V. Giannoudis 1Do Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs Affect Bone Healing? A

Critical Analysis. ScientificWorldJournal. 2012; 2012: 606404.Published online 2012 Jan 4. doi: 10.1100/2012/606404.
28. Sandeep Devabhakthuni 1, Michael J Armahizer, Joseph F Dasta, Sandra L Kane-Gill. Analgosedation: a paradigm shift in intensive care unit sedation practice. Ann Pharmacother. 2012 Apr;46(4):530-40. doi: 10.1345/aph.1Q525. Epub 2012 Apr 10.
29. Hayhurst CJ1, Durieux ME. Differential Opioid Tolerance and Opioid-induced Hyperalgesia: A Clinical Reality. Anesthesiology. 2016 Feb;124(2):483-8. doi: 10.1097/ALN.0000000000000963.
30. J.A. Jeevendra Martyn, M.D., Jianren Mao, M.D., Ph.D., and Edward A. Bittner, M.D., Ph.D. Opioid Tolerance in Critical Illness. January 24, 2019
N Engl J Med 2019; 380:365-378. DOI: 10.1056/NEJMra1800222.
31. Ashihmin YA.I., Drapkina O.M. Lechenie bolevogo sindroma s pozicii effektivnosti i bezopasnosti. EF. Revmatologiya. Travmatologiya. Ortopediya. 1/2011. Str.38-43. (in Russian)
32. Ely EW. The ABCDEF bundle: science and philosophy of how ICU liberation serves patients and families. Crit Care Med. 2017;45:321–330. doi: 10.1097/CCM.0000000000002175.
33. Gerald Chanques, Jean-Michel Constantin, John W. Devlin, E. Wesley Ely, Gilles L. Fraser, Céline Gélinas, Timothy D. Girard, Claude Guérin, Matthieu Jabaudon, Samir Jaber, Sangeeta Mehta, Thomas Langer, Michael J. Murray, Pratik Pandharipande, Bhakti Patel, Jean-François Payen, Kathleen Puntillo, Bram Rochwerg, Yahya Shehabi, Thomas Strøm, Hanne Tanghus Olsen, and John P. Kress Analgesia and sedation in patients with ARDS Intensive Care Med. 2020; 46(12): 2342–2356. Published online 2020 Nov10. doi: 10.1007/s00134-020-06307-9.

Сведенья об авторах:

Колесников Андрей Николаевич
- Государственная образовательная организация высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького» ДНР, г. Донецк, заведующий кафедрой анестезиологии, реаниматологии и неонатологии;
- д.мед.наук, профессор;
- почтовый адрес: пр. Ильича, 16, г. Донецк, 83003;
- E-mail: akolesnikov1972@gmail.com

Гридасова Елена Ивановна
- Государственная образовательная организация высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького» ДНР, г. Донецк, с.н.с кафедры анестезиологии, реаниматологии и неонатологии;
- к.мед.наук, доцент;
- почтовый адрес: пр. Ильича, 16, г. Донецк, 83003;
- E-mail: gridasowa@rambler.ru
- телефон (для связи): +7-949-357-86-45

Сорочинская Елена Викторовна
- Государственная образовательная организация высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького» ДНР, г. Донецк, ассистент кафедры анестезиологии, реаниматологии и неонатологии;
- почтовый адрес: пр. Ильича, 16, г. Донецк, 83003;
- E-mail: elena.sorochinskaya@inbox.ru
- телефон: +7-949-424-17-83