DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2021-25(3)-14

УДК: 616-089.5:616.89-008.452/.441.13:615.21

ПОРІВНЯЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА КЕТАМІНУ ТА ОКСИБУТИРАТУ НАТРІЮ В ЯКОСТІ АД'ЮВАНТНОЇ СЕДАЦІЇ ХВОРИХ З АЛКОГОЛЬНИМ ДЕЛІРІЄМ

Гаврилов О. О., Гомон М. Л., Слободянюк П. М., Головатий Г. В., Синюченко О. В., Козирев С. Н.
Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018)

Відповідальний за листування:
e-mail: anaesthesiologist93@gmail.com

Статтю отримано 21 травня 2021 р.; прийнято до друку 30 червня 2021 р.

Анотація. На сьогоднішній день зростає кількість резистентних до бензодіазепінів алкогольних делірій. Актуальним є пошук оптимальної схеми седативної терапії з поєднанням двох седативних засобів. Метою дослідження було порівняти ефективність стандартної седативної терапії з додаванням барбітуратів та схем з використанням кетаміну та оксибутирату натрію (ГОМК). Досліджено 60 пролікованих випадків, які були рандомізовані на 3 групи. У контрольній групі проводили стандартну седативну терапію з додаванням тіопенталу натрію. У першій дослідній групі поєднували інфузію кетаміну з діазепамом. У другій вводили оксибутират натрію з діазепамом. Оцінювали тривалість делірії, показники гемодинаміки, кортизол та серотонін плазми, лабораторні показники стану нирок та печінки. Використовували статистичні методи: U-критерій Манна-Уїтні, T-критерій Вілкоксона та H-критерій Крускалла-Уолліса. Тривалість делірії в дослідних групах була достовірно нижчою в порівнянні з контролем. Різниця в тривалості делірії між дослідними групами не виявлено. Це свідчить про зіставний ефект від використання як кетаміну, так і ГОМК. Усі групи показали достовірне зниження показників гемодинаміки в процесі лікування, проте в дослідних групах спостерігалось більше випадків гіпертонії та тахікардії на третій день, ніж в контрольній. Такі дані говорять про недостатній вплив комбінації діазепаму як з кетаміном, так і з оксибутиратом натрію на симпатико-адреналову систему. Кортизол плазми достовірно знижувався у всіх групах, різниця між контрольною та дослідними групами не було. Серотонін однаково підвищувався в усіх групах на третій день лікування. Отримані результати свідчать про те, що ефективність поєднання бензодіазепінів і з кетаміном, і з оксибутиратом натрію, є співставною зі стандартною схемою седативної терапії та не вирізняється за реакцією цих біомаркерів. Лабораторні показники стану нирок на третій день наростали лише в дослідних групах, що може свідчити про більший негативний вплив на нирки кетаміну та оксибутирату натрію. Показники стану печінки достовірно зменшувалися лише в групі кетаміну, в решті груп змін не відмічено. Використання кетаміну та оксибутирату натрію в якості ад'ювантної седативної терапії може скоротити тривалість епізоду делірії, але має недостатній вплив на гемодинаміку та може негативно впливати на стан нирок.

Ключові слова: делірій, стан відміни алкоголю, седативна терапія, кетамін, оксибутират натрію.

Вступ

Делірій є найважчою формою психічних та поведінкових розладів внаслідок вживання алкоголю, що може призводити до небезпечних ускладнень, таких як набряк мозку [6]. Єдиним шляхом забезпечення хворих є адекватна седативна терапія [2]. Препарати бензодіазепінового ряду є пріоритетними для забезпечення належного її рівня [10]. Багато досліджень повідомляють, що в людей з великим стажем зловживання алкоголем та з наявними попередніми епізодами делірії, формується так званий синдром резистентності до бензодіазепінів [8]. Додаткове використання барбітуратів часто призводить до розвитку гіпотонії та дихальних розладів [7].

Актуальним є пошук ад'ювантів, що в поєднанні з діазепамом можуть забезпечити належний рівень седативної терапії без розвитку побічних дій. Існують дані про зменшення випадків надлишкової седативної терапії при використанні кетаміну [9]. Ще одним перспективним напрямком є застосування оксибутирату натрію (ГОМК) [1].

Метою нашого дослідження було порівняти ефективність та безпечність традиційної схеми седативної терапії з схемою з додаванням кетаміну та оксибутирату натрію.

Матеріали та методи

Дослідження проведено на базі блоку інтенсивної

терапії наркологічного відділення №1 КНП "Центр терапії залежностей "Соціотерапія" ВОР та відділення анестезіології з ліжками для інтенсивної терапії КП "Калінівська центральна районна лікарня" КМР.

Досліджено 60 пролікованих випадків алкогольного делірії. Письмова інформована згода на участь у дослідженні була отримана від усіх законних представників пацієнтів. Середній вік хворих становив $46,82 \pm 8,94$ та коливався від 30 до 71 року. Переважну більшість пацієнтів складали чоловіки - 54 (90%). Усі хворі відповідали критеріям стану відміни алкоголю за Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders, fifth edition (DSM-5) та мали більше 20 балів за Clinical Institute Withdrawal Assessment of Alcohol Scale, Revised (CIWA-Ar). Стан делірії верифікувався за Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU) кожні 8 годин. Рівень седативної терапії визначали та контролювали за Richmond agitation-sedation scale (RASS) кожні 8 годин. Цільовий рівень седативної терапії, який утримувався у всіх пацієнтів, становив діапазон від 0 до -2 балів.

Усі хворі були рандомно розподілені на 3 групи, з яких одна - контрольна, а решта дві - дослідні. У контрольній групі використовували діазепам 10-20 мг через кожні 4-6 годин, при недостатній седативній терапії додатково роз-

починали інфузію тіопенталу натрію. У першій дослідній групі після індукції седації 20 мг діазепаму розпочинали інфузію кетаміну в початковій дозі 0,75 мг/кг/год. з подальшою корекцією дози залежно від рівня седації за RASS та робили додаткові внутрішньовенні болюси 10 мг діазепаму кожні 8 годин. У другій дослідній групі після 20 мг діазепаму вводили оксibuтират натрію в дозі 50 мг/кг, яка була розділена на три прийоми на добу з додатковими болюсами діазепаму в разі потреби. Усім пацієнтам в усіх групах з метою профілактики синдрому Верніке-Корсакова додатково вводили тіамін у дозі 250 мг на добу та коригували водний баланс.

Контрольними точками дослідження були наступні показники: тривалість епізоду делірію, середній артеріальний тиск (САТ) та частота серцевих скорочень (ЧСС), кортизол та серотонін плазми, лабораторні показники стану нирок (креатинін, сечовина) та печінки (АЛТ, АСТ). Лабораторні показники контролювали в перший та третій день лікування. Моніторинг стану серцево-судинної та дихальної систем проводили цілодобово.

Статистичну обробку отриманих даних проводили за допомогою програм MS Excel 2010 та SPSS Statistica 28 версії. З метою перевірки статистичної значущості відмінностей ми використали наступні критерії: Т-критерій Вілкоксона для двох пов'язаних вибірок, U-критерій Манна-Уїтні для двох незалежних вибірок, а також Н-критерій Крускалла-Уоллеса для порівняння трьох та більше вибірок. Вибір критеріїв базувався на твердженні, що розподіл даних був відмінним від нормального. Статистично вірогідною вважали різницю з $p < 0,05$.

Результати. Обговорення

Показники середньої тривалості делірію в дослідних групах були достовірно менші ($p < 0,05$), ніж у контрольній (табл. 1). Порівняння дослідних груп між собою не виявило відмінностей ($p \geq 0,05$). Зменшення тривалості делірію в дослідних групах, на нашу думку, пов'язано з тим, що оксibuтират натрію є хімічно спорідненою сполукою до ГАМК [3], яка є головним гальмівним медіатором ЦНС, а кетамін є блокаторм NMDA-рецепторів, активація яких є однією з головних ланок у патогенезі алкогольного делірію [5].

Показники САТ в усіх групах у перший день (табл. 1) статистично не відрізнялися ($p \geq 0,05$), спостерігалася тенденція до гіпертонії. На третій день і контрольна, і обидві дослідні групи показали достовірне зниження САТ ($p < 0,05$). При порівнянні рівня САТ на третій день між контрольною та дослідними групами статистично значущої різниці не виявлено ($p \geq 0,05$). При клінічному спостереженні ми виявили, що на третій день гіпертензія зберігалася у 2-х хворих (10%) контрольної групи, в групі кетаміну - у 3-х пацієнтів (15%), у групі оксibuтирату натрію - у 4-х хворих (20%). При цьому гіпотонія на третій день спостерігалася тільки у 2-х пацієнтів (10%) контрольної групи.

Показники ЧСС в перший день (табл. 1) у всіх групах достовірно не відрізнялися, $p \geq 0,05$, наявна тенденція до тахікардії. На третій день всі групи показали достовірне зниження середнього показника ЧСС, $p < 0,05$. Порівняння ЧСС між контрольною та дослідними групами не показало значущої різниці, $p \geq 0,05$. Клінічно ми спостерігали збереження тахікардії на третій день у 1-го хворого (5%) контрольної групи, у 3-х пацієнтів (15%) групи оксibuтирату натрію та в 5 хворих (25%) групи кетаміну.

Отримані результати можуть вказувати на те, що і кетамін, і оксibuтират натрію мають недостатній вплив на симпатико-адреналову систему. Однією з частих побічних дій ГОМК є саме артеріальна гіпертензія та тахікардія [11]. Кетамін має симпатикотонічну дію, яку ми намагалися нівелювати паралельним введенням бензодіазепінів, проте їхній ефект виявився недостатнім.

При дослідженні динаміки таких біомаркерів, як кортизол та серотонін плазми, ми виявили наступні особливості: рівень кортизолу в перший день був підвищений у переважної більшості пацієнтів - 49 (81,2%). По групах кількість хворих з підвищеним кортизолом була такою: 17 (85%) - в контрольній групі, 16 (80%) - в групі оксibuтирату натрію, 16 (80%) - в групі кетаміну. Серотонін плазми в перший день був меншим за норму в усіх пацієнтів (табл. 1).

У перший день лікування ми не виявили статистично достовірної різниці показників кортизолу між контрольною та дослідними групами, $p \geq 0,05$. Всі групи показали статистично значуще зменшення рівня кортизолу на третій день, $p < 0,05$. При порівнянні кортизолу між контролем та дослідними групами на третій день достовірної різниці не спостерігалось, $p \geq 0,05$.

Рівень серотоніну плазми в перший день між контрольною та дослідними групами не відрізнявся, $p \geq 0,05$. Усі групи показали достовірне збільшення рівня серотоніну плазми на третій день, $p < 0,05$. Статистично значущої різниці в показниках серотоніну на третій день між контрольною та дослідними групами не виявлено, $p \geq 0,05$.

Кортизол та серотонін плазми є чутливими біомаркерами, що вказують на важкість стану відміни алкоголю та можуть реагувати на седативну терапію [4]. Вплив на ці показники схем з використанням оксibuтирату натрію та кетаміну є зіваним.

При дослідженні лабораторних показників стану нирок та печінки ми отримали суперечливі дані. З одного боку, виявлено достовірне наростання показників сечовини та креатиніну на третій день у групах з використанням оксibuтирату натрію та кетаміну, $p < 0,05$. Статистично значущого зростання цих показників у контрольній групі не було, $p \geq 0,05$ (табл. 1). З іншого, ми спостерігали достовірне зниження показників АЛТ та АСТ на третій день лише в групі кетаміну, $p < 0,05$. Вірогідної різниці цих показників на третій день у контрольній групі та групі оксibuтирату натрію не виявлено, $p \geq 0,05$ (табл. 1). Такі результати дають нам можливість припускати,

Таблиця 1. Порівняння даних по ефективності та безпеці.

	Контроль (n=20)	Кетамін (n=20)	ГОМК (n=20)	Значення p
Тривалість делірію, дні	5,4±1,48	2,1±0,72	2,1±0,82	<0,001*
САТ (день 1), мм.рт.ст.	107,93±9,25	107,17±7,7	107,67±8,25	0,966**
САТ (день 3), мм.рт.ст.	92,69±6,72	95,58±9,98	98,33±6,13	0,293**
ЧСС (день 1), уд/хв	97,75±7,28	91,95±11,37	94,9±6,4	0,384**
ЧСС (день 3), уд/хв	79,9±6,92	85±9,1	82,4±5,4	0,651**
Кортизол (день 1), нмоль/л	22,42±3,48	22,31±2,95	22,99±3,45	0,927**
Кортизол (день 3), нмоль/л	18,77±2,76	18,27±2,5	18,63±2,31	0,934**
Серотонін (день 1), нг/мл	39,92±9,85	39,57±7,6	38,69±8,67	0,849**
Серотонін (день 3), нг/мл	62,81±9,81	65,2±9,21	63,88±9,98	0,727**
Сечовина (день 1), ммоль/л	6,92±2,04	5,09±1,74	6,69±0,96	0,009*
Сечовина (день 3), ммоль/л	6,9±0,98	6,76±1,7	7,83±0,92	0,023*
Креатинін (день 1), мкмоль/л	94,9±13,29	77,3±14,57	94,17±7,26	<0,001*
Креатинін (день 3), мкмоль/л	96,1±11,03	97,33±14	102,32±7,48	0,136**
АЛТ (день 1), мкмоль/(с*л)	1,14±0,44	1,51±0,35	1,09±0,26	0,043*
АЛТ (день 3), мкмоль/(с*л)	1,25±0,38	1,31±0,33	1,07±0,21	0,249**
АСТ (день 1), мкмоль/(с*л)	1,11±0,38	1,32±0,45	0,98±0,19	0,048*
АСТ (день 3), мкмоль/(с*л)	1,1±0,3	1,08±0,33	0,98±0,17	0,944**

Примітки: Дані представлені у вигляді М±σ, де М - середнє значення, а σ - середнє квадратичне відхилення; значення р вираховувалося за Н-критерієм Крускала-Уолліса: * - статистично достовірнa відмінність; ** - статистично недостовірнa відмінність.

що використання кетаміну та оксибутирату натрію негативно впливає на функціональний стан нирок, а вплив цих препаратів на печінку потребує подальшого вивчення.

Висновки та перспективи подальших розробок

1. Додаткова седативна терапія кетаміном та оксибутиратом натрію дозволяє однаковою мірою зменшити тривалість епізоду делірію в порівнянні зі стандартною седативною терапією.

2. Використання оксибутирату натрію та кетаміну для додаткової седативної терапії не усуває достатньою мірою гіперак-

тивність симпатико-адреналової системи.

3. Ефективність схем седативної терапії з додаванням оксибутирату натрію та кетаміну не верифікується такими чутливими біомаркерами, як кортизол та серотонін плазми.

4. Додаткова седативна терапія кетаміном та оксибутиратом натрію може справляти більший негативний ефект на функціональний стан нирок у порівнянні з традиційною седативною терапією.

Вплив ад'ювантної седативної терапії кетаміном та оксибутиратом натрію на функціональний стан печінки є невизначеним та потребує подальшого вивчення.

Список посилань - References

- [1] Busardo, F. P., Kyriakou, C., Napoletano, S., Marinelli, E., & Zaami, S. (2015). Clinical applications of sodium oxybate (GHB): from narcolepsy to alcohol withdrawal syndrome. *European review for medical and pharmacological sciences*, 19(23), 4654-4663.
- [2] Dixit, D., Endicott, J., Burry, L., Ramos, L., Yeung, S. Y., Devabhakthuni, S., ... & Bulloch, M. N. (2016). Management of Acute Alcohol Withdrawal Syndrome in Critically Ill Patients. *Pharmacotherapy*, 36(7), 797-822. <https://doi.org/10.1002/phar.1770>
- [3] Evangelista, E., Lopez, R., & Dauvilliers, Y. (2018). Update on treatment for idiopathic hypersomnia. *Expert opinion on investigational drugs*, 27(2), 187-192. <https://doi.org/10.1080/13543784.2018.1417385>
- [4] Heberlein, A., Lenz, B., Opfermann, B., Gröschl, M., Janke, E., Stange, K., ... & Hillemecher, T. (2016). Association of testosterone and BDNF serum levels with craving during alcohol withdrawal. *Alcohol* (Fayetteville, N.Y.), 54, 67-72. <https://doi.org/10.1016/j.alcohol.2016.06.004>
- [5] Kalmoe, M. C., Janski, A. M., Zorumski, C. F., Nagele, P., Palanca, B. J., & Conway, C. R. (2020). Ketamine and nitrous oxide: The evolution of NMDA receptor antagonists as antidepressant agents. *Journal of the neurological sciences*, 412, 116778. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2020.116778>
- [6] Long, D., Long, B., & Koyfman, A. (2017). The emergency medicine management of severe alcohol withdrawal. *The American journal of emergency medicine*, 35(7), 1005-1011. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2017.02.002>
- [7] Martin, K., & Katz, A. (2016). The Role of Barbiturates for Alcohol Withdrawal Syndrome. *Psychosomatics*, 57(4), 341-347. <https://doi.org/10.1016/j.psych.2016.02.011>
- [8] Murphy, J. A., Curran, B. M., Gibbons, W. A., 3rd, & Harnica, H. M. (2021). Adjunctive Phenobarbital for Alcohol Withdrawal Syndrome: A Focused Literature Review. *Annals of pharmacotherapy*, 1060028021999821. <https://doi.org/10.1177/1060028021999821>

- [9] Shah, P., McDowell, M., Ebisu, R., Hanif, T., & Toerne, T. (2018). Adjunctive Use of Ketamine for Benzodiazepine-Resistant Severe Alcohol Withdrawal: a Retrospective Evaluation. *Journal of medical toxicology: official journal of the American College of Medical Toxicology*, 14(3), 229-236. <https://doi.org/10.1007/s13181-018-0662-8>
- [10] Wolf, C., Curry, A., Nacht, J., & Simpson, S. A. (2020). Management of Alcohol Withdrawal in the Emergency Department: Current Perspectives. *Open access emergency medicine*, 12, 53-65. <https://doi.org/10.2147/OAEM.S235288>
- [11] van den Brink, W., Addolorato, G., Aubin, H. J., Benyamina, A., Caputo, F., Dematteis, M., ... & Spanagel, R. (2018). Efficacy and safety of sodium oxybate in alcohol-dependent patients with a very high drinking risk level. *Addiction biology*, 23(4), 969-986. <https://doi.org/10.1111/adb.12645>

COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF KETAMINE AND SODIUM OXYBUTYRATE AS ADJUVANT SEDATION IN PATIENTS WITH ALCOHOLIC DELIRIUM

Havrylov O. O., Gomon M. L., Slobodyanyuk P. M., Holovaty H. V., Synyuchenko O. V., Kozyrev S. N.

Annotation. Today, the number of benzodiazepine-resistant alcoholic deliriums is growing. It is actually to search for an optimal scheme of sedation with a combination of two sedatives. The aim of the study was to compare efficacy of standard sedation with added barbiturates and the schemes with using ketamine and sodium oxybutyrate. We tested 60 cases of delirium tremens which were randomized into three groups. In the control group we conducted the traditional sedation with added sodium thiopental. In the first research group we combined the infusion of ketamine with diazepam. In the second one we gave sodium oxybutyrate with diazepam. We evaluated the duration of delirium, hemodynamics parameters, serum cortisol and serotonin, laboratory indicators of kidneys and liver condition. We used such statistical methods as Mann-Whitney test, Wilcoxon T-criterion and Kruskal-Wallis H-criterion. The duration of delirium was significantly lower in research groups in comparison with the control one. There was no difference of the duration of delirium between research groups. It indicates a comparable effect of using either ketamine, or sodium oxybutyrate. All groups showed significant reduction of hemodynamics parameters in the process of the treatment, however we observed more cases of hypertension and tachycardia on the third day of the treatment in the research groups than in the control one. These data suggest an insufficient effect of the combination of diazepam with both ketamine and sodium oxybutyrate on the sympatho-adrenal system. Serum cortisol was significantly reduced in all the groups, there was no difference between control and research groups. Serotonin was equally increased in all the groups on the third day. The obtained results indicate that the effectiveness of the combination of benzodiazepines with both ketamine and sodium oxybutyrate is comparable to the standard sedation regimen and does not differ in the reaction of these biomarkers. The laboratory indicators of kidneys condition on the third day increased only in the research groups, which indicates more negative influence on kidneys by both ketamine and sodium oxybutyrate. The indicators of liver condition were significantly reduced only in the group of ketamine, there were no difference in the rest groups. The use of ketamine and sodium oxybutyrate as adjuvant sedation may reduce the duration of a delirium episode, but has insufficient effect on hemodynamics and may adversely affect renal function.

Keywords: delirium, alcohol withdrawal, sedation, ketamine, sodium oxybutyrate.