

На правах рукописи

ВИТИК

Андрей Александрович

**ПРЕВЕНТИВНАЯ СЕДАЦИЯ НА ОСНОВЕ
ПРОГНОЗИРОВАНИЯ РИСКА РАЗВИТИЯ ДЕЛИРИЯ
У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ**

14.01.20 — Анестезиология и реаниматология

АВТОРЕФЕРАТ

**диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

Екатеринбург–2020

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель

доктор медицинских наук, доцент

Шень Наталья Петровна

Официальные оппоненты

Григорьев Евгений Валерьевич — доктор медицинских наук, профессор РАН, заместитель директора по научной и лечебной работе Научно-исследовательского института комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии, травматологии и ортопедии ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава РФ.

Савин Иван Анатольевич — доктор медицинских наук, заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии, Федеральное государственное автономное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии им. академика Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Ведущая организация

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского».

Защита состоится «23» апреля 2020 г. в ____ часов на заседании совета по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук Д 208.102.01, созданного на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, по адресу: 620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 3.

С диссертацией и авторефератом можно ознакомиться в библиотеке им. В.Н. Климова ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, по адресу: 620028 г. Екатеринбург, ул. Ключевская, д. 17 и на сайте УГМУ www.usma.ru, а с авторефератом на сайте ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации vak.minobrnauki.gov.ru.

Автореферат разослан « » _____ 2020 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета Д 208.102.01,
доктор медицинских наук, профессор

Руднов

Владимир Александрович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования и степень его разработанности

Заболевания сердечно-сосудистой системы сохраняют лидирующие позиции в структуре смертности во всем мире (Бойцова, С.А. и соавт., 2017). Одним из распространенных осложнений у пациентов с острой сердечно-сосудистой патологией является делирий (Гринберг, М.Л., Габинский Я.Л., 2006). Частота развития делирия у пациентов с ИМ составляет от 2 до 15% в возрасте до 85 лет и до 50% в возрасте старше 85 лет (G. Falsini, S. Grotti, I. Porto, 2018). Результаты профилактики и лечения делирия нельзя назвать удовлетворительными. Делирий у пациентов с инфарктом миокарда связан с увеличением продолжительности госпитализации пациентов в ОРИТ, необходимостью седации и в ряде случаев перевода пациентов на ИВЛ, повышением риска развития инфекционных осложнений, увеличением летальности и стоимости лечения, а также повышением относительного риска смерти в течение 1 года после выписки из стационара (Al-Qadheeb N.S., Balk E.M., Fraser G.L., 2014; Kataja A., Tarvasmaki T., Lassus J., 2018).

Тактика лечения и седативной терапии делирия у пациентов с острой сердечно-сосудистой патологией далека от окончательного решения. Нет единой стратегии седации и общепринятой классификации степени риска развития делирия у пациентов с ОКС.

Причина развития делирия при ИМ кроется во множестве факторов, окружающих пациента с острой сердечно-сосудистой патологией: это коморбидность, пожилой и старческий возраст, преходящие нарушения гемодинамики и гипоксия, а также психологическое напряжение, связанное с изменением обстановки, физическим стеснением. Между тем, до сих пор не выявлено облигатных факторов, приводящих к развитию делирия. Поиск факторов риска развития соматогенного делирия у пациентов с ССЗ является перспективным направлением в профилактике развития делирия.

Препараты, обычно используемые для лечения делирия, часто не рекомендуется применять у пациентов с ИМ, так как они могут приводить к развитию жизнеугрожающих аритмий и смерти (Barr J., Fraser G.L., Puntillo K., 2013; Latronico N., 2018; Sheikh T, Dar B., Akhter N., Ahmad N., 2018). На сегодняшний день появляется все больше исследований, посвященных эффективному применению агониста α_2 -адренорецепторов дексмедетомидина у пациентов с делирием без острой сердечно-сосудистой патологии. Эти исследования, а также отсутствие противопоказаний к применению, открывают

возможность введения дексмететомидина пациентам с ОКС, состояние которых осложнилось развитием делирия.

Цель исследования

Улучшить результаты лечения пациентов с острым коронарным синдромом, осложненным развитием делирия, путем разработки оптимальной стратегии седации.

Задачи исследования

1. Провести проспективный анализ частоты развития делирия у пациентов с ОКС и на основании многомерного анализа выявить наиболее значимые его предикторы.
2. Разработать математическую модель прогноза развития делирия у пациентов с ОКС.
3. Определить основные преимущества и недостатки седации с помощью дексмететомидина и диазепама в комплексной терапии ОКС, осложненного делирием.
4. Оценить возможность превентивной седации пациентов с высоким риском развития делирия при ОКС с помощью дексмететомидина.

Научная новизна

Обоснована и внедрена в клиническую практику стратегия седации пациентов с ОКС, осложненным делирием, с использованием $\alpha 2$ -агонистов (дексмететомидина).

Создана математическая модель прогноза развития делирия у пациентов с ОКС на основании многомерного статистического анализа факторов риска развития данного осложнения.

Разработана и внедрена в клиническую практику стратегия превентивной седации пациентов с ОКС и риском развития делирия свыше 80%.

Теоретическая и практическая значимость работы

Определены основные предикторы развития делирия у пациентов с ОКС.

Предложена простая для практического применения программа прогноза развития делирия у пациентов с ОКС, позволяющая с высокой степенью достоверности предполагать развитие делирия.

Доказана эффективность внедрения в практику стратегии седации с использованием $\alpha 2$ -агонистов в терапии делирия у пациентов с ОКС.

Доказана эффективность внедрения в практику стратегии превентивной седации с использованием $\alpha 2$ -агонистов у пациентов с ОКС и риском развития делирия свыше 80%.

Внедрение результатов работы

Стратегия седации с использованием $\alpha 2$ -агонистов внедрена в практическую деятельность группы реанимации и интенсивной терапии кардиологического отделения №1 Тюменского кардиологического научного центра (г. Тюмень), палаты реанимации и интенсивной терапии кардиологического отделения ГБУЗ ТО ОКБ №1 (г. Тюмень).

Материалы диссертации используются в учебном процессе Тюменского государственного медицинского университета (кафедра акушерства, гинекологии и реаниматологии с курсом клинико-лабораторной диагностики института непрерывного профессионального развития, дисциплина «анестезиология и реаниматология»).

Положения, выносимые на защиту

1. Статистически значимыми предикторами развития делирия являются возраст, снижение ФВ ЛЖ, деменция и сахарный диабет.
2. Математическая модель прогноза развития делирия у пациентов с ОКС способна предсказать развитие делирия с высокой степенью вероятности.
3. Седация с помощью дексметомидина, в отличие от диазепама, не сопровождается падением SpO_2 и ухудшением когнитивного статуса при выходе из седации и не удлиняет сроки госпитализации в ОРИТ в сравнении с группой пациентов без делирия.
4. Превентивная седация пациентов с высоким риском развития делирия при ОКС с помощью дексметомидина подтверждает прогностическую эффективность разработанной программы прогнозирования делирия у пациентов с ОКС и снижает частоту развития делирия.

Апробация результатов работы

Основные положения работы доложены на Всероссийском научном форуме с международным участием «Неделя молодежной науки» (г. Тюмень, 2017 г.); XVII Съезде федерации анестезиологов-реаниматологов (г. Санкт-Петербург, 2018 г.); IX международном конгрессе «Кардиология на перекрестке наук» (г. Тюмень, 2018 г.); XVIII Съезде федерации анестезиологов-реаниматологов (г. Москва, 2019 г.).

Публикации

По материалам выполненных исследований опубликована 8 печатных работ, в том числе 2 – в журналах, рекомендованных ВАК РФ для опубликования основных результатов диссертации.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 119 страницах машинописного текста и содержит следующие разделы: введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, собственные результаты и их обсуждение, общее заключение, выводы, список литературы и приложения. Работа иллюстрирована 10 рисунками, 49 таблицами и содержит 6 приложений. Список литературы содержит 131 источник, в том числе 118 зарубежных.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы

В период 2017-2018 гг. в ГРиИТ кардиологического отделения № 1 филиала Томского научно-исследовательского медицинского центра, Тюменского кардиологического научного центра на лечении находилось 442 пациента с ОКС, отвечающих критериям включения в исследование.

Клинический диагноз ИМ с з.К был выставлен у 64,9%, ИМ без з.К – 25,6%, нестабильная стенокардия имела место у 9,5% пациентов соответственно

Среди пациентов преобладали лица мужского пола (64,5%, против 35,5%). Средний возраст пациентов составил $64,6 \pm 12,8$ лет. Пациенты поступали в основном без признаков острой сердечно-сосудистой недостаточности, 9,3% пациентов имели клинику отека легких, 5,4% больных находились в состоянии кардиогенного шока.

Летальный исход наступил в 7,2% случаев. Основными причинами летального исхода были острая сердечно-сосудистая недостаточность (ОССН) – в 53,1% случаев, полиорганная недостаточность (ПОН) в 25%, рецидив ИМ в 12,5%, декомпенсация хронической сердечной недостаточности (ХСН) – в 9,4% соответственно (рис. 1).

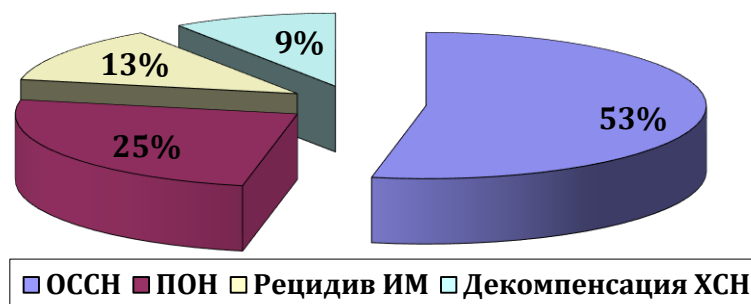


Рисунок 1 – Анализ причин летального исхода

Оценку тяжести состояния пациентов при поступлении осуществляли по уровню систолического АД, ЧСС, шкале ком Глазго (Glasgow Coma Scale, GCS), характеристикам ЭКГ и наличию положительных маркеров некроза миокарда.

Решение о необходимости и экстренности проведения ЧКВ у пациентов с ОКС без подъема сегмента ST принималось после стратификации риска по шкале GRACE. Оценка когнитивной сферы при подозрении на деменцию проводилась с помощью краткой шкалы оценки психического статуса (MMSE). Выраженность психомоторного возбуждения и глубина седации оценивались по шкале RASS (Richmond Agitation-Sedation Scale). Для подтверждения делирия использовали контрольный лист ICDSC (Intensive Care Delirium Screening Checklist) и алгоритм CAM-ICU (Confusion assessment method in intensive care unit). Основную группу исследования составили 49 пациентов. В группу сравнения был включен 51 пациент.

При сравнительном анализе демографических показателей, типа делирия, характера повреждения миокарда, данных шкалы CAM-ICU статистически значимых различий не выявлено, то есть, все основные параметры при поступлении в стационар были сопоставимы, а исследуемые группы – репрезентативны.

В зависимости от выраженности психомоторного возбуждения пациенты получали от 10 до 20 мг диазепама одномоментно и в дальнейшем при необходимости по 10 мг до достижения максимальной суточной дозы. Средние значения разовых и суточных доз диазепама представлены в табл. 1.

Таблица 1 – Средние значения разовой и суточной дозы диазепама за период седации

Вид дозы препарата	Среднее значение, $M \pm m$, (min; max)
Разовая	10,78 $\pm$ 2,7 (10; 20)
Суточная	46,67 $\pm$ 8,2 (30; 60)

Стартовая доза дексмететомидина составляла от 0,4 до 1,0 мкг/кг/час. Средние значения минимальной и максимальной дозы дексмететомидина представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Средние значения минимальной и максимальной дозы дексмететомидина за период седации

Доза препарата (мкг/кг/ч)	Среднее значение, $M \pm m$, (min; max)
Минимальная доза препарата	$0,4 \pm 0,14$ (0,2; 1,0)
Максимальная доза препарата	$0,93 \pm 0,28$ (0,4; 1,4)

Превентивная седация выполнена у 20 пациентов с крайне высоким риском развития делирия (вероятность развития делирия >90%). Длительность превентивной седации составляла 48 часов, скорость инфузии дексмететомидина соответствовала 0,2 мкг/кг/час. Глубина седации при динамическом наблюдении не превышала -1 по шкале RASS. Группа сравнения состояла из 20 пациентов с крайне высоким риском развития делирия, которым седативная терапия назначалась только при развитии данного осложнения.

Методы статистической обработки результатов

Статистический анализ выполнялся с помощью статистических лицензионных пакетов STATISTICA 13.0, IBM SPSS Statistics 21 и Microsoft Office Excel 2013. Критическое значение уровня статистической значимости при проверке нулевых гипотез принималось равным 0,05. Проверка нормальности распределения количественных признаков в группах сравнения проводилась с помощью критериев Шапиро-Уилка и Колмогорова-Смирнова. Для сравнения центральных параметров групп использовались параметрические и непараметрические методы: t-критерий Стьюдента для несвязанных групп, критерий Манна-Уитни. Корреляционный анализ проводился с использованием коэффициента корреляции Спирмена. Оценивались критерии Пирсона, Фишера, χ^2 -квадрат.

Анализ взаимосвязи между одним качественным признаком, выступающим в роли зависимой переменной, и множеством количественных и качественных признаков, выполнялся с помощью модели логистической регрессии с пошаговыми алгоритмами включения и исключения предикторов. Для определения качества предлагаемой для прогноза модели использовали процедуру ROC-анализа.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

По данным нашего анализа за период с 2017 по 2018 год, делирий развился у 104 пациентов с ОКС, что составило 23,5%. Гиперактивная форма делирия была выявлено у 72% пациентов, гипоактивная у 22% и смешанная у 6% соответственно (рис. 2).

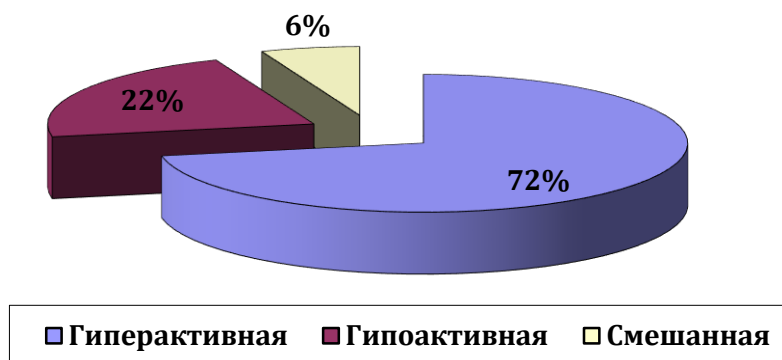


Рисунок 2 – Структура делирия в исследуемой группе

Средняя продолжительность лечения пациентов с делирием в ГРиИТ составила $4,2 \pm 2,9$ сут., в стационаре – $12,21 \pm 3,2$ сут. Деменция легкой степени была выявлена у 36,2% пациентов, средней и тяжелой у 7,7%.

Таблица 3 – Структура когнитивных нарушений в исследуемых группах

Группа пациентов	MMSE, баллы (градации)		
	30-24	23-20	<20
Делирий n=104	16; 16%	64; 61%	24; 23%
Нет делирия n=338	232; 68,5%	96; 28,5%	10; 3%

С целью поиска предикторов развития делирия все пациенты были разделены на 2 группы: ОКС без делирия – 338 больных (76,5%) и ОКС, осложненный развитием делирия – 104 человека (23,5%). Первым этапом выявляли статистически значимые различия изучаемых показателей в группах сравнения. Возраст пациентов в группе делирия в среднем был выше, чем в группе без делирия ($p=0,000$).

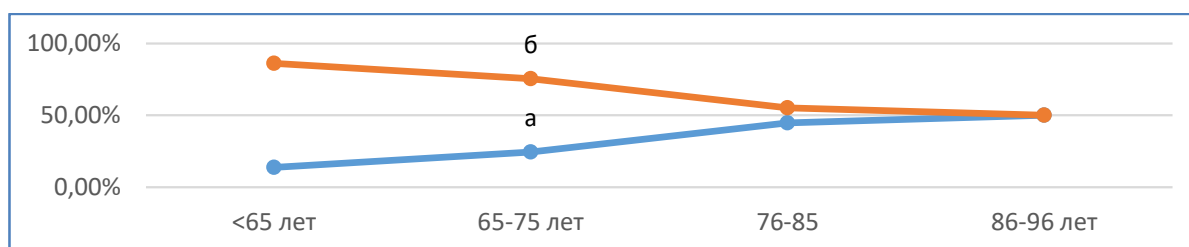
Частота развития делирия в разных возрастных группах представлена в таблице 4. Тенденция к увеличению частоты делирия с возрастом хорошо прослеживается на рисунке 3.

Таблица 4 – Частота развития делирия в разных возрастных группах

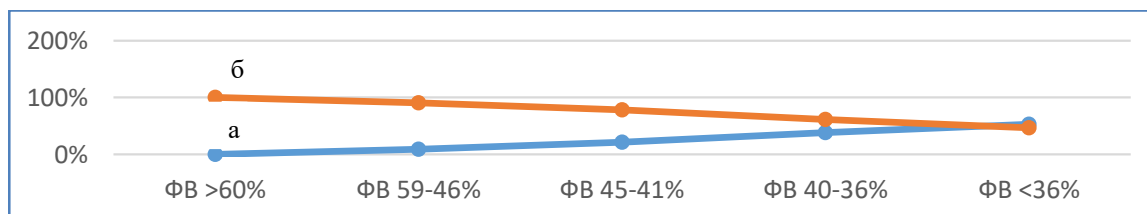
Показатель	<65 лет (n=246)	65-75 лет (n=94)	76-85 лет (n=76)	86-96 лет (n=26)
Делирий, n=104	34; 13,8%	23; 24,5%	34; 44,8%	13; 50%
Нет делирия, n=338	212; 86,2%	71; 75,5%	42; 55,2%	13; 50%

Таблица 5 – Частота развития делирия в зависимости от фракции выброса
левого желудочка

Показатель	>60% (n=11)	59- 46%(n=183)	45-41% (n=107)	40-36% (n=71)	<36% (n =70)
Делирий, n=104	0; 0%	17; 9,3%	23; 21,5%	28; 38,4%	36; 53%
Нет делирия, n=338	11; 100%	166; 90,7%	84; 78,5%	43; 61,6%	34; 47%

Рисунок 3 – Зависимость развития делирия от возраста пациента:
(а) – делирий, (б) – нет делирия

Средняя ФВ ЛЖ в группе делирия была статистически значимо ниже, чем в группе пациентов без данного осложнения. Частота развития делирия в зависимости от ФВ ЛЖ представлена в таблице 5. У всех пациентов с нормальной ФВ ЛЖ отсутствовал делирий, при незначительно сниженной делирий встречался в 9,3% случаев, а при снижении до 36% и ниже делирий развивался в 53% случаев. Данная тенденция иллюстрирована на рисунке 4.

Рисунок 4 – Частота развития делирия в зависимости от ФВ:
(а) – делирий, (б) – нет делирия

Сравнительная характеристика глубины и локализации поражения миокарда в группах представлена в таблице 6.

Таблица 6 – Сравнительная характеристика глубины
и локализации поражения миокарда

Глубина и локализация	Соотношение в %		Точный критерий Фишера (p)
	Делирий, n=104	Нет делирия, n=338	
Глубина поражения:			
ИМ с з.Q, n=287	65; 22,6%	222; 77,4%	0,64
ИМбез з.Q, n=113	29; 25,7%	84; 74,3%	0,61
Нестабильная стенокардия, n=42	10; 23,8%	32; 76,2%	0,98
Локализация поражения			
Передняя стенка ЛЖ, n=186	43; 23,1%	143; 76,9%	0,9
Нижняя стенка ЛЖ, n=203	50; 24,6%	153; 75,4%	0,74
Боковая стенка ЛЖ, n=11	1; 0,1%	10; 90,9%	0,000

Сравнительная характеристика методов реваскуляризации миокарда в группах представлена в таблице 7.

Таблица 7 – Сравнительная характеристика методов реваскуляризации миокарда

Метод реваскуляризации	Делирий, n=104	Нет делирия, n=338	Критерий Фишера (p)
ЧКВ, n=398	93; 23,4%	305; 76,6%	0,85
Тромболизис, n=17	2; 11,8%	15; 88,2%	0,77

Среди сопутствующей патологии статистически значимая разница была выявлена у пациентов с деменцией ($p=0,000$), хронической болезнью почек ($p=0,000$), онкологическими заболеваниями ($p=0,026$), сахарным диабетом ($p=0,035$), перенесших острое нарушение мозгового кровообращения ($p=0,004$), имеющих в анамнезе постинфарктный кардиосклероз ($p=0,001$) и страдающих хроническим алкоголизмом ($p=0,001$). Так же статистически значимым явилось наличие перенесенного делирия в анамнезе ($p=0,000$).

Среди всех осложнений ИМ статистически значимая разница в сравниваемых группах была выявлена только среди пациентов, у которых по данным рентгенографии отмечались застойные явления в легких ($p=0,000$) у пациентов, находившихся на ИВЛ ($p=0,000$). Анализ зависимости развития делирия у пациентов с ОКС от возраста и ФВ ЛЖ представлен в таблице 8.

Таблица 8 – Результаты анализа зависимости развития делирия у пациентов с ОКС от возраста и ФВ ЛЖ

Факторы	Метод парных корреляций Спирмена	
	Коэффициент корреляции	Значимость (p)
Возраст	0,35	0,000
ФВ ЛЖ	-0,39	0,000

Теснота связи между видами реваскуляризации и развитием делирия оказалась крайне слабой. Выявлена высокая теснота связи между поражением боковой стенки ЛЖ и развитием делирия ($p=0,000$). Анализ зависимости развития делирия от сопутствующей патологии представлен в таблице 9.

Среди всех осложнений ИМ связь была выявлена между развитием делирия и наличием застойных явлений в легких по данным рентгенографии ($p=0,000$), а также среди пациентов, находившихся на ИВЛ. Таким образом, статистически значимыми предикторами развития делирия явились: возраст, ФВ ЛЖ, деменция, ХБП, ОНМК в анамнезе, онкологические заболевания, сахарный диабет, артериальная гипертензия, ПИКС, инфаркт боковой стенки ЛЖ, никотиновая и алкогольная зависимость, ИВЛ, застойные явления в легких (по данным рентгенографии), делирий в анамнезе.

Таблица 9 – Анализ зависимости развития делирия от сопутствующей патологии

Факторы	Коэффициент V- Крамера	
	Значение	Значимость (p)
Деменция	0,49	0,000
Хроническая болезнь почек	0,26	0,000
Хронический алкоголизм	0,2	0,002
Острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе	0,15	0,002
Онкологические заболевания	0,115	0,016
Постинфарктный кардиосклероз	0,169	0,000
Артериальная гипертензия	0,084	0,078
Сахарный диабет	0,106	0,026
Анемия тяжелой степени	0,013	0,79
Тромбоэмболия легочной артерии	0,013	0,78
Делирий в анамнезе	0,26	0,000
Никотиновая зависимость	0,16	0,01

Следующим этапом осуществлялся набор уравнений логистической регрессии, полученных при анализе факторов риска развития делирия у пациентов с ОКС. Состав предикторов, вошедших в уравнение, и коэффициенты регрессии представлены в таблице 10.

Таблица 10 – Предикторные переменные и коэффициенты логит-регрессии для расчета риска развития делирия у пациентов с острым коронарным синдромом

Переменная	Коэффициент регрессии, (β)	Стандартная ошибка	Статистика критерия Вальда, χ^2	p	Отношение шансов; 95% ДИ
X ₁	-0,093	0,02	20,753	0,000	0,912; 0,876-0,949
X ₂	0,52	0,013	15,226	0,000	1,053; 1,026-1,081
X ₃	2,934	0,358	53,116	0,000	13,528; 6,710-27,274
X ₄	-3,448	0,780	19,48	0,000	0,032; 0,007-0,147

Первым предиктором уравнения явилась ФВ ЛЖ. При анализе таблицы сопряженности была подтверждена обратно-пропорциональная зависимость развития делирия с ФВ ЛЖ ($\chi^2=62,54$; $df=4$; $p<0,000$; V-критерий Крамера 0,38), то есть процент развития делирия увеличивался со снижением ФВ ЛЖ, а процент пациентов с ОКС без делирия уменьшался.

Вторым предиктором уравнения стал возраст пациентов. При анализе таблиц сопряженности была подтверждена прямо-пропорциональная зависимость увеличения риска развития делирия с увеличением возраста ($\chi^2=42,1$; $df=3$; $p<0,000$; V-критерий Крамера 0,31). То есть чем старше пациент, тем достоверно выше риск развития делирия.

Третья предикторная переменная – сахарный диабет. Углубленный анализ распределения частот в клетках таблицы сопряженности показал, что у пациентов без сахарного диабета риск развития делирия значительно ниже, чем у пациентов с данной патологией. У пациентов с СД статистически значимо чаще развивался делирий ($\chi^2=4,961$; $df=1$; $p<0,026$) и данный предиктор имел положительное влияние на зависимую переменную, так как фактическое количество пациентов с делирием оказалось больше ожидаемого, а у пациентов, не имеющих сахарного диабета, наоборот.

Четвертая предикторная переменная данного уравнения – деменция. Данная переменная имела 3 градации. При анализе таблиц сопряженности была подтверждена прямо пропорциональная зависимость увеличения риска развития

делирия с увеличением степени тяжести данного заболевания ($\chi^2=103,6$; $df=2$; $p<0,000$; V-критерий Крамера 0,48). Чем тяжелее протекала у пациента деменция, тем достоверно выше был риск развития делирия.

Таким образом, в уравнение регрессии вошло 4 предиктора, которые были наиболее взаимосвязаны с развитием делирия у пациентов с ОКС по результатам логистического регрессионного анализа. Данное уравнение можно использовать для прогноза развития осложнений. Прогноз развития делирия является диагностическим инструментом, позволяющим скорректировать тактику лечения и начать превентивную седацию. Чувствительность выбранной модели прогноза развития делирия у пациентов с ОКС оказалась равной 92,3%, специфичность – 80,2%, а эффективность составила 83% (таблица 11).

Таблица 11 – Оценка чувствительности
и специфичности математической модели прогноза

Фактическое количество пациентов	Предсказанное количество пациентов		Всего
	1 группа	2 группа	
1 группа	271 (80,2%)	67	338
2 группа	8	96 (92,3%)	104
Всего	279	163	442

Также клиническая значимость рассчитанного уравнения логистической регрессии для прогноза развития делирия у пациентов с ОКС была оценена с помощью ROC-анализа (рисунок 5). Показатель AUC = 0,922, что показывает высокое качество предлагаемой модели прогноза развития делирия.

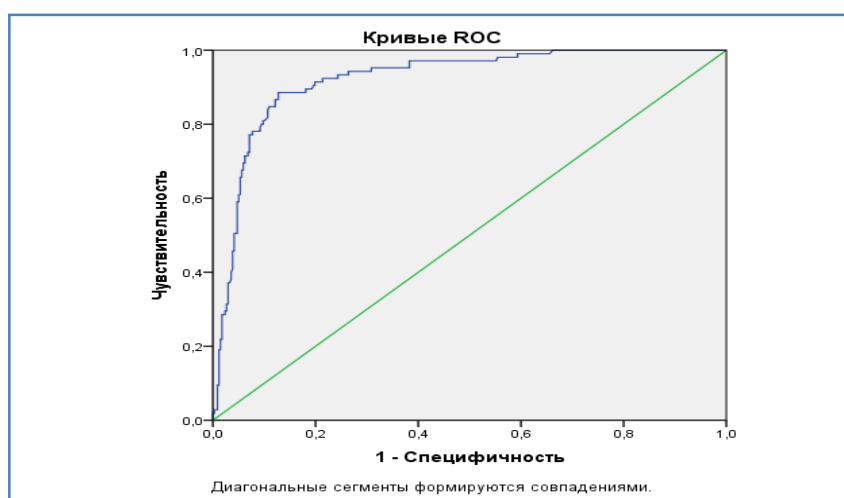


Рисунок 5 – График ROC-анализа для рассчитанного уравнения логистического регрессии

Полученная математическая модель прогноза была реализована в автоматизированной информационной системе «Прогнозирование развития делирия у пациентов с ОКС» (рис. 6). Использование разработанной автоматизированной системы прогноза развития делирия позволяет облегчить эту задачу для врача и быстро получить вероятность того или иного исхода, не прибегая к сложным математическим расчетам.

Рисунок 6 – Оконная форма программы «Прогнозирование развития делирия у пациентов с ОКС»

Проспективный анализ результатов седации пациентов с делирием был проведен на базе ГРиИТ отделения неотложной кардиологии Тюменского кардиологического научного центра в период с 01.10.2017 по 5.10.2018 г.г. Средняя продолжительность делирия на фоне седации диазепамом составила $88,5 \pm 24,2$ часа. Необходимо заметить, что течение делирия на фоне седации диазепамом имело волнообразный характер с периодами психомоторного возбуждения и глубокой седации. В таблице 12 представлены результаты сравнения ЧСС, систолического и диастолического АД, SpO_2 до и через 30 минут после начала седации.

Таблица 12 – Сравнение мониторинговых показателей гемодинамики и сатурации кислорода до и после начала седации

Показатель	До седации, $M \pm m$	После начала седации, $M \pm m$	Значимость (p)
ЧСС, уд в мин.	$88,5 \pm 12$	$70,7 \pm 10,6$	0,000
АД систолическое, мм рт. ст.	$144,6 \pm 18,6$	$99,2 \pm 17,01$	0,000
АД диастолическое, мм рт. ст.	$87,6 \pm 10$	$66,5 \pm 18$	0,000
SpO_2	$95,4 \pm 2,2$	$88,2 \pm 4,28$	0,000

Всем пациентам после начала седации проводилась инсуффляция увлажненного кислорода через носовые канюли. Двух пациентов (3,9%) после начала седации, в виду неэффективности функции внешнего дыхания, перевели на ИВЛ. Пяти пациентам (9,8%) потребовалась инотропная поддержка ввиду развития тяжелой артериальной гипотензии. В таблице 13. представлены результаты анализа газового состава артериальной крови до седации и через 30 минут после начала терапии.

Таблица 13 – Сравнение газового состава артериальной крови пациентов до и после начала седативной терапии

Показатель	До седации, M±m	После начала седации, M±m	Значимость (p)
PaCO ₂ , мм рт. ст.	40,5±6,7	51,82±4,9	0,000
PaO ₂ , мм рт. ст.	93,8±2,24	94,3±2,24	0,37

Всем пациентам был выполнен тест MMSE при поступлении и сразу после выхода из делирия. Сравнительный анализ результатов теста представлен в табл. 14.

Таблица 14 – Сравнительный анализ результатов теста MMSE при поступлении в стационар и после выхода из делирия

Шкала	При поступлении Me (min; max)	После делирия Me (min; max)	Значимость (p)
MMSE	22 (19; 27)	20 (16; 22)	0,000

Исходя, из данных шкалы MMSE у пациентов, перенесших делирий, и получавших седативную терапию диазепамом, отмечалось статистически значимое ухудшение когнитивных функций, что может свидетельствовать о негативном влиянии на головной мозг как самого делирия, так и диазепама. По данным мировой и отечественной литературы делирий увеличивает срок нахождения пациента в отделении реанимации и общую длительность госпитализации. В таблице 15 представлены данные о средней продолжительности нахождения пациентов в ГРиИТ и стационаре.

Таблица 15 – Длительность госпитализации в ГРиИТ и стационаре

Койко-дни (сутки)	Продолжительность лечения пациентов без делирия n=338	Продолжительность лечения пациентов с делирием на фоне седации диазепамом, n=51	Статистическая значимость отличий t; p
ГРиИТ	4,2 ± 0,8	7,0 ± 1,1	2,06; 0,04
Стационар	12,21 ± 1,2	13,0 ± 2,0	0,34; 0,73

Средняя продолжительность госпитализации пациентов в целом находившихся под наблюдением в ГРиИТ без делирия за период 2017-2018 гг., составила $4,2 \pm 0,8$ суток, в то время как у пациентов, состояние которых осложнилось развитием делирия и получавших терапию диазепамом, данный показатель увеличился практически в 2 раза и составил $7,0 \pm 1,1$ суток ($p=0,04$), что может свидетельствовать о неэффективности диазепама как препарата, купирующего делирий. В то же время, общая продолжительность лечения в стационаре практически не отличалась – $12,21 \pm 1,2$ против $13,0 \pm 2,0$ суток при делирии ($p=0,73$).

Объем и длительность седации дексмететомидином зависели от степени психомоторного возбуждения по данным шкалы RASS, и результатов шкалы CAM-ICU. Средняя продолжительность делирия на фоне седации дексмететомидином составила $58,2 \pm 33,4$ часа. В таблице 16 представлены результаты сравнения ЧСС, систолического и диастолического АД, SpO_2 до и через 30 минут после начала седации.

Таблица 16 – Сравнение мониторинговых показателей гемодинамики и сатурации кислорода до и после начала седации

Показатель	До седации, $M \pm m$	После начала седации, $M \pm m$	Значимость (p)
ЧСС, уд в мин.	$81 \pm 14,4$	$56,7 \pm 7,5$	0,000
АД систолическое, мм рт. ст.	$141,2 \pm 17,97$	$95,98 \pm 12,8$	0,000
АД диастолическое, мм рт. ст.	$86,7 \pm 13$	$63,6 \pm 11,4$	0,000
SpO_2	$94,87 \pm 2,9$	$94,5 \pm 2,6$	0,675

На фоне седации дексмететомидином у пациентов развивалась склонность к брадикардии. Обращало на себя внимание развитие артериальной гипотензии. Трем пациентам (6,1%) потребовалась инотропная поддержка в виду развития тяжелой артериальной гипотензии. При этом у больных не отмечалось статистически значимого снижения SpO_2 и не требовалась оксигенотерапия. В таблице 17 представлены результаты анализа газового состава артериальной крови до седации и через 30 минут после начала терапии. Сравнительный анализ результатов тестирования по шкале MMSE представлен в таблице 18.

Таблица 17 – Сравнение газового состава артериальной крови пациентов до и после начала седативной терапии

Показатель	До седации, М±m	После начала седации, М±m	Значимость (p)
PaCO ₂ , мм рт. ст.	39,6±5,3	39,94±5,3	0,663
PaO ₂ , мм рт. ст.	94,87±2,9	94,5±2,6	0,346

Таблица 18 – Сравнительный анализ результатов теста MMSE при поступлении в стационар и после выхода из делирия

Шкала	При поступлении Me (min; max)	После делирия Me (min; max)	Значимость (p)
MMSE	21 (16; 27)	20 (15; 26)	0,262

Средняя продолжительность госпитализации в ГРиИТ и стационаре пациентов с делирием на фоне седации дексмететамидином практически не отличалась от средней продолжительности госпитализации пациентов с ОКС без делирия за период 2017-2018 гг. Длительность госпитализации в ГРиИТ пациентов с делирием составила 5,4±1,1 против 4,2±0,8 суток у пациентов без делирия (p=0,37). Общая длительность госпитализации в стационаре пациентов с делирием составила 12,9±2,1, против 12,21±1,2 суток у пациентов без делирия (p=0,77), что может свидетельствовать об эффективном купировании делирия с помощью дексмететомидина.

До начала седативной терапии сравниваемые группы были сопоставимы по показателям мониторной гемодинамики, сатурации и парциальному напряжению кислорода и углекислого газа артериальной крови. Всем пациентам сравниваемых групп повторно проводилось измерение показателей гемодинамики и сатурации, парциального напряжения газов артериальной крови через 30 минут после начала седации, так же все пациенты повторно проходили тестирование по шкале MMSE после выхода из делирия. В таблице 19 представлена сравнительная характеристика гемодинамики и сатурации пациентов сравниваемых групп через 30 минут от начала седации.

Таблица 19 – Сравнительная характеристика гемодинамики и сатурации пациентов сравниваемых групп после начала седации

Показатель	Дексмететомидин, n=49	Диазепам, n=51	Значимость (p)
ЧСС, уд в мин.	56,7±7,5	70,7±10,6	0,000
АД систолическое, мм рт. ст.	95,98±12,8	99,2±17,01	0,315
АД диастолическое, мм рт. ст.	63,6±11,4	66,5±18	0,246
SpO ₂	94,5±2,6	88,2±4,28	0,000

Через 30 минут от начала седации у пациентов основной группы отмечалась более выраженная склонность к брадикардии, в то же время в обеих группах у пациентов отмечалась склонность к артериальной гипотензии. У пациентов, получавших терапию диазепамом, отмечалось статистически значимое снижение сатурации в сравнении с основной группой. При оценке газового состава артериальной крови после начала седации было выявлено нарастание гиперкапнии в группе сравнения, при этом парциальное напряжение кислорода было сопоставимо в сравниваемых группах (таблица 20).

Таблица 20 – Сравнительная характеристика показателей газового состава артериальной крови в сравниваемых группах после начала седации

Показатель	Дексмететомидин, n=49	Диазепам, n=51	Значимость (p)
PaCO ₂ , мм рт. ст.	39,94±5,3	51,82±4,9	0,455
PaO ₂ , мм рт. ст.	94,5±2,6	94,3±2,24	0,599

Нами были изучены результаты тестирования пациентов по шкале MMSE после выхода из делирия. Установлено, что до начала седативной терапии когнитивные нарушения были более выражены в основной группе (таблица 21), в то же время после выхода из делирия статистически значимой разницы между пациентами сравниваемых групп уже не было (таблица 22).

Таблица 21 – Сравнительная характеристика баллов по шкалы MMSE в сравниваемых группах при поступлении

Шкала	Дексмететомидин, n=49	Диазепам, n=51	Значимость (p)
MMSE, баллы	21 (16-27)	22 (19-27)	0,032

Таблица 22 – Сравнительная характеристика баллов по шкалы MMSE в сравниваемых группах после выхода из делирия

Шкала	Дексмететомидин Me (min; max)	Диазепам Me (min; max)	Значимость (p)
MMSE, баллы	20 (15; 26)	20 (16; 22)	0,032

Продолжительность делирия на фоне терапии дексмететомидином была достоверно меньше 58,2±33,4 часа, против 88,5±24,2 часа в группе сравнения (p=0,000). Длительность нахождения в ГРиИТ пациентов основной группы была так же достоверно ниже 5,4±2,8 дней, против 7±3,5 дней в группе сравнения (p=0,000). В тоже время терапия дексмететомидином не отразилась на общей

длительности госпитализации пациентов $12,9 \pm 3,1$ суток, против 13 ± 4 суток в группе сравнения ($p=0,804$).

Таким образом, при анализе непосредственных результатов седативной терапии пациентов с ОКС осложненным делирием выявлено, что основными преимуществами седации дексмететомидином являются: более равномерная и контролируемая седация, отсутствие влияния на функцию внешнего дыхания в терапевтических дозах, сохранение когнитивных функций на уровне, предшествовавшем делирию.

Для проверки практической эффективности разработанной в ходе исследования математической модели прогноза развития делирия у пациентов с ОКС и применением препарата дексмететомидин для профилактики развития делирия, была выполнена превентивная седация у 20 пациентов с крайне высоким риском развития делирия (вероятность развития делирия $>90\%$). Для сравнения была отобрана группа из 20 пациентов с крайне высоким риском развития делирия, которым седативная терапия назначалась только при развитии данного осложнения. Средний возраст в основной группе составил $75,1 \pm 8,81$ лет, а в группе сравнения – $70,5 \pm 11,04$ лет соответственно. Вероятность развития делирия в основной группе составила $96,57 \pm 2,1\%$, в группе сравнения $95,57 \pm 2,3\%$.

За время наблюдения делирий развился у 5 пациентов основной группы, что составило 25% и у 17 пациентов группы сравнения, что составило 85% соответственно. Сравнительная характеристика по группам пациентов представлена в табл. 23.

Таблица 23 – Частота развития делирия в сравниваемых группах

Делирий	Основная группа, n=20	Группа сравнения, n=20	Критерий χ^2 ; значимость (p)
Частота развития, n; %	5; 25%	17; 85%	14,545; 0,000

В дальнейшем оценивалась длительность делирия и времени лечения в ГРиИТ в сравниваемых группах. Сравнительная характеристика длительности делирия в часах и госпитализации в ГРиИТ (сут.) представлена в табл. 24.

Таблица 24 – Длительности делирия и время лечения в ГРиИТ

Показатель	Основная группа, n=20	Группа сравнения, n=20	Значимость (p)
Длительность делирия, час.	$48,0 \pm 16,97$	$59,3 \pm 36,8$	0,081
Длительность госпитализации в ГРиИТ, сут.	$4,05 \pm 1,15$	$4,8 \pm 1,4$	0,312

Анализ результатов превентивной седации пациентов показал высокую эффективность выбранной математической модели прогноза развития делирия у пациентов с ОКС. Использование дексмететомидина в качестве препарата для профилактики развития делирия показало противоречивые результаты. С одной стороны, частота развития делирия в основной группе была статистически значимо ниже, чем в группе сравнения ($p=0,000$), однако при развитии делирия данная методика не показала преимуществ над стандартной терапией: длительность делирия и госпитализации статистически не отличались.

ВЫВОДЫ

1. Частота развития делирия у пациентов с ОКС составила 23,5%, а статистически значимыми предикторами развития делирия явились возраст >65 лет, снижение ФВ ЛЖ, деменция и сахарный диабет.

2. Математическая модель прогноза развития делирия у пациентов с ОКС способна предсказать развитие делирия со специфичностью 92,3%, чувствительностью 80,2% и диагностической эффективностью 83% и подтверждается ROC – анализом с площадью под кривой $AUC=0,922$.

3. Седация с помощью дексмететомидина, в отличие от диазепама, не сопровождается падением SpO_2 ($94,5 \pm 2,6$ против $88,2 \pm 4,28$; $p=0,000$) и ухудшением когнитивного статуса при выходе из седации по шкале MMSE (21 [16; 27] перед седацией против 20 [15; 26] после нее; $p=0,262$), не удлиняет сроки госпитализации в ОРИТ в сравнении с группой пациентов без делирия ($5,4 \pm 1,1$ против $4,2 \pm 0,8$ сут., $p=0,37$).

4. Превентивная седация пациентов с высоким риском развития делирия при ОКС с помощью дексмететомидина доказывает высокую прогностическую эффективность математической модели прогноза, снижает частоту развития делирия с 85% (в группе без седации) до 25%.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для прогноза развития делирия у пациентов с острым коронарным синдромом целесообразно использовать предложенную математическую модель прогнозирования и разработанную на ее основе программу «Прогнозирование развития делирия».

2. Для улучшения результатов седативной терапии пациентов с ОКС осложненным делирием необходимо применять дексмедетомидин в виде непрерывной микроструйной инфузии в дозировке поддерживающей уровень сознания пациента по шкале RASS от -2 до -1 балла и не превышающей предельно допустимой дозы. 1,4 мкг/кг/ч.

3. У пациентов с крайне высоким риском развития делирия на фоне ОКС (риск развития >80% по данным разработанной программы) целесообразно начинать превентивную седацию дексмедетомидином в виде непрерывной микроструйной инфузии дексмедетомидина 0,2 мкг/кг/ч в течение 48 часов.

ПУБЛИКАЦИИ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи, опубликованные в ведущих рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки РФ

1. Шень, Н. П. Особенности развития соматогенного делирия и его интенсивная терапия у пациентов с острым коронарным синдромом / Н. П. Шень, А. А. Витик // Медицинская наука и образование Урала. –2018. - № 4 (96). – С. 166–169.

2. Шень, Н. П. Органопротективные свойства агониста $\alpha 2$ -адренорецепторов дексмедетомидина (обзор литературы) / Н. П. Шень, А. А. Витик // Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова. –2018. - № 4 – С. 74–79.

Работы, опубликованные в прочих изданиях

1. Витик, А. А. Предикторы развития делирия у пациентов с острым коронарным синдромом / А.А. Витик // Университетская медицина Урала. – 2018 - Т4. - №1(12). – С. 22 – 23.

2. Витик, А. А. Предикторы развития делирия у пациентов с ОКС / А. А. Витик // Актуальные проблемы экспериментальной, клинической медицины и фармации, материалы 52-ежегодной Всероссийской конференции студентов и молодых ученых, посвященной 90-летию доктора медицинских наук, заслуженного деятеля науки РФ П.В. Дунаева. – 2018. – С. 108 - 109.

3. Витик, А. А. Современные методы коррекции когнитивных нарушений в остром периоде геморрагического инсульта / А. А. Витик // Сборник статей по материалам V международной научно-практической конференции. –Изд-во «Сибирская академическая книга». - 2017. – С. 78 - 79.

4. Витик, А. А. Предикторы развития делирия у пациентов с острым коронарным синдромом / А. А. Витик, Н. П. Шень // Актуальные вопросы совершенствования анестезиолого-реанимационной помощи в Российской Федерации: XVII съезд федерации анестезиологов-реаниматологов. - Материалы съезда. - 2018. – С. 23 - 24.

5. Витик, А. А. Прогнозирование развития делирия у пациентов с острым коронарным синдромом/ А. А. Витик, Н. П. Шень // XVIII Съезд федерации анестезиологов-реаниматологов. - Изд-во «Человек и его здоровье» -2019. – С. 371.

6. Шень, Н. П. Пути оптимизации преаналитического этапа лабораторной диагностики в интенсивной терапии и медицине катастроф. / Н.П. Шень, Н.П. Пышминцева, А.Н. Пашаев, А.С. Минин, С.Б. Цирятьева, А.А. Витик, А.П. Калиниченко // Клиническая лабораторная диагностика. – 2019. – Т. 64. – 8. – С. 459-462.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

SpO ₂	– сатурация
АД	– артериальное давление
ГриИТ	– группа реанимации и интенсивной терапии
з.Q	– зубец Q
ИБС	– ишемическая болезнь сердца
ИВЛ	– искусственная вентиляция легких
ИМ	– инфаркт миокарда
КФК	– креатинфосфокиназа
КФК-МВ	– креатинфосфокиназа – МВ - фракция
ЛЖ	– левый желудочек
ОИМ	– острый инфаркт миокарда
ОКС	– острый коронарный синдром
ОРИТ	– отделение реанимации и интенсивной терапии
ССЗ	– сердечно-сосудистые заболевания
ФВ	– фракция выброса
ЦНС	– центральная нервная система
ЧКВ	– чрескожное коронарное вмешательство
ЧСС	– частота сердечных сокращений
ЭКГ	– электрокардиограмма

Витик Андрей Александрович

ПРЕВЕНТИВНАЯ СЕДАЦИЯ НА ОСНОВЕ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ РИСКА
РАЗВИТИЯ ДЕЛИРИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ
СИНДРОМОМ

14.01.20 — Анестезиология и реаниматология

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Автореферат напечатан по решению диссертационного совета Д 208.102.01
17 февраля 2020 г. ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России

Подписано в печать Формат 60 × 80/16 Усл.печ.л. 1,0 Тираж 100 экз.
Заказ № Э-1173 Отпечатано в типографии ООО
«Издательско-полиграфический центр «Экспресс»
625048 Тюменская область, г.Тюмень, ул. Минская, д.3Г, корпус 3