

На правах рукописи

В. И. Киселев
В. С. Л.
14.01.17

Махлай Анна Викторовна

**МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ КОРРЕКЦИЯ
КОГНИТИВНЫХ РАССТРОЙСТВ
ПОСЛЕ БРЮШНОПОЛОСТНЫХ ОПЕРАЦИЙ**

14.01.20 — Анестезиология и реаниматология

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва — 2017

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении дополнительного профессионального образования «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ.

Научный руководитель:

Губайдуллин Ренат Рамилевич, доктор медицинских наук.

Официальные оппоненты:

Субботин Валерий Вячеславович, доктор медицинских наук, профессор, ГБУЗ города Москвы «Московский клинический научный центр имени А. С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы», центр анестезиологии и реаниматологии, руководитель центра;

Сотников Анатолий Вячеславович, доктор медицинских наук, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, научно-исследовательский институт детской онкологии и гематологии, отделение анестезиологии и реаниматологии, заведующий отделением.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита состоится «__» _____ 2017 г. в «__» часов на заседании диссертационного совета Д 001.059.01, созданного на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии», адрес: 107031, Россия, г. Москва, Петровка ул., д. 25, стр. 2.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии», адрес сайта www.niiorramn.ru.

Автореферат разослан: «__» _____ 2017 года.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор

Решетняк Василий Иванович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Течение послеоперационного периода у пациентов, перенесших обширные операции на брюшной полости, нередко осложняется различными вариантами нарушения сознания. Спектр их варьирует от послеоперационной когнитивной дисфункции (ПОКД) до возникновения делирия [Лихванцев В.В., 2008; Пасечник И.Н., 2009; Sanders R.D. et al. 2011]. Социоэкономические последствия когнитивных нарушений чрезвычайно глубоки, снижение ментальных функций ассоциируется с потерей независимости, снижением качества жизни и приводит к смерти [Заболотских И.Б., 2013]. В послеоперационных палатах и отделениях реанимации, как правило, приходится сталкиваться с послеоперационным делирием (ПД), который развивается в течение 24 часов после операции или с интервалом в один или несколько дней после промежутка ясного сознания [Bryson G.L., 2006]. Послеоперационный делирий связан с увеличением смертности, продолжительности госпитализации, расходов на лечение [Demeure M.J., 2006; Bryson G.L., 2006; Лихванцев В.В., 2008]. К числу факторов, связанных с увеличением вероятности развития ПД, относят: сенсорную депривацию (зрительную и слуховую), лишение сна, социальную изоляцию, ограничение физической активности, наличие катетеров и дренажей, полипрагмазию, использование психоактивных веществ, наличие сопутствующих заболеваний, нарушения температуры тела (лихорадка или гипотермия), гиповолемию, гипоалбуминемию, низкий уровень альбумина в сыворотке крови [Свиридов С.В., 2007; Гельфанд Б.Р. 2014].

Важная роль в развитии ПД отводится токсичному действию анестетиков, нарушениям гемодинамики, гипоксии, сопутствующей патологии, интранаркозному пробуждению, окислительному стрессу и т. д. [Мороз В.В. 2008; Пасечник И.Н., 2009]. Принято считать, что скрытые повреждения мозга развиваются вследствие локальной гипоксии, гипоперфузии, цитокин-опосредованного воспаления, микрососудистых тромбозов — все это характерно для полиорганной дис-

функции критических состояний и может происходить у пациентов с ПД [Аврущенко М.Ш., 2008; Заржецкий Ю.В., 2014].

Лечение ПД является сложной задачей, так как многие седативные препараты сами обладают делириогенными эффектами, что доказано во многих исследованиях [Dubois M.J. et al. 2001]. В отделениях реанимации назначение седативных препаратов требуется многим пациентам, например, во время проведения искусственной вентиляции легких (ИВЛ), что увеличивает риск осложнений и делирия [Лихванцев В.В., 2008]. Таким образом, возникает порочный круг, так как при развитии делирия приходится проводить седацию и ИВЛ. В настоящее время эффективность всех препаратов, используемых для купирования делирия, не превышает уровня доказательности С [Овечкин А.М., 2009].

На протяжении многих лет лечение делирия проводится галоперидолом. В большинстве руководств он рассматривается как препарат первой линии [Lonerган E., 2007; Овечкин, 2009]. Однако галоперидол имеет много побочных эффектов, которые ограничивают его применение. К наиболее серьезным из них относят избыточную седацию, экстрапирамидные симптомы, злокачественный нейролептический синдром, удлинение интервала QT с переходом в трепетание (мерцание) желудочков, респираторные осложнения, дистонии и усиление бреда [Patel R.P., 2009]. В последнее время появились публикации о применении агонистов α_2 -адренорецепторов в анестезиологии и отделениях интенсивной терапии [Козлов И.А., 2013]. Агонисты α_2 -адренорецепторов имеют ряд полезных в периоперационном периоде свойств. Они обладают центральным симпатолитическим действием, вследствие чего улучшают стабильность гемодинамики в ответ на интубацию трахеи и хирургический стресс, уменьшают потребность в опиоидах и обладают седативным, анксиолитическим и обезболивающим эффектами. К агонистам α_2 -адренорецепторов относятся клонидин и дексмедетомидин. Клонидин — α_2 -агонист, который используется более 35 лет для лечения артериальной гипертензии. В последнее время он также применяется в качестве компонента премедикации перед анестезией как седативное и анксиолитическое средство. Дексмедетомидин применяется в США с конца 1999 г. для послеоперацион-

ной седации в интенсивной терапии, когда необходима седация до 24 часов [Tonner P.H., 2003; Козлов И.А., 2013]. Дексмедетомидин с высокой степенью сродства связывается с α_2 -адренорецепторами всех трех подтипов (α_2A , α_2B и α_2C) и является их полным агонистом, в отличие от клонидина, который действует только на α_2A , α_2C рецепторы. Седативный эффект достигается ингибированием норадренергических нейронов голубого пятна, где сосредоточено наибольшее количество α_2 -адренорецепторов [Tonner P.H., 1999].

В нескольких исследованиях сообщается о возможности использования дексмедетомидина для лечения делирия, в том числе и послеоперационного, однако полноценных исследований с разработкой схем коррекции нет, как и сравнений с галоперидолом. Несмотря на то, что проблеме лечения ПД посвящено большое количество работ, вопрос о том, как правильно лечить делирий, до сих пор остается открытым, так как нет убедительных доказательств эффективности того или иного лечения. Таким образом, проблема лечения ПД, и в частности того, какой препарат или комбинация препаратов является оптимальной, все еще остается актуальной.

Целью исследования является оптимизация диагностики и лечения послеоперационного делирия у пациентов после брюшнополостных операций.

Задачи исследования:

1. Изучить частоту развития и структуру послеоперационного делирия у пациентов после брюшнополостных операций.
2. Оценить влияние различных видов анестезиологического обеспечения на частоту возникновения послеоперационного делирия.
3. Проанализировать возможности инструментального мониторинга седации у пациентов на самостоятельном дыхании.
4. Сравнить клиническую эффективность лечения послеоперационного делирия галоперидолом и дексмедетомидином.

Новизна исследования заключается в следующем:

- установлено, что у больных после обширных абдоминальных вмешательств частота возникновения послеоперационного делирия при использовании эндо-

трахеальной анестезии составила 30%, а при эндотрахеальной анестезии с эпидуральным обезболиванием 18%, выявленные различия не носили достоверного характера ($p = 0,242$).

- выявлено, что использование дексметомидина для седации у пациентов с послеоперационным делирием приводит к уменьшению времени делирия, уменьшению времени пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), сопровождается меньшим числом осложнений, а также достигается лучшее взаимодействие персонала с пациентом по сравнению с галоперидолом;

- обосновано применение BIS-мониторинга при проведении седации у больных с послеоперационным делирием после брюшнополостных операций.

Практическая значимость работы состоит в следующем:

1. Разработан и внедрен в клиническую практику алгоритм, направленный на уменьшение частоты послеоперационного делирия, его своевременное выявление и начало терапии у пациентов после обширных операций на брюшной полости.

2. Обоснованы и внедрены в клиническую практику метод оценки спутанности сознания для пациентов в ОРИТ — CAM-ICU и специальный контрольный лист ICDSC для диагностики послеоперационного делирия у пациентов после брюшнополостных операций.

3. Установлено, что применение шкал спутанности сознания у всех пациентов после обширных брюшнополостных операций, в течение первых четырех суток, позволит диагностировать гипоактивную и смешанную формы послеоперационного делирия в более ранние сроки, что позволит своевременно начинать терапию.

4. Внедрено использование BIS-мониторинга при проведении седации у пациентов в ОРИТ.

5. Доказана эффективность дексметомидина в качестве седативного препарата у пациентов с послеоперационным делирием.

Положения, выносимые на защиту:

1. Применение комбинированной методики анестезии (эндотрахеальная в

сочетании с эпидуральной блокадой), по сравнению с изолированной эндотрахеальной при проведении обширных полостных операций не приводит к достоверному снижению частоты послеоперационного делирия.

2. После обширных операций на брюшной полости послеоперационный делирий развивается у каждого четвертого пациента, при этом у 41 % из них наблюдается гипоактивная либо смешанная форма. Наибольшая вероятность развития послеоперационного делирия приходится на первые — четвертые сутки после операции.

3. Применение инструментального мониторинга седации, в частности BIS-индекса, помогает объективизировать оценку уровня медикаментозного угнетения сознания и избежать избыточной седации пациентов на самостоятельном дыхании с послеоперационным делирием.

4. По сравнению с галоперидолом использование дексмедетомидина для седации пациентов с послеоперационным делирием приводит к уменьшению длительности делирия, сроков пребывания в ОРИТ и сопряжено с меньшим количеством осложнений. В условиях седации дексмедетомидином достигается лучшее взаимодействие персонала с пациентом, что является существенным преимуществом, так как позволяет более объективно оценить качество обезболивания пациента и диагностировать потенциальные послеоперационные осложнения.

Внедрение результатов работы. Результаты настоящего исследования внедрены в повседневную практику отделения анестезиологии и реанимации ФГБУ «Клиническая больница» Управления делами Президента РФ. Материалы диссертации используются при чтении лекций на курсах повышения квалификации в ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ.

Апробация результатов исследования. Настоящая диссертационная работа подготовлена и обсуждена на кафедре анестезиологии и реаниматологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ 29 июня 2016 г. Основные теоретические положения и выводы

диссертации были представлены на Съезде МНОАР (Россия, Голицыно, 27 апреля 2014 г.), а также отражены в восьми научных статьях автора, четыре из которых опубликованы в изданиях, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для опубликования результатов диссертационного исследования.

Личный вклад автора. Диссертанту принадлежит ведущая роль в выборе направления исследования. Сбор материала, анализ и обобщение полученных результатов автор проводила лично. В работах, выполненных в соавторстве, диссертантом проведен мониторинг основных параметров, аналитическая и статистическая обработка, научное обоснование и обобщение полученных результатов. Также автор лично подготовила материал для основных публикаций по теме диссертации. Вклад диссертанта является определяющим и заключается в непосредственном участии на всех этапах исследования: от постановки задач, их экспериментально-теоретической и клинической реализации до обсуждения результатов в научных публикациях и докладах и их внедрения в практику.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности. Научные положения диссертации соответствуют паспорту специальности 14.01.20 — Анестезиология и реаниматология (медицинские науки). Анестезиология и реаниматология — специальность, занимающаяся теоретическим обоснованием и практической разработкой методов защиты организма от чрезвычайных внешних воздействий при хирургических вмешательствах, а также критических состояниях, обусловленных травмами, различными заболеваниями, интоксикацией. Совершенствование методов анестезии и послеоперационной аналгезии способствует снижению количества послеоперационных осложнений и улучшению результатов хирургического лечения. Область исследования — разработка и усовершенствование методов анестезии в специализированных разделах медицины.

Структура диссертации обусловлена целью и задачами проведенного исследования. Диссертация изложена на 106 страницах и состоит из введения, четырех глав, включающих 17 параграфов, заключения, выводов и практических рекомендаций. Работа иллюстрирована 15 таблицами и 5 рисунками. Библиографический список включает 198 источников.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования. Основу работы составили материалы собственных наблюдений 169 пациентов, перенесших обширные операции на брюшной полости. Исследование было открытым проспективным и рандомизированным. Учитывая поставленные задачи, наша работа была разделена на два этапа.

На первом этапе проанализирована частота развития ПД у взрослых пациентов после обширных полостных операций в условиях применения регионарных методов обезболивания в сочетании с ингаляционной анестезией по сравнению с изолированной ингаляционной анестезией. На втором этапе оценивается две методики седации пациентов, у которых развился ПД.

На первом этапе в исследование включено 100 пациентов старше 18 лет, которым требовалось оперативное вмешательство на брюшной полости под эндотрахеальной анестезией с миорелаксантами посредством срединной лапаротомии в плановом порядке. Степень риска по ASA — не более III класса. Исследование было открытым проспективным и рандомизированным. В соответствии с принципами доказательной медицины использовалась рандомизация слепым методом.

В исследование вошли пациенты после разнообразных оперативных вмешательств, включая гастрэктомии с лимфодиссекцией, резекцию желудка, гастропанкреатодуоденальные резекции, резекции толстого кишечника различной локализации (резекция сигмовидной кишки, поперечноободочной кишки, правосторонняя гемиколэктомия, левосторонняя гемиколэктомия, операция Гартмана), операции, выполненные по поводу панкреатита, цистэктомии с кишечной пластикой, расширенные экстирпации матки с резекцией большого сальника, удаление забрюшинных опухолей.

Все пациенты ($n = 100$) случайным образом были разделены на две группы. Пациентов 1-й группы ($n = 50$) оперировали под эндотрахеальной анестезией, а пациентов 2-й группы ($n = 50$) — под комбинированной (эндотрахеальная анестезия с эпидуральной блокадой).

Средний возраст пациентов в первой группе составил $64,84 \pm 12,7$, а во второй — $66,78 \pm 14,23$, различия не имели достоверности ($p = 0,474$). В исследование вошли пациенты от 40 лет до 91 года.

Для проведения второго этапа исследования потребовалось осуществить дополнительный набор пациентов. Данный этап охарактеризован как открытое контролируемое проспективное рандомизированное исследование, в связи с чем были установлены следующие критерии включения в группы: возраст старше 18 лет; выполненное оперативное вмешательство на брюшной полости (гастрэктомия, резекция желудка, гастропанкреатодуоденальная резекция, резекция толстого кишечника, операции при панкреатите, цистэктомии, экстирпации матки, удаление забрюшинных опухолей); ранний послеоперационный период (с момента окончания операции до семи суток); послеоперационный период, осложнившийся делирием; пациенты на самостоятельном дыхании; отсутствие исходной брадикардии; клиническая необходимость в медикаментозной седации.

При нарастании тяжести состояния пациентов или невозможности достижения необходимого уровня седации препаратами в дозах, не превышающих безопасные, пациенты выбывали из исследования. К критериям исключения относились следующие: необходимость экстренного оперативного вмешательства после начала лечения; применение других седативных или психоактивных препаратов; применение клонидина за 24 часа до включения пациента в исследование; необходимость начать ИВЛ; удлинение интервала QTc $\geq 0,45$ с; развитие брадикардии на фоне лечения со снижением частоты сердечных сокращений (ЧСС) ниже 50 ударов в мин или снижением ЧСС более чем на 20 % от исходного уровня; снижение среднего артериального давления < 55 мм рт. ст., несмотря на адекватную объемозамещающую терапию и (или) применение вазопрессоров; развитие тяжелой печеночной недостаточности с уровнем билирубина ≥ 101 мкмоль/л.

Пациенты второго этапа ($n = 78$) были разделены на две группы. Пациентам 1-й группы ($n = 40$) седация проводилась галоперидолом по 2,5–5 мг каждые 6 часов внутривенно дробно, но не более 35 мг в сутки. Пациентам 2-й группы

($n = 38$) седация проводилась дексмететомидином 0,2–1,4 мкг/кг в час в виде продленной внутривенной инфузии.

Для диагностики делирия использовали два метода: метод оценки спутанности сознания для пациентов в ОРИТ (Confusion Assessment Method for the ICU (CAM-ICU)) и специальный контрольный лист Intensive Care Delirium Screening Checklist (ICDSC). Средний медицинский персонал после специального инструктажа оценивал возможность пациента во время седации контактировать с медицинскими сестрами по визуальной аналоговой шкале (ВАШ).

Для определения целевого уровня седации использовали ричмондскую шкалу агитации и седации (The Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS)), а в качестве дополнения — инструментальный мониторинг BIS для снижения количества ошибок, вызванных субъективным компонентом при использовании шкалы. Целевым уровнем седации считали 0–2 балла по RASS, что соответствовало 66–70 баллам по BIS или 25–32 баллам по AEP. В своей работе мы использовали BIS-монитор А-2000 X (AspectMedicalSystems, США).

При поступлении и в ходе лечения всех больных обследовали согласно протоколу ведения пациентов в отделении анестезиологии и реанимации после операций на брюшной полости.

Ежедневно исследовали гемоглобин, лейкоциты крови с лейкоцитарной формулой, тромбоциты, электролиты крови, уровень глюкозы, проводили биохимический анализ, коагулограмму. При необходимости проводили рентгенологическое исследование органов грудной клетки.

Также ежедневно проводилась электрокардиограмма, так как применение дексмететомидина и галоперидола могут вызвать изменение электрической активности сердца. Для подсчета, скорректированного относительно ЧСС, интервала QT использовали формулу Фредерика. При поступлении в отделение анестезиологии и реанимации проводилось исследование пациентов по шкале RASS и CAM-ICU, тяжесть состояния оценивали по упрощенной шкале балльной оценки острых физиологических изменений (Simplified Acute Physiological Score (SAPS II)). Проводилась рандомизация, и после начала лечения каждые восемь

часов оценивали уровень возбуждения и спутанности сознания. Ежедневно утром отключали дексмететомидин для оценки уровня возбуждения и сознания. Также каждые восемь часов средний медицинский персонал проводил оценку пациентов по ВАШ.

Статистическая обработка результатов исследования произведена с помощью пакета статистических программ Excel и Statistica 6.0 для Windows XP. Для сравнения количественных показателей разных групп пациентов для нормально распределенных переменных использовался t-критерий Стьюдента. Рассчитывали среднее значение (M) и стандартное отклонение (σ). Непараметрические статистические методы (критерий Манна — Уитни и критерий Вилкоксона) применялись в тех случаях, когда закон распределения исследуемых величин отличался от нормального. Оценка статистической значимости показателей и достоверности различий сравниваемых выборок производилась при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты исследований и их обсуждение. На первом этапе исследования при сравнительном анализе не было выявлено существенных различий между группами по продолжительности оперативного вмешательства. В группе, в которой операции проводились под эндотрахеальной анестезией, продолжительность операции составила $202,9 \pm 36,25$ мин, а в другой группе — $204,8 \pm 37,14$ мин, разница не являлась достоверной ($p = 0,824$) (см. табл. 1).

Объем кровопотери в абсолютном количестве тоже не имел существенных различий. Так, в первой группе величина кровопотери составила $493,4 \pm 244$ мл, а во второй — $539,5 \pm 233$ мл, различие также не имело достоверной разницы ($p = 0,396$) (см. табл. 1).

При оценке в процентах соотношения объема кровопотери от объема циркулирующей крови мы тоже не получили достоверной разницы. В 1-й группе этот показатель составил $9,673 \pm 5,049$, а во 2-й — $10,65 \pm 5,966$ ($p = 0,445$) (см. табл. 1). Таким образом, группы не имели существенных различий, которые могли бы повлиять на развитие ПД.

Сравнение операционных показателей ($n = 100$; $M \pm \sigma$, $p > 0,05$)

| Показатель | Значение показателей в группах | |
|---|--------------------------------|---------------------|
| | 1-я ($n = 50$) | 2-я ($n = 50$) |
| Продолжительность операции в мин | $202,9 \pm 36,25$ | $204,8 \pm 37,14$ |
| Объем кровопотери в мл | $493,4 \pm 244$ | $539,5 \pm 233$ |
| Процент кровопотери от объема циркулирующей крови | $9,673 \pm 5,049$ | $10,65 \pm 5,966$ |

По данным интраоперационного гемодинамического мониторинга во время операций не отмечено резких колебаний артериального давления, поэтому данный фактор, который мог бы повлиять на развитие ПД, тоже исключен. Состояние пациентов анализировалось нами на протяжении семи суток после операции на предмет развития делирия. Всего делирий развился у 24 пациентов (24 %), в 1-й группе — у 15 (30 %), а во второй — у 9 (18 %), выявленные различия не носили достоверного характера ($p = 0,242$). Учитывая тот факт, что добавление эпидуральной аналгезии в сочетании с эндотрахеальным наркозом приводит к уменьшению потребности в ингаляционных анестетиках, мы ожидали, что это позволит снизить частоту ПД, но достоверной разницы не было получено.

Пациенты с ПД были возбуждены, дезориентированы в месте и времени. Часто встречалось моторное беспокойство, раздражительность, отвлекаемость, повышенная чувствительность к свету и звукам, тревога. У некоторых пациентов периоды возбуждения сменялись апатией. Нередко встречались расстройства памяти, помрачение сознания, инверсия цикла «сон — бодрствование», зрительные галлюцинации. По клинической картине делирия пациентов можно было разделить на три подгруппы: с гиперактивной, гипоактивной и смешанной формой. У 13 пациентов (54,2 %) мы наблюдали гиперактивную форму, у четырех (16,7 %) — гипоактивную, а у семи (29,1 %) — смешанную. Распределение пациентов по формам делирия представлено на рисунке 1. Если выявление гиперактивных пациентов не вызывало затруднений у персонала, то у тех пациентов, кто находился в неактивной фазе или был спокоен, делирий можно было выявить лишь при применении тестов и опросников.

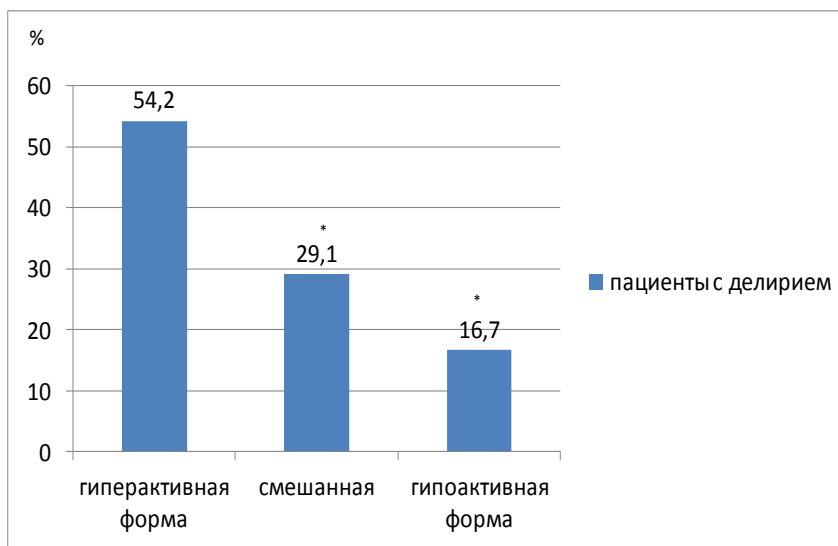


Рис. 1. Распределение пациентов по формам делирия ($n = 24$, * $p < 0,05$ по сравнению с пациентами с гиперактивной формой)

Также было проанализировано, на какие сутки после операции манифестирует ПД. В день операции ни у одного пациента делирий не развился. В первые сутки ПД был диагностирован всего у двух пациентов (8,3%), на вторые — у шести (25%), на третьи — у 12 (50%), на четвертые — у трех (12,5%), на пятые — у одного (4,2%). Распределение пациентов по суткам после операции, на которые развился делирий, представлено на рисунке 2.

Таким образом, наибольшее количество случаев ПД (87,5%) было зафиксировано со вторых по четвертые сутки. Все пациенты, у которых развился ПД, были старше 74 лет.

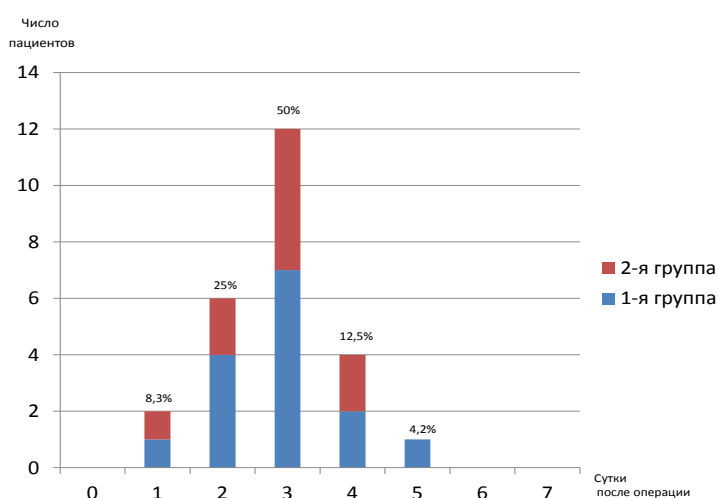


Рис. 2. Распределение пациентов по суткам после операции, на которые развился делирий ($n = 24$).

Для проведения второго этапа исследования был проведен дополнительный набор пациентов. При анализе тяжести состояния пациентов на момент включения в исследование не было выявлено достоверных различий между группами. Для этого использовали шкалу SAPS II. Распределение пациентов по тяжести состояния отражено в таблице 2.

Таблица 2

Распределение больных по шкале SAPS II ($n = 78$; $M \pm \sigma$, $p > 0,05$)

| 1-я группа ($n = 40$) | 2-я группа ($n = 38$) |
|-------------------------|-------------------------|
| $23,55 \pm 7,5$ | $26,32 \pm 15,39$ |

В группе пациентов, получавших галоперидол, средняя продолжительность делирия составила $86,8 \pm 36,97$ ч, что существенно больше, чем в группе, получавшей дексмедетомидин, где делирий продолжался $60,79 \pm 32,62$ ч ($p = 0,002$) (см. табл. 3).

Продолжительность пребывания в ОРИТ измерялась в сутках, начиная с суток постановки диагноза ПД и заканчивая сутками перевода в отделение. Пациенты, которые получали дексмедетомидин, в среднем были выписаны из отделения интенсивной терапии раньше, чем пациенты, получавшие галоперидол. Так, в группе, в которой терапия проводилась дексмедетомидином, среднее количество суток, проведенных в ОРИТ, составило $4,32 \pm 2,015$, а в другой группе — $5,45 \pm 2,12$ ($p = 0,018$) (см. табл. 3).

Пациенты, получавшие дексмедетомидин, как правило, раньше достигали удовлетворительного седативного эффекта (RASS 0–2). Хотя все пациенты нуждались в мягкой фиксации на какое-то время, в группе дексмедетомидина это время было меньше. Время от начала терапии до наступления желаемого уровня седации (RASS 0–2) составило $1,237 \pm 1,076$ ч в группе дексмедетомидина и $3,275 \pm 1,5$ ч в группе галоперидола ($p = 0,000$) (см. табл. 3).

Так как целевой уровень седации наступал не сразу, для купирования возбуждения некоторым пациентам назначался мидазолам внутримышечно по 2,5–5 мг болюсно до достижения эффекта. Были сравнены средние дозировки мидазолама, которые получали пациенты и получены следующие результаты:

в группе галоперидола — $4,71 \pm 3,078$ мг, а в другой группе — $3,93 \pm 2,168$ мг, это различие не было достоверным ($p = 0,237$) (см. табл. 3).

Таблица 3

Сравнение эффективности седативной терапии ($n = 78$; $M \pm \sigma$)

| Критерии эффективности | Значение показателей в группах | |
|--|--------------------------------|---------------------|
| | 1-я ($n = 40$) | 2-я ($n = 38$) |
| Продолжительность делирия в часах | $86,8 \pm 36,39$ | $60,79 \pm 32,36^*$ |
| Количество суток в отделении анестезиологии и реанимации | $5,45 \pm 2,12$ | $4,316 \pm 2,01^*$ |
| Время от начала введения препарата до достижения RASS от 0 до -2 (в часах) | $3,275 \pm 1,5$ | $1,237 \pm 1,076^*$ |
| Доза мидазолама в мг, потребовавшаяся для начального купирования возбуждения | $4,71 \pm 3,078$ | $3,93 \pm 2,168$ |

Примечание: * — достоверность различий между группами ($p < 0,05$)

С другой стороны, время, в течение которого поддерживался целевой уровень медикаментозного угнетения сознания в процентах относительно всего времени седации, достоверно различалось в обеих группах и было меньше в группе дексмететомидина ($p = 0,001$). В среднем процент времени поддержания седации на уровне, соответствующем целевому, без использования экстренной терапии был равен $52,85 \pm 5,036$ в первой группе и $63,74 \pm 7,116$ — во второй.

При сравнении шкалы RASS и BIS-мониторинга для оценки поддержания целевого уровня седации рассчитали критерий корреляции Спирмена, который составил 0,884, что соответствует прямой связи между признаками, теснота связи по шкале Чеддока – высокая, а зависимость признаков статистически значима ($p < 0,05$).

При анализе способности пациентов к взаимодействию с персоналом по ВАШ были получены следующие результаты: в группе дексмететомидина этот показатель составил $61,11 \pm 7,926$ балла, а в группе галоперидола — $33,4 \pm 8,23$ балла ($p < 0,005$). Похожие результаты были получены и с другими показателями. Так, при оценке легкости пробуждения достоверно лучше показатели были у пациентов, седация которым проводилась дексмететомидином: $59,21 \pm 4,73$

балла по сравнению с другой группой, где этот показатель равнялся $36,62 \pm 6,03$ баллам ($p < 0,005$). В следующем тесте, оценивающем возможность сообщить о боли, баллы были выше в группе дексмететомидина: $58,97 \pm 5,18$, тогда как в группе галоперидола этот показатель составил $30,17 \pm 8,86$ балла ($p < 0,005$). Результаты исследования представлены на рисунке 3.

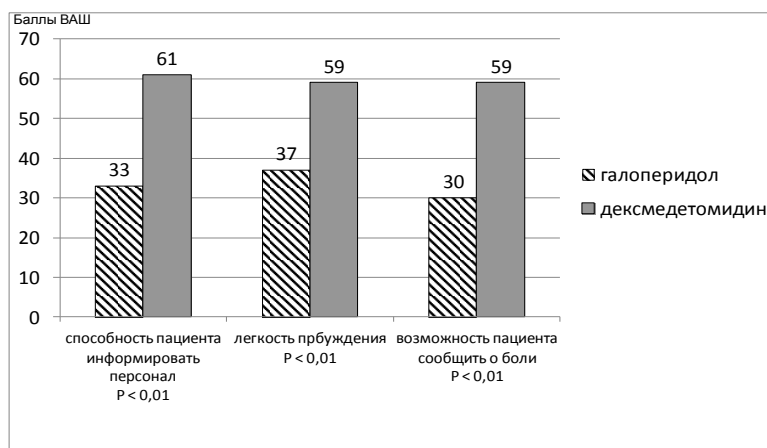


Рис. 3. Способность пациента к взаимодействию с персоналом по шкале ВАШ

Безопасность терапии ПД оценивалась по следующим критериям: дыхательные нарушения, осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы (значимые изменения артериального давления, брадикардии, развитие аритмий, изменение интервала QT) или любой другой побочный эффект. Ни один из пациентов не умер в отделении интенсивной терапии, но один пациент, который получал галоперидол, умер в общей палате вне связи с исследуемым препаратом, а в ходе течения основного заболевания.

Также у пациентов обеих групп не наблюдалось угнетения дыхания, которое бы потребовало остановить терапию или начать ИВЛ. Всем пациентам проводилась ингаляция увлажненного O₂ через носовые канюли, мониторировалось насыщение капиллярной крови кислородом (SpO₂), частота дыхательных движений (ЧДД). Пяти пациентам из группы галоперидола потребовалось применение воздуховода. При анализе изменений ЧДД на фоне проведения седации мы не выявили существенной разницы ни в одной из групп. Так, в 1-й группе ЧДД до

начала проведения седации составила $16,52 \pm 2,71$, а во 2-й — $17,11 \pm 2,93$ ($p = 0,368$), во время терапии в 1-й группе ЧДД составила $16,25 \pm 2,529$, а во 2-й — $16,71 \pm 2,76$ ($p = 0,444$). При сравнении ЧДД до лечения и во время лечения в группах достоверной разницы тоже не было выявлено, так, в первой группе $p = 0,548$, а во второй $p = 0,641$.

Со стороны сердечно-сосудистой системы в группе дексмедетомидина наблюдалось снижение артериального давления после начала терапии, но ни у одного пациента не было снижения систолического артериального давления (АДс) больше чем на 20 % от исходного уровня. В группе галоперидола также было отмечено некоторое снижение АДс, но оно было менее выраженным по сравнению с другой группой. В 1-й группе снижение АДс составило $5,324 \pm 12,66$ %, а во 2-й — $10,3 \pm 4,034$ %. Исходный уровень АДс у пациентов, включенных в исследование, различий не имел и составлял $95,45 \pm 10,58$ в 1-й группе и $91,25 \pm 9,07$ — во 2-й. Ни одному из пациентов во время исследования не потребовалась инфузия вазотропных препаратов. Данные о динамике АДс представлены в таблице 4.

Таблица 4

Динамика уровня АДс ($n = 78$; $M \pm \sigma$)

| АДс | Значение показателей в группах | |
|-----------------------------------|--------------------------------|---------------------|
| | 1-я ($n = 40$) | 2-я ($n = 38$) |
| Исходный уровень АДс (мм рт. ст.) | $95,45 \pm 10,58$ | $91,25 \pm 9,07$ |
| АДс во время лечения (мм рт. ст.) | $90,75 \pm 12,73$ | $82,32 \pm 8,721^*$ |
| % изменения АДс | $5,324 \pm 12,66$ | $10,3 \pm 4,034^*$ |

Примечание: * — достоверность различий между группами ($p < 0,05$).

В 1-й группе перед началом лечения среднее значение ЧСС составляло $82,55 \pm 16,79$, а во второй — $76 \pm 13,56$, достоверных различий по уровню ЧСС на исходном этапе не было. Во время проведения седации у четырех пациентов 1-й группы (10 %) наблюдали увеличение ЧСС более 100 ударов в мин. При сравнении ЧСС на фоне проводимой терапии в группе дексмедетомидина ЧСС заметно снижалась, а в группе галоперидола — нет. У 16 больных (42 %) 2-й группы отметили уменьшение ЧСС до менее 60 ударов в мин (см. рис. 6). Опасного снижения ЧСС

более чем на 20 % от исходного уровня ни у одного из пациентов не было выявлено. Также не было зарегистрировано снижение ЧСС ниже 50 ударов в мин и гемодинамических изменений, которые потребовали бы коррекции. Средняя ЧСС на фоне лечения в группе галоперидола была $77,2 \pm 12,59$ в мин, а в другой группе — $61,89 \pm 7,714$ в мин ($p < 0,005$). Данные об изменении ЧСС представлены в таблице 5.

Таблица 5

Уровень ЧСС до начала и во время седации ($n = 78$, $M \pm \sigma$)

| ЧСС | Значение показателей в группах | |
|----------------------|--------------------------------|---------------------|
| | 1-я ($n = 40$) | 2-я ($n = 38$) |
| Исходный уровень ЧСС | $82,55 \pm 16,79$ | $76 \pm 13,56$ |
| ЧСС на фоне лечения | $77,2 \pm 12,59$ | $61,89 \pm 7,714^*$ |
| % изменения ЧСС | $5,38 \pm 8,48$ | $13,59 \pm 8,7^*$ |

Примечание: * — достоверность различий между группами ($p < 0,05$).

Ни у одного из пациентов, включенных во второй этап исследования, не было зарегистрировано эпизодов мерцательной аритмии, АВ-блокады или других жизнеугрожающих нарушений ритма. До начала лечения группы не имели существенных различий по длине интервала QTc. В 1-й группе средняя величина его была $0,38 \pm 0,03$ с, а во 2-й группе — $0,39 \pm 0,03$ с ($p = 0,156$). На фоне лечения мы отметили, что в группе дексмететомидина не произошло существенного изменения интервала QTc и он составлял в среднем $0,39 \pm 0,02$ с ($p = 0,814$ по сравнению с исходными данными), а в группе, в которой пациенты получали галоперидол, удлинение было достоверно значимым. У одного пациента, получавшего галоперидол, наблюдали удлинение интервала QTc $\geq 0,45$ с, в связи с чем потребовалось снижение вводимой дозы галоперидола, что сказалось на качестве седации. Средние значения QTc в 1-й группе на фоне лечения составили $0,413 \pm 0,23$ с, что достоверно больше, чем во 2-й группе ($p = 0,000$) (см. табл. 6).

Динамика интервала QTc ($n = 78$, $M \pm \sigma$)

| QTc | Значение показателей в группах | |
|---|--------------------------------|-------------------|
| | 1-я ($n = 40$) | 2-я ($n = 38$) |
| Средние значения интервала QTc до начала лечения (в секундах) | $0,38 \pm 0,03$ | $0,39 \pm 0,03$ |
| Средние значения интервала QTc во время начала лечения (в секундах) | $0,413 \pm 0,03$ | $0,39 \pm 0,02^*$ |

Примечание: * — достоверность различий между группами ($p < 0,05$).

Ни у одного пациента, включенного в исследование, злокачественный нейролептический синдром не развился.

Выводы

1. После обширных операций на брюшной полости послеоперационный делирий развивается у 24 % пациентов, при этом у 59,2 % наблюдается гиперактивная форма, у 16,7 % гипоактивная форма, а у 24,1 % — смешанная. Наибольшая вероятность развития послеоперационного делирия приходится на вторые — четвертые сутки после операции.

2. При использовании эндотрахеального наркоза и эндотрахеального наркоза с эпидуральной блокадой во время обширных полостных операций, не получено данных о достоверном различии частоты возникновения послеоперационного делирия.

3. Применение инструментального мониторинга седации, в частности BIS-индекса, коррелирует со шкалой RASS, помогает объективизировать оценку уровня седации и избежать избыточной седации у пациентов на самостоятельном дыхании с послеоперационным делирием.

4. Дексмедетомидин — является эффективным и безопасным препаратом для седации пациентов с послеоперационным делирием, не уступающим галоперидолу в отношении поддержания целевого уровня седации.

5. Применение дексмедетомидина сокращает длительность послеоперационного делирия на 30%, а время пребывания в ОРИТ на одни сутки

у пациентов после брюшнополостных операций.

6. В условиях седации дексмететомидином достигается лучшее взаимодействие персонала с пациентом, что позволяет более объективно оценить качество обезболивания пациента.

Практические рекомендации

1. Использование специальных опросников и шкал в ОРИТ помогает выявить на ранних стадиях гипоактивные и смешанные формы послеоперационного делирия у пациентов и своевременно начать лечебные мероприятия.

2. Учитывая высокую вероятность развития послеоперационного делирия в первые четверо суток после брюшнополостных операций, практикующим врачам необходимо проявлять особую внимательность в эти сроки.

3. Разработаны протоколы для проведения седации, обезболивания, мониторинга и терапии послеоперационного делирия у пациентов ОРИТ с переоценкой каждые восемь часов.

4. Предложено использовать BIS-мониторинг при проведении седации у пациентов ОРИТ на самостоятельном дыхании для объективизации проводимой терапии и во избежание чрезмерной седации.

5. Показано, что дексмететомидин может использоваться для проведения седации у пациентов с послеоперационным делирием после брюшнополостных операций, так как он является более эффективным и безопасным препаратом по сравнению с галоперидолом, а также имеет неоспоримые преимущества в том, что при его применении существенно выше возможность коммуникации с пациентом.

По теме диссертации автором опубликованы следующие работы:

1. Эффективность α_2 -агониста клонидина для комплексной седации у пациентов с послеоперационным делирием / **А. В. Махлай**, Р. Р. Губайдуллин,

И. Н. Пасечник, А. Ю. Борисов // Материалы XIII сессии МНОАР (16 марта 2012 г.). — М., 2012. — С. 23.

2. Комплексный нейромониторинг как фактор минимизации потерь времени при проведении анестезиологического пособия / М. А. Онегин, А. Н. Теплякова, **А. В. Махлай**, И. Е. Липин, И. Н. Пасечник, Р. Р. Губайдуллин // Материалы XIV сессии МНОАР (29 марта 2013 г.). — М., 2013. — С. 34.

3. α -2 агонист в медикаментозной седации у пациентов с послеоперационной когнитивной дисфункцией / **А. В. Махлай**, А. Н. Теплякова, А. Ю. Борисов, И. Н. Пасечник, Р. Р. Губайдуллин // Материалы XIV сессии МНОАР (29 марта 2013 г.). — М., 2013. — С. 32.

4. Дексмедетомидин в медикаментозной седации у пациентов с послеоперационным делирием / **А. В. Махлай**, А. Н. Теплякова, И. А. Смешной, И. Н. Пасечник, Р. Р. Губайдуллин // Материалы XV сессии МНОАР (28 марта 2014 г.). — М., 2014. — С. 28–29.

5. Послеоперационный делирий: новый подход к лечению / И. Н. Пасечник, **А. В. Махлай**, А. Н. Теплякова, Р. Р. Губайдуллин, П. С. Сальников, А. Ю. Борисов, М. Н. Березенко // **Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова.** — 2015. — № 3. — С. 71–75.

6. Церебральная дисфункция как компонент формирования полиорганной недостаточности у хирургических больных (лекция) / И. Н. Пасечник, **А. В. Махлай**, А. Н. Теплякова, Г. И. Митягин // **Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова.** — 2015. — № 6. — С. 4–16.

7. Сравнение дексмедетомидина и галоперидола для седации пациентов с послеоперационным делирием / **А. В. Махлай**, Р. Р. Губайдуллин, М. С. Петрова // **Справочник врача общей практики.** — 2016. — № 5. — С. 73–81.

8. Стратегии седативной терапии у пациентов с послеоперационным делирием / **А. В. Махлай**, И. Н. Пасечник, Р. Р. Губайдуллин, М.А. Онегин // **Анестезиология и реаниматология.** — 2017. — № 2. — С. 152–157.

Подписано в печать 12.октября.2017.
Формат 60x90 1/16. Усл. печ. л. 1,5. Тираж 100 экз.