

АРЕФЬЕВ АЛЕКСАНДР МИХАЙЛОВИЧ

**ДЕКСМЕДЕТОМИДИН КАК ВСПОМОГАТЕЛЬНЫЙ КОМПОНЕНТ  
АНЕСТЕЗИОЛОГИЧЕСКОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ ПРИ УДАЛЕНИИ  
ОПУХОЛЕЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА**

14.01.20 – анестезиология и реаниматология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2021

Работа выполнена в Федеральном государственном автономном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии имени академика Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Научные руководители:**

кандидат медицинских наук  
доктор медицинских наук

**Куликов Александр Сергеевич**  
**Кобяков Григорий Львович**

**Официальные оппоненты:**

доктор медицинских наук

**Рыбка Михаил Михайлович**

Федеральное государственное бюджетное учреждение национальный медицинский исследовательский центр, сердечно сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева Минздрава России, заместитель директора института кардиохирургии им. В. И. Бураковского по анестезиологии и реаниматологии

доктор медицинских наук, профессор

**Субботин Валерий Вячеславович**

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Московский клинический научный центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы, центр анестезиологии и реаниматологии, руководитель

**Ведущая организация:**

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «\_\_»\_\_\_\_\_2021 г. в \_\_ часов на заседании объединенного диссертационного совета Д 999.223.02 на базе ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, ГБУЗ города Москвы «НИИСП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ» по адресу: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д.1

С диссертацией можно ознакомиться в ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России по адресу: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, 1 и на сайте организации [www.rsmu.ru](http://www.rsmu.ru).

Автореферат разослан «\_\_»\_\_\_\_\_2021 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,  
Кандидат медицинских наук, доцент



**Сиротин Иван Владимирович**

### Общая характеристика работы

**Актуальность темы исследования.** Хирургическая операция сама по себе является многокомпонентным агрессивным воздействием на показатели гомеостаза пациента. Исходя из этого положения, одной из основных задач современной анестезиологии является защита пациента от последствий этого воздействия, а также патофизиологических ответов организма на эту агрессию. Общим конечным путем реализации ответа на хирургическую активность является активация симпатической нервной системы, реализующаяся, в том числе, в виде гипертензивных гемодинамических реакций (Miller R. D., 2015). Пациенты нейрохирургического профиля являются особо чувствительными к таким реакциям. В мировой литературе существует ряд классических публикаций, которые сообщают о способности артериальной гипертензии сопутствовать развитию внутричерепного кровотечения и формированию отека, особенно у пациентов с нарушенной ауторегуляцией мозгового кровообращения (Foster A., 1978; Hatashita S., 1986; Johansson B., 1970; Kalfas I. H., 1988; Mayhan W. G., 1990). Именно поэтому большинство практикующих нейроанестезиологов придерживается мнения, что для нейрохирургических пациентов во время операции особенно важно обеспечить стабильность параметров гемодинамики, избежать значимых колебаний частоты сердечных сокращений и артериального давления. Наибольшая вероятность развития гипертензивных реакций соответствует самым травматичным этапам операции: это ларингоскопия и интубация трахеи, разрез и хирургический доступ, а также послеоперационное пробуждение и экстубация. Практикующий анестезиолог, каждый раз сталкиваясь с клиническими проявлениями, характерными для таких этапов, вынужден оценивать адекватность ноцицептивной защиты, достаточность гипнотического эффекта анестетиков и принимать решение по коррекции небезопасных для пациента состояний, что не всегда достаточно однозначно (Лихванцев В. В., 2015). Так, распространенным способом профилактики системной артериальной гипертензии во время агрессивных этапов, помимо углубления анальгезирующего и гипнотического компонента, является упреждающее или корректирующее введение вазоактивных препаратов (Alkaya M. A., 2014; Grillo P., 2003; Miller R. D., 2015; Wang S. C. 1994). В то же время немаловажно максимально рано пробудить пациента, чтобы провести неврологический контроль для оценки результата хирургической операции, и сделать это безопасно для пациента, избежав бурной реакции на интубационную трубку при пробуждении и экстубации без риска угнетения спонтанного дыхания (Cottrell J. E., 2010).

Впервые полезные эффекты нейровегетативной стабилизации при анестезии описали Лабори и Гюгенар в 50-х годах XX века (Мороз В. В., 2007). А в последнее время в мировой

литературе возрастает число публикаций, посвященных интраоперационному применению дексметомидина, своеобразное сочетание свойств которого, а именно анксио- и симпатолитическое, отсутствие угнетения дыхания, потенцирование эффектов других анестетиков, снижение частоты использования опиоидов, обеспечение условий для легкой и безопасной экстубации, возможности нейропротекции делают его применение весьма перспективным именно в нейроанестезиологии (Улиткина О. Н., 2018; Бершадский Ф.Ф., 2019; Batra A., 2017; Lin N., 2019). Таким образом, к наиболее важным аспектам периоперационного ведения, которые потенциально могут быть улучшены с помощью применения дексметомидина можно отнести стабильность гемодинамики во время травматичных этапов, а также обеспечение условий для мягкого и быстрого послеоперационного пробуждения.

Оптимизация анестезиологического подхода для нейрохирургических больных, учитывающего вышеперечисленные аспекты является актуальной задачей для специалистов повсеместно. Опыт нашей клиники, а также теоретические предпосылки и данные мировой литературы позволяют предполагать, что возможно использовать свойства препаратов из группы центральных  $\alpha_2$ -адреноагонистов, а именно дексметомидина, для создания благоприятных условий анестезиологического обеспечения нейрохирургических операций, что, в свою очередь может снизить число осложнений и улучшить исходы лечения больных (Song Y., 2019).

**Степень разработанности темы исследования:** Попытка поиска зарубежных работ по словосочетанию «дексметомидин в нейрохирургии» позволяет констатировать, что за последние 5 лет на эту тематику было опубликовано 531 работа, 114 из которых – за последний год, что свидетельствует о повсеместном росте интереса к данной теме. Несмотря на это, отечественных работ, посвящённых применению центральных  $\alpha_2$ -адреноагонистов в нейроанестезиологии не так много и, в основном, они посвящены опыту использования клонидина (Кондратьев А. Н., 2014; Кондратьев А. Н., 2015). На сегодняшний день среди авторитетных русскоязычных руководств по анестезиологии упоминание о потенциальных преимуществах использования дексметомидина для стабилизации гемодинамики и улучшения качества послеоперационного пробуждения у пациентов нейрохирургического профиля встречается в руководстве Р. Миллера и работах группы А. Н. Кондратьева (Miller R. D., 2015; Кондратьев А. Н., 2020). В то же время протоколов, либо официальных рекомендаций, которые включали бы дексметомидин как адъювант общей анестезии в нейроанестезиологии для отдельных групп нейрохирургических больных нами найдено не

было. Вышеизложенное дает нам право утверждать, что степень разработанности темы исследования недостаточна.

**Цель исследования:** Целью данного исследования является оптимизация анестезиологического обеспечения нейрохирургических операций по удалению опухолей головного мозга, с помощью применения дексметомидина.

**Задачи исследования:**

1. Оценить эффективность продленной инфузии дексметомидина для обеспечения стабильности гемодинамики в интраоперационном периоде и в период послеоперационного пробуждения.
2. Оценить эффективность короткой инфузии дексметомидина на финальных этапах нейрохирургических операций для обеспечения стабильности гемодинамики в период послеоперационного пробуждения.
3. Сравнить эффективность и безопасности использования различных центральных  $\alpha_2$ -адреномиметиков (клонидина и дексметомидина), а также  $\beta$ -блокаторов (эсмолол) для обеспечения стабильности гемодинамики в период послеоперационного пробуждения.
4. Оценить скорость и качество пробуждения пациентов, получавших инфузию дексметомидина во время нейрохирургических операций.
5. Оценить риски развития побочных эффектов на фоне применения дексметомидина.

**Научная новизна:** Научная новизна планируемого исследования была обусловлена выявлением групп нейрохирургических пациентов, в которых применение дексметомидина в качестве компонента общей анестезии наиболее эффективно. Была выполнена комплексная оценка эффективности различных вариантов использования дексметомидина для стабилизации параметров гемодинамики и повышения качества посленаркозного пробуждения. В ходе проведенных исследований были определены эффективные дозы и режим введения дексметомидина, при которых не развиваются клинически значимые побочные эффекты.

**Теоретическая и практическая значимость:** Теоретическая значимость работы заключается в подробном анализе влияния дексметомидина на различные аспекты периоперационного анестезиологического обеспечения нейрохирургических пациентов, созданием наглядных графических схем, таблиц и рисунков, удобных для восприятия и полезных в образовательных целях, публикацией обзора мировой литературы и основных результатов в рамках тематики работы.

Практическая значимость данного исследования заключается в выявлении групп пациентов, для которых применение дексмедетомидина будет оправдано, а также в создании протокола, направленного на профилактику гипертензионных реакций по ходу нейрохирургических операций, включающего дексмедетомидин в качестве компонента безопасного и эффективного анестезиологического пособия. Материалы диссертации включены в план семинарских занятий с клиническими ординаторами, аспирантами, в научно-образовательный курс «нейроанестезиология» на базе кафедры нейрохирургии и нейронаук и используются с целью профессиональной переподготовки специалистов на циклах повышения квалификации врачей по направлению «Анестезиология и реаниматология».

**Методология и методы исследования:** На основе проведения ряда проспективных сравнительных исследований, носивших двойной слепой, рандомизированный и нерандомизированный характер у различных категорий нейрохирургических пациентов выполнен:

1. Клинический анализ эффективности и безопасности проведения анестезиологического пособия по показателям стабильности гемодинамики, эндокринным маркерам периоперационного стресса и частоте развития побочных эффектов.
2. Оценка скорости и качества пробуждения пациентов.
3. Статистическая обработка полученных данных.

**Положения, выносимые на защиту:**

1. Дексмедетомидин эффективнее клонидина и эсмолола в снижении частоты развития артериальной гипертензии во время послеоперационного пробуждения, даже в форме короткой инфузии.
2. Дексмедетомидин клинически незначительно пролонгирует послеоперационное пробуждение, но повышает его качество, за счет нивелирования гемодинамического и двигательного ответа на экстубацию.
3. Дексмедетомидин при использовании в дозировках 0,5 мкг/кг/час не приводит к развитию осложнений, в том числе, гемодинамически значимой брадикардии.

**Степень достоверности и апробация результатов работы:** Достоверность результатов диссертационного исследования подтверждается изучением достаточного объема научной литературы, системной проработкой проблемы, соответствием используемых методов поставленным в работе целям и задачам, количественным и качественным анализом теоретического и эмпирического материала. Результаты исследований согласуются с опубликованными данными по тематике диссертации. Подготовка, статистический анализ и интерпретация полученных результатов проведены с

использованием современных методов обработки информации и статистического анализа. Научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертации, подкреплены убедительными фактическими данными, наглядно представленными в приведенных таблицах и рисунках в тексте диссертации.

Данные, полученные в результате исследования, используются врачами анестезиологами-реаниматологами в повседневной работе в отделении анестезиологии и реанимации ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н. Н. Бурденко» Минздрава России.

Результаты проведенной работы доложены на съезде Европейской ассоциации анестезиологов в г. Копенгаген 4 июня 2018 года, на XVII Съезде федерации Анестезиологов и Реаниматологов в г. Санкт-Петербург 29 сентября 2018 года, на XV межрегиональной научно-практической конференции в г. Новосибирск 2 марта 2019 года, на заседании Московского научного общества анестезиологов и реаниматологов в г. Москва 18 июня 2019 года.

Апробация диссертационной работы проведена 2 июля 2020г на заседании проблемной комиссии по анестезиологии и реаниматологии № 2/20 в ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. Ак. Н. Н. Бурденко» Минздрава России.

#### **Публикации**

По материалам работы опубликовано 7 печатных работ, в том числе 5 статей в рекомендуемых ВАК для публикации научных результатов, 2 тезисов в сборниках материалов международных и отечественных конференций.

**Общая характеристика работы:** Диссертация состоит из введения, 3 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы. Первая глава посвящена обзору литературы по проблеме применения дексметомидина в нейрохирургии. Вторая глава отведена описанию клинического материала и методов исследования. Третья глава включает в себя представление результатов исследования и их обсуждение, предложены эффективные варианты использования дексметомидина а также обобщены тенденции, которыми следует руководствоваться при проведении анестезиологического обеспечения у нейрохирургических пациентов. Диссертация изложена на 129 страницах печатного текста, содержит 14 таблиц, и 24 рисунка. Список литературы представлен 211 источниками.

Работа выполнена в отделении анестезиологии и реанимации (заведующий отделением д. м. н., профессор А. Ю. Лубнин) ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н. Н. Бурденко» Минздрава России в период с 2017 по 2019 годы.

## Содержание работы

### Материалы и методы исследования.

В соответствии с целью и задачами, поставленными в рамках диссертационной работы, в период с ноября 2017 года по июнь 2019 года в отделении анестезиологии и реанимации ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. академика Н.Н. Бурденко» Минздрава РФ был проведен ряд исследований, направленных на выявление преимуществ и недостатков применения дексметомидина по ходу анестезии у пациентов с опухолевым поражением головного мозга. Протоколы исследований были одобрены на заседании локального этического комитета при ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н. Н. Бурденко» Минздрава России №10-11/2017 от 22 ноября 2017 года (председатель – академик РАН, профессор Коновалов А. Н.).

1. Для оценки эффективности продленной инфузии дексметомидина для обеспечения стабильности гемодинамики в интраоперационном периоде и в период послеоперационного пробуждения было проведено двойное-слепое проспективное рандомизированное плацебо-контролируемое исследование. В исследуемую группу было включено 20 пациентов, которым до индукции анестезии назначалась инфузия раствора дексметомидина в дозировке 0,5 мкг/кг/ч. Данная инфузия продолжалась в течение всей операции вплоть до ее окончания. По схожей схеме в контрольной группе из 20 человек назначалось плацебо в форме 0,9% раствора NaCl. В рамках данного исследования рандомизация проводилась с использованием генератора случайных чисел.

2. Для оценки эффективности короткой инфузии дексметомидина на финальных этапах нейрохирургических операций для обеспечения стабильности гемодинамики и качества послеоперационного пробуждения было проведено проспективное рандомизированное сравнительное исследование, включившее 20 пациентов, которым инфузия дексметомидина в дозе 0,5 мкг/кг/ч назначалась при переходе к ушиванию твердой мозговой оболочки. В группы сравнения были включены 20 пациентов, которым на аналогичном этапе операции назначалась инфузия клонидина в дозе 1 мкг/кг/ч, а также 20 пациентов, которым назначалась инфузия эсмолола 1,5 мкг/кг/ч на этапе кожных швов. Остановка инфузии дексметомидина и клонидина происходила вместе с отключением пропофола перед переводом пациента в палату пробуждения. В группе эсмолола инфузию заканчивали в момент пробуждения пациента. Учитывая разное время начала и окончания введения препаратов и возможное развитие специфических осложнений, в данном протоколе анестезиолог заранее получал информацию о том, какой препарат получит пациент.

3. Для оценки эффективности предотвращения эпизодов артериальной гипертензии при посленаркозном пробуждении у пациентов повышенного риска было

проведено проспективное рандомизированное плацебо-контролируемое исследование, включающее 2 группы по 20 пациентов с исходной артериальной гипертензией, подлежащих плановому трансфеноидальному удалению аденомы гипофиза. В одной группе пациенты получали инфузию дексметомидина в дозе 0,5 мкг/кг/час до индукции анестезии, в контрольной группе – инфузию плацебо в эквивалентном объеме физраствора. Схема анестезиологического обеспечения повторяла схему для исследования продленной инфузии. Для оценки уровня нейроэндокринного стресса в интраоперационном периоде дополнительно исследовались уровни маркеров стресса – пролактина и кортизола – перед индукцией анестезии и перед окончанием хирургического вмешательства.

4. Для демонстрации клинической эффективности применения дексметомидина в качестве адъювантного препарата или основного средства для седации, были приведены 10 клинических наблюдений, в которых режим дозирования препарата мог свободно изменяться анестезиологом в соответствии с конкретной клинической ситуацией. Этот раздел исследования включал 6 пациентов с метастатическим поражением мозга и первичным очагом в легких и 4 детей, которым проводились малоинвазивные вмешательства в условиях седации.

Первые два раздела составили основу исследовательского проекта. Критерии включения и исключения, профиль проводимой базовой анестезии, а также оцениваемые параметры в этих исследованиях были одинаковыми.

По обоим протоколам в исследование включались совершеннолетние пациенты, которым планировалось проведение первичной краниотомии для удаления супратенториальной опухоли головного мозга. Важным условием включения являлся также прогнозируемый перевод пациента после операции в палату пробуждения отделения анестезиологии. Это позволяло врачу, проводившему анестезию и наблюдение пациента в раннем послеоперационном периоде точно фиксировать момент отключения инфузии препаратов, момент пробуждения и экстубации пациента в условиях непрерывного измерения инвазивного АД и исключить процесс транспортировки пациента в ОРИТ, как фактор, влияющий на время и качество послеоперационного пробуждения.

Критериями исключения являлись интраоперационные хирургические осложнения, обуславливающие нестабильность гемодинамики и перевод пациента в отделение реанимации и интенсивной терапии, наличие неврологического дефицита в виде афазии или парезов, сниженного уровня сознания в пред- и послеоперационном периоде, не позволяющий пациенту отвечать на вопросы исследователя, а также отказ пациента от участия в исследовании. В эти исследования, ввиду неэтичности ослепления и риска потенциальных побочных эффектов, также не включались пациенты с выраженной

сопутствующей соматической патологией (4 и 5 классов по классификации Американского общества анестезиологов (American Society of Anesthesiologists – ASA).

Исходя из перечисленных критериев, в рамках основной части исследования был сформирован пул соматически сохранных пациентов, которые, в зависимости от применяемой схемы инфузии препаратов, были распределены на 5 групп: продленная инфузия дексметомидина (группа 1), группа плацебо (группа 2), короткая инфузия на финальных этапах операции дексметомидина (группа 3), клонидина (группа 4) и эсмолола (группа 5). Специфическая группа из 40 пациентов с исходной артериальной гипертензией была включена в отдельную часть исследования, указанную выше в пункте 3, где помимо периоперационной гемодинамики исследовался уровень нейроэндокринного стресса. В это исследование были включены пациенты с трансфеноидальным удалением аденомы гипофиза и исходной артериальной гипертензией, так как эти патологии часто ассоциированы (Berg C., 2010; Mosca S., 2012). В исследование вошли 40 пациентов, АГ являлась критерием включения и должна была быть зарегистрирована при поступлении в операционную. Протокол исследования был аналогичен исследованию продленной инфузии, дополнительно перед началом операции и спустя 30 минут от разреза контролировался уровень пролактина и кортизола

Для удобства систематизации и анализа полученных данных, нами была принята периодизация и этапность хирургического вмешательства. Вмешательство состояло из интраоперационного периода (от момента поступления пациента в операционную до окончания бинтования и отключения инфузии анестетиков) и раннего послеоперационного периода (от момента отключения инфузии анестетиков до двух часов после экстубации). Интраоперационный период состоял из начальных этапов (включающих в себя индукцию анестезии с интубацией трахеи, разрез мягких тканей и скелетирование кости), основного этапа удаления опухоли и гемостаза, и финальных этапов (включающих в себя ушивание твердой мозговой оболочки, установку костного лоскута и ушивание мягких тканей). Ранний послеоперационный период включал в себя этап транспортировки в палату пробуждения, период пробуждения и экстубации, а также наблюдение в течение двух часов после экстубации.

Для оценки качества послеоперационного пробуждения перед экстубацией исследователь оценивал пациента по шкале возбуждения-седации Ричмонда (Richmond Agitation-Sedation Scale, RASS). Для оценки послеоперационной боли использовалась визуально – аналоговая шкала (ВАШ). Во время анестезии, а также по ходу раннего послеоперационного периода производилось измерение инвазивного артериального давления. Параметры гемодинамики (АД систолическое, АД диастолическое, ЧСС, среднее

АД) фиксировались на этапах поступления в операционную, индукции анестезии, кожного разреза, основного этапа операции, окончания операции, пробуждения и экстубации, а также спустя 10 минут после экстубации. Во время травматичных этапов вмешательства (интубация трахеи, разрез, пробуждение и экстубация), которые имели продолжительность во времени, и высокую вариабельность гемодинамических параметров, инвазивное АД позволяло зафиксировать наибольшее пиковое значение показателя, которое и было занесено исследователем в протокол.

Для того чтобы оценить колебания интраоперационной гемодинамики мы ввели 20-процентное допущение изменения параметров артериального давления и частоты сердечных сокращений от средних значений, превышение которого в нашем проекте считалось гемодинамической нестабильностью. «Артериальной гипертензией» мы считали абсолютный уровень систолического давления более 140 мм. рт. ст. и/или диастолического выше 90 мм. рт. ст. Помимо собственно гемодинамических параметров, в протоколе фиксировалось применение вазоактивных препаратов, эпизоды бради\тахикардии, активация вспомогательных режимов ИВЛ.

Схема базового анестезиологического обеспечения являлась стандартной для нашей клиники, представляла собой тотальную внутривенную анестезию на основе пропофола и фентанила. Пациент прибывал в операционную без фармакологической премедикации, ему устанавливался периферический венозный катетер, обеспечивался стандартный интраоперационный мониторинг (ЭКГ, пульсоксиметрия, термометрия, монитор Philips MP70 (Голландия), дополненный мониторингом глубины анестезии (BIS - модуль). До индукции анестезии пациенту устанавливался артериальный катетер в лучевую артерию недоминантной руки, после проведения фотоплетизмографического теста, для исключения возможных нарушений перфузии кисти. Миоплегия обеспечивалась рокурония бромидом, восстановление нейромышечной проводимости контролировалось датчиком TOF. После установки системы для жесткой фиксации головы и разметки хирургического доступа проводилась инфильтрационная анестезия линии кожного разреза 0,75% раствором ропивакаина.

### **Статистическая обработка.**

Накопление, корректировка, систематизация исходной информации и визуализация полученных результатов осуществлялись в Microsoft Office Excel 2010. Статистический анализ проводился с использованием программы STATISTICA 8.0 (разработчик - StatSoft.Inc).

Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению, для этого использовался критерий Шапиро-Уилка. При сравнении средних

величин в нормально распределенных совокупностях количественных данных рассчитывался t-критерий Стьюдента. Для сравнения независимых совокупностей в случаях отсутствия признаков нормального распределения данных использовался U-критерий Манна-Уитни. При сравнении нескольких выборок количественных данных, имеющих распределение, отличное от нормального, использовался критерий Краскела-Уоллиса. Сравнение номинальных данных проводилось при помощи критерия  $\chi^2$  Пирсона. Для проверки различий между двумя сравниваемыми парными выборками нами применялся W-критерий Уилкоксона. В качестве показателя тесноты связи между количественными показателями x и y, имеющими нормальное распределение, использовался коэффициент корреляции  $r_{xy}$  Пирсона. Различия показателей считались статистически значимыми при уровне значимости  $p < 0,05$ .

### Результаты исследования.

#### Влияние продленной инфузии дексмететомидина на гемодинамическую стабильность во время нейрохирургических операций.

В результате проведенного двойного-слепого исследования оказалось, что при использовании продленной инфузии дексмететомидина среди соматически сохраненных пациентов различия в гемодинамических параметрах начальных этапов операции не выглядят принципиальными (см. рисунки 1 и 2).

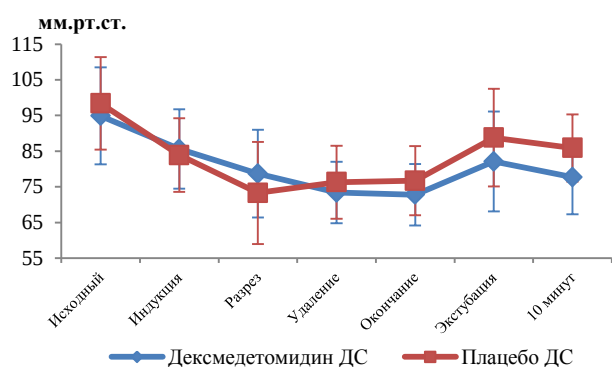


Рисунок 1. Динамика среднего АД в группах 1 и 2.

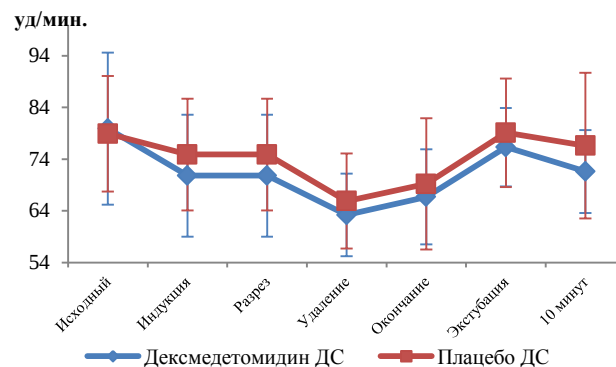


Рисунок 2. Динамика ЧСС в группах 1 и 2.

Однако при распределении пациентов по указанным выше критериям стабильности гемодинамики на временных отрезках наиболее критических этапов вмешательств оказалось, что в группе дексмететомидина стабильных пациентов больше, чем в группе плацебо, что является статистически достоверным.

Таблица 1. Распределение пациентов со стабильными параметрами гемодинамики.

|                                     | Исходный уровень – индукция (n) | Индукция – разрез (n) | Окончание операции – экстубация (n) | Экстубация – 10 минут спустя (n) |
|-------------------------------------|---------------------------------|-----------------------|-------------------------------------|----------------------------------|
| <b>Группа 1<br/>Дексмететомидин</b> | 17 (85%)*                       | 15 (75%)              | 15 (75%)*                           | 16 (80%)                         |
| <b>Группа 2<br/>Плацебо</b>         | 13 (65%)*                       | 12 (60%)              | 9 (45%)*                            | 16 (80%)                         |

\*отмечены значения соответствующие  $p < 0,05$ 

**Влияние дексмететомидина на показатели гемодинамики финальных этапов операции и качество посленаркозного пробуждения после нейрохирургических вмешательств.**

Динамика значений среднего АД и ЧСС на финальных этапах операций среди пациентов всех 5 групп отражены на рисунках 3 и 4 (Значения исходного уровня и индукции анестезии отображены на графиках для оценки общего гемодинамического профиля). Параметры гемодинамики на финальных этапах операций в группах 1 и 3, где пациенты получали дексмететомидин, оказались схожими, так значения среднего АД на этапе пробуждения и экстубации были в среднем на 10 мм. рт. ст. ниже, чем в группе пациентов, получавших плацебо ( $p < 0,05$ ).

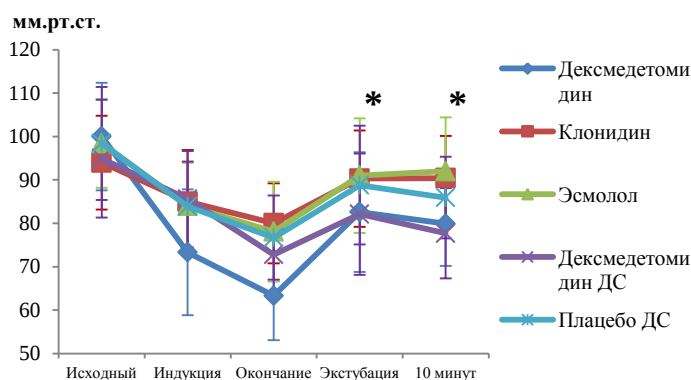
\*отмечены этапы, где разница соответствует  $p < 0,05$ 

Рисунок 3. Динамика среднего АД на окончательных этапах операций.

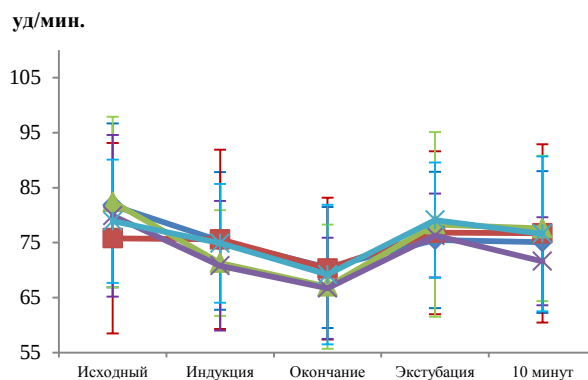
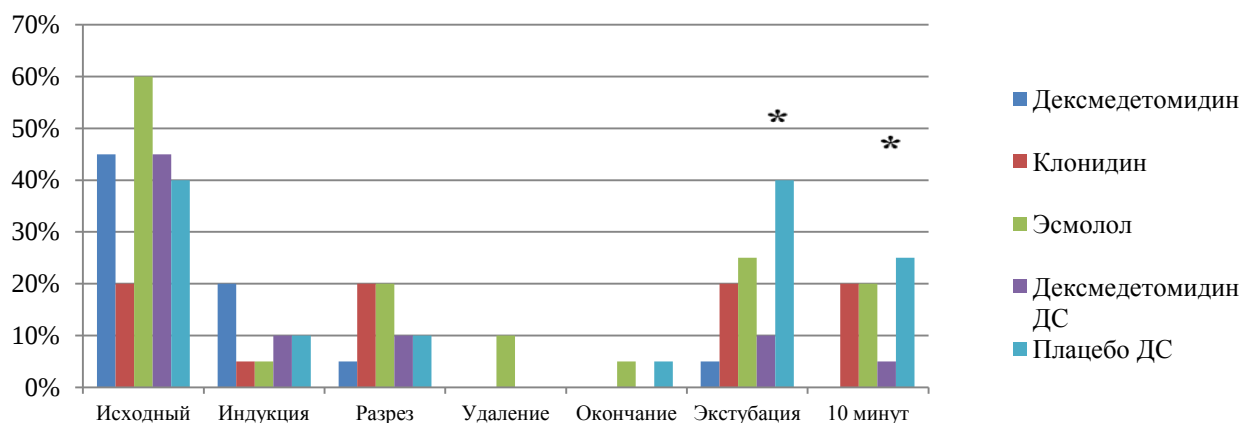


Рисунок 4. Динамика ЧСС на окончательных этапах операций.

Важнейшим результатом, полученным в ходе сопоставления параметров гемодинамики среди пациентов всех групп, является тот факт, что использование дексмететомидина при любом исследуемом режиме введения достоверно снижает частоту развития артериальной гипертензии на этапе посленаркозного пробуждения, что особенно проявляется именно в ситуации продленной инфузии. Так, процент пациентов с АГ в группах 1 и 3 оказался самым

низким во время экстубации и 10 минут спустя, что особенно контрастирует с группой плацебо (Рис. 5). Разница в полученных значениях соответствует критериям статистической достоверности ( $p < 0,05$ ).



\*отмечены этапы, где разница в значениях АД соответствует  $p < 0,05$

Рисунок 5. Распределение пациентов с артериальной гипертензией среди всех групп.

Расход пропофола составил 5,3 мг/кг/час, 5,4 мг/кг/час, 5,7 мг/кг/час, 5,9 мг/кг/час и 5,1 мг/кг/час в группах 1, 2, 3, 4 и 5 соответственно. Статистически достоверная разница была отмечена в величине расхода фентанила: 1,45 мкг/кг/час, 1,6 мкг/кг/час, 1,95 мкг/кг/час, 2,1 мкг/кг/час и 2,0 мкг/кг/час в группах 1, 2, 3, 4 и 5 соответственно. Средняя доза опиоидов, равная 1,45 мкг/кг/час в группе 1 оказалась самой низкой, среди всех групп.

Пробуждение происходило быстрее в группах пациентов, не получавших альфа-2-адреноагонисты ( $p > 0,05$ ). Разница между временем пробуждения пациентов, получающих продленную инфузию дексмедетомидина и плацебо составляет в среднем 10 минут. В группах 2 и 5 практически 90% пациентов проснулись в течение первых 30 минут после отключения пропофола, а в группах 1, 3 и 4, где присутствовали альфа-2-адреноагонисты – 70%, 60% и 65% соответственно. Обращает на себя внимание тот факт, что в группах 1, 3 и 4 было достоверно больше пациентов с замедленным пробуждением более 30 минут. Очевидно, что дополнительный седативный эффект имеет место при использовании альфа-2адреноагонистов в комплексе с основными препаратами. Так, в группах 1 и 3 влияние расхода гипнотиков на время пробуждения достигло статистической значимости и значительной корреляционной связи ( $r_{xy} > 0,3$  и  $p < 0,05$ ). В группе 4 значения корреляции были пограничными.

Основная масса пациентов во всех группах перенесла пробуждение и экстубацию в комфортном состоянии, соответствующем значениям RASS от -1 до +1, что можно описать словом «спокойный», а само пробуждение как «оптимальное» (см. табл. 2). При таком пробуждении пациент способен реагировать на команды, выполнять инструкции, но не проявляет признаков ажитации.

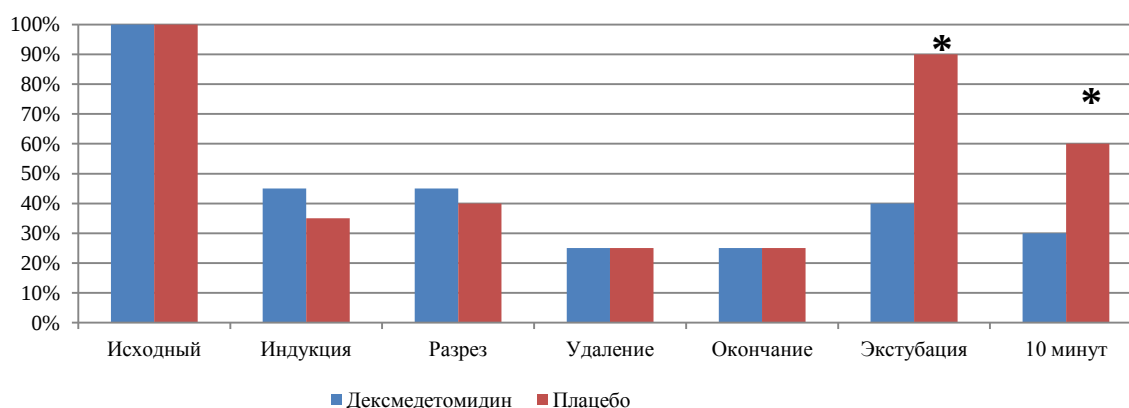
Таблица 2. Распределение пациентов с оптимальным качеством пробуждения среди всех групп.

| Группа                   | Дексмететомидин ДС<br>Группа 1 | Плацебо ДС<br>Группа 2 | Дексмететомидин<br>Группа 3 | Клонидин<br>Группа 4 | Эсмолол<br>Группа 5 |
|--------------------------|--------------------------------|------------------------|-----------------------------|----------------------|---------------------|
| RASS от -1 до +1         | 20 (100%) *                    | 18 (90%)               | 15 (75%) *                  | 16 (80%)             | 16 (80%)            |
| RASS менее -1 и более +1 | 0*                             | 2 (10%)                | 5 (25%)*                    | 4 (20%)              | 4 (20%)             |
| Бурная экстабуация       | 1 (5%) *                       | 4 (20%)                | 5 (25%)                     | 4 (20%)              | 7 (35%) *           |

\*отмечены группы, где разница в значениях соответствует  $p < 0,05$

### Опыт использования дексмететомидина у пациентов с исходной артериальной гипертензией.

Значения среднего АД в группах дексмететомидина и плацебо на этапе окончания операции составили  $91 \pm 13$  мм.рт.ст. и  $95,1 \pm 13,7$  мм.рт.ст. соответственно. Однако статистической значимости ( $p < 0,05$ ) разница в значениях достигла именно на этапах пробуждения и 10 минут спустя, что составило  $98,7 \pm 12,1$  мм.рт.ст. и  $111,7 \pm 14,2$  мм.рт.ст. соответственно. Разница в параметрах частоты сердечных сокращений статистически значимо отличались на этапах окончания операции, которые составили  $66,2 \pm 8,8$  уд/мин., и  $75,1 \pm 18,5$  уд/мин. соответственно, а также  $68,3 \pm 9,9$  уд/мин., и  $78,7 \pm 17,3$  уд/мин. на этапе пробуждения. Наиболее важным, на наш взгляд, результатом является различие в частоте развития артериальной гипертензии на этапе пробуждения и экстабуации (рисунок 6). Так в группе дексмететомидина гипертензивная реакция встретила в 8 случаях, а в группе плацебо – в 18, различие является статистически достоверным ( $p < 0,05$ ).



\*отмечены этапы, где разница соответствует  $p < 0,05$

Рисунок 6. Распределение пациентов с артериальной гипертензией в группах трансфеноидальных операций.

В контексте качества посленаркозного пробуждения в группе пациентов, получавших дексмететомидин, частота «оптимальных» пробуждений соответствовала 80%, значение RASS+2 встретилось лишь в единственном случае, а группе плацебо – 30%, значения же ниже 0 не встречались вовсе (Рисунок 7). Разница в полученных результатах достигла статистической достоверности, также как и в частоте случаев пробуждений, расцененных как «бурных»: 3 случая в группе дексмететомидина и 13 в группе плацебо (Таблица 3).

| Группа                          | Дексмететомидин | Плацебо   |
|---------------------------------|-----------------|-----------|
| <b>RASS от -1 до +1</b>         | 16 (80%) *      | 6 (30%)*  |
| <b>RASS менее -1 и более +1</b> | 4 (20%)*        | 14 (70%)* |
| <b>Бурная экстабуация</b>       | 3 (15%)*        | 13 (65%)* |

\* разница в значениях соответствует  $p < 0,05$

Таблица 3. Распределение пациентов с оптимальным качеством пробуждения среди групп трансфеноидального удаления

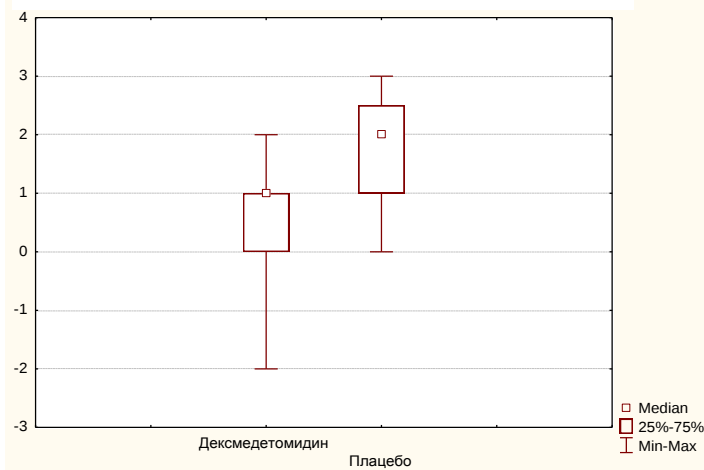


Рисунок 7. Значения RASS в группах трансфеноидальных операций.

Как видно из таблицы 4, уровни стресс-гормонов получают значительный рост спустя 30 минут после разреза, однако статистической значимости разница достигла только в значениях пролактина в группе плацебо. Тем не менее, в группе дексмететомидина этот рост менее выражен.

| Группа                   |                 | Исходный уровень | 30 минут после разреза | % роста |
|--------------------------|-----------------|------------------|------------------------|---------|
| <b>Пролактин (мкг/л)</b> | Дексмететомидин | $14,8 \pm 13,4$  | $30,7 \pm 27,2$        | 133,4   |
|                          | Плацебо         | $8,5 \pm 7,9^*$  | $23 \pm 31,8^*$        | 176,4   |
| <b>Кортизол (мкг/дл)</b> | Дексмететомидин | $20,8 \pm 12$    | $24,8 \pm 30,8$        | 25      |
|                          | Плацебо         | $13,9 \pm 11,3$  | $13,3 \pm 7,2$         | 27,9    |

\*разница в значениях соответствует  $p < 0,05$

Таблица 4. Параметры гормонального статуса.

### **Опыт использования управляемой инфузии дексмететомидина в особых клинических ситуациях.**

В работе приводится опыт намеренного использования дексмететомидина в качестве адъюванта к общей анестезии у 6 пациентов, подлежащих удалению интракраниального метастаза рака легкого, так как для рассматриваемой группы пациентов принципиально важно минимальное воздействие всех компонентов анестезии на дыхательную систему, мягкое пробуждение без выраженного кашля и десинхронизации с респиратором, а также минимальное время, проведенное на ИВЛ. Во всех случаях инфузия дексмететомидина начиналась сразу после установки венозного доступа с нагрузочной дозы в 1,2 мкг/кг/ч в течение 10 минут, с последующим переходом на поддерживающую. Управляемая анестезиологом инфузия дексмететомидина вкупе с локорегионарной анестезией скальпа позволила во всех представленных наблюдениях сократить расход гипнотиков и фентанила, избежать бурного пробуждения и способствовала максимально бережному восстановлению дыхательной функции пациента.

Кроме этого, представлен опыт использования дексмететомидина в качестве основного седативного агента у детей от 12 месяцев до 2 лет, с массой тела от 6 до 15 кг, которые подлежали условно «полуамбулаторным» нейрохирургическим вмешательствам. К ним отнеслись стереотаксическое лечение на аппарате «гамма-нож», удаление подкожных образований области черепа а также установка резервуаров Оммаи. Во всех 4х случаях пациенты имели повышенный риск проведения ИВЛ ввиду нахождения на продленной ИВЛ в анамнезе или технической невозможности обеспечить ИВЛ во время процедуры радиохирургии. Нам показалась привлекательной возможность именно интраназального введения дексмететомидина с целью премедикации ребенка, потому что это обеспечивает минимальную инвазивность и минимальное неудобство для пациента, кроме того, индуцированный таким образом эффект препарата ускоряет насыщение и облегчает в случае необходимости поддержание внутривенной седации. В качестве инструмента для введения препарата мы избрали специализированную систему для интраназального введения MAD NASAL<sup>®</sup> (mucosal atomization device) (Teleflex Medical, USA), позволяющую эффективно распылить на слизистую даже небольшой объем препарата. По данным литературы, такие устройства успешно применяются в зарубежных клиниках для интраназальной премедикации у детей (Li B. L., 2016).

### **Заключение.**

Полученные нами результаты явно свидетельствуют о благоприятном эффекте в виде стабилизации гемодинамики на травматичных этапах нейрохирургических операций и особенно во время послеоперационного пробуждения. Тем не менее, препарат требует очень аккуратного применения и четкого соблюдения дозировок и режима введения. Его фармакокинетические особенности, а именно отсроченное дозозависимое начало действия и достаточно долгий седативный «шлейф», вкупе с потенциальной гипотензией и брадикардией накладывают ограничение на использование препарата в начале анестезии. Многие нейрохирургические вмешательства подразумевают активное управление гемодинамикой и поддержание высокого ЦПД на основном этапе, особенно в сосудистой нейрохирургии. Операции, сопровождающиеся заведомо ожидаемой значимой кровопотерей, также исключают применение дексметомидина в начале операции, опять же ввиду потенциальной гипотензии.

Ярких различий в клиническом течении интра- и раннего послеоперационного периода между пациентами, получающими дексметомидин и плацебо, кроме достоверного снижения частоты артериальной гипертензии, отмечено не было. Такой результат по всей вероятности обусловлен пулом соматически сохранных пациентов, которые принимали участие в нашем исследовании. Однако даже в такой выборке можно проследить наличие потенциально благоприятных эффектов. Так, в ходе ряда нейрохирургических операций, проходящих в условиях непрерывного электрофизиологического мониторинга, анестезиолог не может использовать миорелаксанты для обеспечения неподвижности пациента, находящегося на операционном столе. Даже учитывая факт использования системы жесткой фиксации, при десинхронизации пациента с аппаратом ИВЛ – существует риск травматизации пациента, дислокации шипов и травмы структур мозга шпателями, установленными глубоко в ране. Кроме того, самостоятельные дыхательные движения, натуживание, попытки «бороться» с аппаратом ИВЛ вызывают увеличение давления в верхней полой вене, затрудняют венозный отток крови от мозга, изменяют насыщение углекислого газа в крови, что вкупе приводит к набуханию мозгового вещества, ухудшает видимость операционного поля, увеличивает кровотечение и усложняет хирургию. Слизистая трахеи и структур гортани является обширным рецепторным полем, на которое интубационная трубка и манжета оказывают мощное стимулирующее воздействие (Tung A., 2019). Так, даже в условиях общей анестезии на основе пропофола и фентанила случаются эпизоды активации рефлексов с гортани, приводящие к десинхронизации с аппаратом ИВЛ. Традиционным способом избежать такую ситуацию является углубление седации, что в некоторых случаях тоже нежелательно для пациента. В этих условиях использование дексметомидина выглядит перспективным и

обоснованным, так, в нашем исследовании в группах с дексмедетомидином ни в одном случае не наблюдались подобные эпизоды. Вторым фактором, определившим не столь высокую разницу результатов исследования, можно считать режим введения препарата. Центральные альфа-2адреноагонисты воздействуют на симпатическую систему, вызывая торможение в ней, смещая баланс вегетативных систем в сторону симпатолизиса. Следует понимать, что каждый пациент поступает в операционную с различным исходным уровнем стресса и активации симпатической системы (что было продемонстрировано в нашем исследовании гормонального статуса пациентов), поэтому развитие эффекта сугубо индивидуально и дозозависимо. Соответственно этому, одинаковая доза вызовет эффект совершенно по-разному у двух пациентов, демографически и антропометрически схожих. Полученные результаты в очередной раз подтверждают целесообразность цель-ориентированного подхода в назначении и использовании препаратов в анестезиологии.

Использование дексмедетомидина на финальных этапах операции выглядит наиболее перспективным по сравнению с клонидином и эсмололом, что подтверждается полученными результатами. Клонидин оказался менее эффективным в профилактике артериальной гипертензии во время экстубации и имел более выраженные седативные свойства, что ухудшало качество пробуждения. Инфузия эсмолола в стандартной дозировке оказалась наименее эффективной и технически сложной.

Исходя из вышесказанного, на наш взгляд применение дексмедетомидина в отдельных группах пациентов с определенными соматическими проблемами (например, артериальной гипертензией), а также в особых клинических ситуациях может быть более оправданным, в пользу чего свидетельствует наш опыт управляемого использования этого препарата, представленный выше.

### **Выводы:**

1. Дексмедетомидин в дозе 0,5 мкг/кг/ч в форме продолженной инфузии является эффективным и безопасным средством для контроля системной гемодинамики в интраоперационном периоде нейрохирургических операций и в период послеоперационного пробуждения.
2. Дексмедетомидин в дозе 0,5 мкг/кг/ч в форме короткой инфузии является эффективным средством для стабилизации гемодинамики в раннем послеоперационном периоде, особенно во время пробуждения и экстубации пациента.

3. Клонидин в дозе 1 мкг/кг/ч, как и эсмолол в дозе 1,5 мкг/кг/ч эффективны в стабилизации гемодинамики в период послеоперационного пробуждения и экстубации, однако по частоте развития гипертензии они уступают дексметомидину в дозе 0,5 мкг/кг/ч .

4. Альфа-2-адреноагонисты повышают качество послеоперационного пробуждения, особенно среди пациентов с сопутствующей соматической патологией.

5. При использовании дексметомидина в дозировке 0,5 мкг/кг/час не отмечается развития значимых осложнений, в том числе гемодинамически значимой брадикардии.

### **Практические рекомендации.**

1. Дексметомидин следует применять с целью стабилизации параметров гемодинамики на агрессивных этапах операций.

2. Для того, чтобы избежать интраоперационной гипотензии, вызванной введением дексметомидина, следует использовать форму его короткой инфузии на финальных этапах, однако, для ускорения развития клинического эффекта инфузию стоит начинать с нагрузочной дозы, рекомендованной инструкцией.

3. Наиболее ярко преимущества использования дексметомидина реализуются у пациентов с сопутствующей соматической патологией, у которых принципиально важно соблюдать стабильную гемодинамику и не допускать бурного пробуждения.

4. Перспективно использование дексметомидина у пациентов педиатрического профиля, особенно учитывая возможность его интраназального введения.

5. В случаях, когда необходимо максимально раннее пробуждение пациента, разумнее применять бета-блокаторы, однако для наибольшей эффективности, их дозу следует титровать индивидуально.

6. Использование бета-блокаторов для стабилизации гемодинамики на этапе пробуждения технически сложнее, чем дексметомидина или клонидина, так как необходимо продолжать непрерывную инфузию вплоть до момента пробуждения пациента.

### Список работ, опубликованных по теме диссертации:

1. Арефьев А. М. Интраоперационное развитие критической брадиаритмии на фоне применения дексмедетомидина / А. В. Шмигельский, А. А. Полупан, А. С. Куликов, А. М. Арефьев // **Регионарная анестезия и лечение острой боли.** — 2015. — Т. 9, № 4. — С. 54–58.
2. Арефьев А. М. Дексмедетомидин в нейроанестезиологии/ А. М. Арефьев, А. С. Куликов, А. Ю. Лубнин // **Анестезиология и реаниматология.** — 2017. — Т. 62. — С. 213–219.
3. Арефьев А. М. Синдром острой полиурии, индуцированный дексмедетомидином, при проведении спинального нейрохирургического вмешательства (клиническое наблюдение) / А. В. Соленкова, О. Н. Иванова, А. М. Арефьев и др. // **Вестник анестезиологии и реаниматологии.** — 2018. — Т. 15, № 2. — С. 62–67.
4. Арефьев А. М. Дексмедетомидин vs клофелин. Оптимальное средство предупреждения гемодинамических реакций во время пробуждения после краниотомии / А. М. Арефьев, А. Ю. Лубнин, А. С. Куликов // **Регионарная анестезия и лечение острой боли.** — 2018. — Т. 12, № 4. — С. 222–226.
5. Арефьев А. М. Применение дексмедетомидина в качестве базового средства для анестезиологического обеспечения радиохирургического лечения у ребенка / А. М. Арефьев, А. С. Куликов, А. Ю. Лубнин // **Вестник анестезиологии и реаниматологии.** — 2018. — Т. 15, № 6. — С. 69–73.
6. Arefev A., Dexmedetomidine Vs Clonidine to prevent hemodynamic instability during emergence after craniotomy / A. Kulikov, A. Lubnin // *European Journal of Anaesthesiology.* – 2018. - Т. 56, № 35. – С.162.
7. Арефьев А. М. Дексмедетомидин vs клофелин. Оптимальное средство предупреждения гемодинамических реакций во время пробуждения после краниотомии / А. М. Арефьев, А. С. Куликов, А. Ю. Лубнин // Сборник тезисов XVII съезда Общероссийской общественной организации «Федерация анестезиологов и реаниматологов». — Санкт-Петербург, 2018. — С.10–11

**Список сокращений и условных обозначений.**

АГ – артериальная гипертензия

АД – артериальное давление

ИВЛ – искусственная вентиляция легких

МК – мозговой кровоток

ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии

ЦПД – церебральное перфузионное давление

ЧСС – частота сердечных сокращений

ЭКГ – электрокардиография

BIS – мониторинг глубины анестезии

TOF – мониторинг нейромышечной проводимости