

Применение севофлурана у пациентов в остром периоде тяжелой черепно-мозговой травмы

Д. Р. Сафиуллин^{1*}, Р. А. Черпаков^{1,2}, А. К. Шабанов^{1,2}, П. А. Поляков¹, О. А. Гребенчиков¹

¹ Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии,
Россия, 107031, г. Москва, ул. Петровка, д. 25, стр. 2

² НИИ скорой помощи им. Н. В. Склифосовского Департамента здравоохранения г. Москвы,
Россия, 129090, г. Москва, Большая Сухаревская площадь, д. 3, стр. 1

Для цитирования: Сафиуллин Д. Р., Черпаков Р. А., Шабанов А. К., Поляков П. А., Гребенчиков О. А. Применение севофлурана у пациентов в остром периоде тяжелой черепно-мозговой травмы. *Общая реаниматология*. 2024; 20 (4): 4–12. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2024-4-4-12> [На русск. и англ.]

*Адрес для корреспонденции: Данила Раильевич Сафиуллин, danilarnimu@yandex.ru

Резюме

Цель исследования. Оценить возможность и безопасность применения севофлурана у пациентов в остром периоде тяжелой черепно-мозговой травмы (т-ЧМТ).

Материалы и методы. Провели проспективное пилотное рандомизированное клиническое исследование на базе НИИ СП им. Н. В. Склифосовского ДЗМ. В исследование включили мужчин и женщин не моложе 18 лет с диагнозом т-ЧМТ, которым в остром периоде проводили ВЧД-ориентированную интенсивную терапию. В основной группе больных для достижения необходимого седативного эффекта использовали ингаляционный анестетик севофлуран (группа С). В группе сравнения применяли пропофол внутривенно в стандартных дозировках (группа П). Всем пациентам осуществляли мониторинг ВЧД и коэффициента экстракции кислорода головным мозгом. Также оценивали параметры гемодинамики и респираторной поддержки, транскраниальной доплерографии, биоэлектрической активности головного мозга, КТ головного мозга, лабораторные показатели, маркеры воспаления, длительность необходимой седации, проведения ИВЛ и пребывания в ОРИТ.

Результаты. Применение ингаляционной седации способствовало снижению ВЧД на 2-е сут (9,5 мм рт. ст. в группе С и 17,3 мм рт. ст. в группе П, $p=0,003$) и 3-и сут (10 мм рт. ст. и 14,2 мм рт. ст., соответственно, $p=0,005$). Глубина седации по данным BIS-мониторинга в группах статистически значимо не различалась на 2-е сут (60 и 48,5, соответственно, $p=0,070$) и на 3-и сут (61 и 46, соответственно, $p=0,095$). Ингаляционная седация снижала коэффициент экстракции кислорода головным мозгом со стороны повреждения на 2-е сут, по сравнению с пропофолом (23,3 и 30,2%, соответственно, $p=0,006$) и на 3-и сут (22,7 и 31,2%, соответственно, $p<0,001$). Спустя 24 ч седативной терапии статистически значимо различались индексы P/F ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$): в группе С к 1-м, 3-м и 7-м сут он составлял (340, 324 и 323 мм рт. ст., соответственно), а в группе П — был ниже (271, 278 и 275 мм рт. ст., соответственно), $p<0,001$. В группе С наблюдали 9 случаев развития пневмоний против 18 случаев в группе П ($p=0,028$), общее количество инфекционных осложнений было также ниже: 13 случаев против 21 случая, $p=0,046$, соответственно.

Заключение. Использование севофлурана у пациентов в остром периоде т-ЧМТ продемонстрировало свою безопасность, позволило улучшить показатели ряда витальных функций пациентов, таких как ВЧД, АД, индекс P/F, также снизить метаболизм головного мозга по кислороду при отсутствии различия в глубине седации по данным BIS-мониторинга. Учитывая вышеперечисленное, следует полагать, что данный метод седативной терапии позволяет улучшить прогнозы восстановления больных. Однако для верификации и выявления всех позитивных и негативных эффектов ингаляционной седации у данной категории пациентов необходимо проведение многоцентровых рандомизированных клинических исследований.

Ключевые слова: севофлуран; пропофол; ингаляционная седация; AnaConDa; продленная седация; черепно-мозговая травма; нейромониторинг

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Sevoflurane in the Acute Phase of Severe Traumatic Brain Injury

Danila R. Safiullin^{1*}, Rostislav A. Cherpakov^{1,2}, Aslan K. Shabanov^{1,2},
Peter A. Polyakov¹, Oleg A. Grebenchikov¹

¹ Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology,
25 Petrovka Str., Bldg. 2, 107031 Moscow, Russia

² N. V. Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine, Moscow City Health Department,
3 Bolshaya Sukharevskaya Square, Bldg. 1, 129090 Moscow, Russia

Summary

The aim of the study was to evaluate the usefulness and safety of sevoflurane in patients in the acute phase of severe traumatic brain injury (TBI).

Materials and methods. A prospective, randomized, pilot clinical trial was conducted at the Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine (Moscow) in adults with acute severe TBI, aged 18 years and older, undergoing intensive intracranial pressure (ICP)-guided therapy. To achieve the desired sedative effect, the inhaled anesthetic sevoflurane was administered in the main group, and standard doses of intravenous propofol were administered in the control group. ICP and cerebral oxygen extraction fraction (OEF) were monitored in all patients. Hemodynamic and respiratory support parameters, transcranial Doppler ultrasound scan, brain bioelectrical activity, brain CT scan, laboratory parameters, markers of inflammation, patients' need for sedation and mechanical ventilation, and length of ICU stay were also evaluated.

Results. The use of inhalation sedation contributed to the reduction of ICP on day 2 (9.5 mmHg in the sevoflurane group and 17.3 mmHg in the propofol group, $P=0.003$) and day 3 (10 mmHg and 14.2 mmHg, respectively, $P=0.005$). BIS monitoring showed no significant difference in depth of sedation between groups on day 2 (60 vs. 48.5, $P=0.070$) and day 3 (61 vs. 46, $P=0.095$). Inhalation sedation reduced cerebral OEF on the injury side compared to propofol on day 2 (23.3 vs. 30.2%, $P=0.006$) and day 3 (22.7 vs. 31.2%, $P<0.001$). After 24 hours of sedation therapy, there was a significant difference in P/F ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) ratios between the groups. On days 1, 3, and 7, the sevoflurane group had P/F ratios of 340, 324, and 323 mmHg, while the propofol group had significantly lower ratios of 271, 278, and 275 mmHg ($P<0.001$). Pneumonia was documented in 9 cases in the sevoflurane group vs. 18 cases in the propofol group ($P=0.028$), and a similar trend was observed in the total number of infectious complications: 13 vs. 21 cases, respectively ($P=0.046$).

Conclusion. Sevoflurane in the acute phase of severe TBI was not only safe, but also improved several vital functions, including ICP, blood pressure, P/F ratio, and also slowed brain metabolism via reduced oxygen consumption without affecting the depth of sedation according to BIS monitoring data. All of the above suggests that inhalation sedation may improve the prognosis for patient recovery. However, multicenter randomized clinical trials are needed to identify and verify all positive and negative effects of inhalation sedation in this patient population.

Keywords: *sevoflurane; propofol; inhalation sedation; AnaConDa; prolonged sedation; traumatic brain injury; neuromonitoring*

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Read the full-text English version at www.reanimatology.com

Введение

Основными целями седации и анальгезии в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) являются купирование болевого синдрома, снижение тревоги, агитации пациента, доступность проведения ряда инвазивных и неинвазивных манипуляций и предотвращение асинхронии при ИВЛ [1]. Пациенты с тяжелым церебральным повреждением, зачастую, нуждаются в проведении седативной терапии для предотвращения развития и/или снижения повышенного внутричерепного давления (ВЧД) [2, 3]. За первоначальным этапом лечения острого повреждения головного мозга и стабилизаций витальных функций организма следует этап восстановления и реабилитации, предполагающий прекращение седации и начало активизации больного. В связи с данной концепцией седативные препараты не должны задерживать восстановительные процессы. Идеальный седативный препарат для пациентов с тяжелым повреждением головного мозга должен обладать управляемым и легко контролируемым седативным действием с минимальным количеством побочных эффектов, а также коротким периодом полувыведения. Сочетание данных свойств позволит обеспечить возможность быстрой оценки неврологического статуса [4]. В настоящее время основным рекомендуемым гипнотическим препаратом является пропofол для внутривенного (в/в) применения [5]. Пропофол обладает рядом преимуществ, включая относительно короткое время полувыведения, а также способность по-

тенцировать действие средств анальгезии, при этом сам он практически лишен анальгетических эффектов [6]. Однако существуют определенные риски применения продленной седации пропofолом, такие как: гипотензия вследствие вазоплегии, кратковременное апноэ, переходящее в гипервентиляцию, мышечная дрожь, нарушение зрения и галлюцинации [7]. К тому же существует риск развития опасного для жизни осложнения, связанного с его введением — синдром инфузии пропofола (СИП), который чаще возникает у молодых пациентов при эскалации доз свыше 4 мг/кг/ч на протяжении 48 ч. Также СИП встречается и у пожилых людей, в том числе и при использовании более низких доз [8]. В этой связи потенциал седации с использованием пропofола ограничен продолжительностью и дозой его введения. При необходимости углубления седации или превышении безопасных сроков применения пропofола используется его комбинация с бензодиазепинами или же полный переход на них. В свою очередь, бензодиазепины обладают сравнительно длительным периодом полувыведения, который в значительной степени зависит от соматического состояния пациента [9]. Кроме того, их накопительный эффект пролонгирует пробуждение, увеличивает время искусственной вентиляции легких (ИВЛ) и пребывания больного в ОРИТ, дополнительно повышая риск развития осложнений, например, делирия [10].

Альтернативными седативными средствами являются ингаляционные анестетики (ИА),

такие как изофлуран и севофлуран. Они просты в применении, легкоуправляемы, метаболизируются в малой степени (приблизительно 5% об. в случае севофлурана и менее 1% об. — при использовании изофлурана), а также обладают коротким периодом полувыведения. Немаловажно, что данные препараты могут оказывать глубокое седативное и анальгезирующее действие с относительно небольшим количеством побочных эффектов [11–13]. Использование ИА вне операционных стало доступным благодаря миниатюрному испарителю AnaConDa (The anaesthetic conserving device; SEDANA Medical, Uppsala, Sweden), встраиваемому в дыхательный контур вместо антибактериального фильтра [14]. Было доказано, что для пациентов и медицинского персонала ОРИТ, при соблюдении правил использования, ИА безопасны. Более того, их применение сокращает время пробуждения и экстубации трахеи, а также уменьшает время пребывания в стационаре [15, 16]. На сегодняшний день ИА получили широкое распространение по всей Европе, а в Германии их рекомендуют как альтернативное средство для седации, согласно актуальным рекомендациям [17]. Таким образом, ИА соответствуют критериям лучшего седативного средства для пациентов с тяжелой черепно-мозговой травмой (т-ЧМТ). Однако, количество клинических наблюдений в области нейрореаниматологии на сегодняшний день недостаточно для формирования однозначного мнения об эффективности ИА.

Цель исследования — оценить возможность и безопасность применения севофлурана у пациентов в остром периоде т-ЧМТ.

Материал и методы

Провели проспективное пилотное рандомизированное контролируемое клиническое исследование. Данное исследование было одобрено на заседании ЛЭК Федерального научно-клинического центра реаниматологии и реабилитологии №5/21/1 от 23 декабря 2021 г., а также на заседании ЛЭК НИИ Скорой Помощи им. Н. В. Склифосовского ДЗМ №1/2022 от 11 января 2022 г.

Критерии включения в исследование:

- Диагноз: «Внутричерепная травма» (соответствие S06.1, S06.3, S06.5, S06.6, S06.8);
- Оценка по ШКТ <9 баллов и/или необходимость проведения седации и ИВЛ;
- Возможность проведения нейромониторинга;
- Начало проведения седации в первые сутки травмы.

Критерии исключения из исследования:

- Возраст менее 18 лет;
- Терминальная стадия неизлечимых заболеваний;

- Тяжелая сопутствующая патология органов и систем органов в стадии суб- и декомпенсации;
- Беременность;
- Злокачественная гипертермия или аллергическая реакция на ИА или пропофол в анамнезе как у пациента, так и у ближайших родственников;
- Стойкая внутричерепная гипертензия (ICP > 20 mm Hg), не поддающаяся коррекции гиперосмолярными растворами в течение более 5 мин;
- Выраженные нарушения газообмена ($PaO_2 < 60$ mm Hg);
- Фракция кислорода во вдыхаемой смеси (FiO_2) > 0.6 и PEEP > 10 cm H₂O;
- Сочетанная травма.

С 2021 по 2023 гг. в НИИ скорой помощи им. Н. В. Склифосовского ДЗМ обследовали 2637 пациентов с диагнозом т-ЧМТ. Консервативное лечение в стационаре получали 2214 пациентов, 423 были оперированы, а 50 — выполнили имплантацию датчика внутричерепного давления (ВЧД).

После верификации диагноза изолированной т-ЧМТ и выполнения оперативного вмешательства с установкой датчика ВЧД пациентов рандомизировали на две группы, согласно выбору метода седации, методом запечатанных непрозрачных конвертов с «ослеплением» пациентов и без «ослепления» медицинского персонала.

После поступления в ОРИТ пациентам группы с внутривенной седацией ($n=25$) начинали продленное введение пропофола в дозе 2–4 мг/кг/ч (группа П). В группе ингаляционной седации ($n=25$) пациентам осуществляли ингаляционную седацию севофлураном 4–12 мл/ч (0,4–0,7 МАК) (группа С).

В процессе обследования у 3 пациентов группы С выявили сочетанную травму. Их исключили из исследования.

В анализ включили 21 пациента группы С и 24 пациента группы П (т. е. в каждой группе 1 пациент умер в течение первых 12 ч от поступления) (рис. 1).

Локальный протокол ведения пациентов с т-ЧМТ НИИ СП им. Н. В. Склифосовского соответствовал клиническим рекомендациям РФ МЗ и не противоречил зарубежным подходам к терапии пациентов с ЧМТ. Согласно клиническим рекомендациям МЗ Ассоциации нейрохирургов России по ведению пациентов с очаговой травмой головного мозга с целью контроля ВЧД в качестве седативного препарата рекомендован пропофол. Однако нет доказательств, что он снижает летальность и улучшает исходы через 6 месяцев после травмы, а назначение высоких доз пропофола ассоциировано с неблагоприятными исходами [18, 19]. Рекомендовано также проведение ВЧД-ориентированной терапии у пострадавших с т-ЧМТ, зарегистрированной на компьютерной томограмме (гематома, очаг ушиба, отек, компрессия базальных цистерн).

В обеих группах с целью анальгезии применяли раствор фентанила в дозировке 2 мкг/кг/ч. Респираторную поддержку всем пациентам проводили в



Рис. 1. Блок-схема исследования.

режиме по давлению в рамках концепции «протективной ИВЛ». Группы пациентов были сопоставимы по хроническим заболеваниям, характеру травмы, объему выполненного оперативного вмешательства, наличию факта алкогольной интоксикации на догоспитальном этапе (табл. 1).

Ингаляционную седацию проводили при помощи сертифицированного устройства (The Anaesthetic Conserving Device). ВЧД измеряли инвазивным методом с помощью датчика «Spiegelberg» (Spiegelberg GmbH & Co. Hamburg, Germany). При поступлении в ОРИТ всем пациентам выполняли установку центрального венозного катетера (ЦВК) в луковичу яремной вены с последующим рентген-контролем.

Одним из мониторируемых показателей перфузионно-метаболического отношения был коэффициент экстракции кислорода (КЭК) головным мозгом. Расчет выполняли по формуле:

$$K = [SpO_2(a) - SpO_2(v)] / SpO_2(a),$$

где K — коэффициент экстракции, $SpO_2(a)$ — сатурация артериальной крови, $SpO_2(v)$ — сатурация крови из луковичи яремной вены. Нормальные значения K для головного мозга составляют 25–45% (при условии адекватной SpO_2 в луковиче яремной вены). Однако важно понимать, что отклонения SpO_2 в «ретро-вене», а, соответственно, и значения КЭК, допустимы при наличии массивного очага ушиба и отека-ишемии вещества головного мозга.

Для оценки кислотно-основного и газового состава крови использовали анализатор Radiometer ABL800. Также оценивали параметры гемодинамики и респираторной поддержки, ЭКГ, транскраниальной доплерографии, биоэлектрической активности головного мозга, компьютерной томографии (КТ) головного мозга, лабораторные показатели общего и биохимического анализов, газовый, электролитный и метаболический состав крови, маркеры воспаления, длительность необходимой седации, проведения ИВЛ и пребывания в ОРИТ.

Статистический анализ данных осуществляли с использованием программного обеспечения SPSS Statistics (IBM SPSS Statistics for Windows, Version 27.0.1, Armonk, NY: IBM Corp) и MedCalc® Statistical Software version 20.305 (MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgium). Для создания точечных диаграмм (графиков динамики) и табличного представления результатов использовали программу «Microsoft Office Excel 2019».

Для анализа исходов использовали протокол исследования (Per-Protocol). Для оценки соответствия распределения полученных данных нормальному закону применяли критерий Шапиро-Уилка. В связи с тем, что распределение большинства анализируемых параметров значимо отличалось от нормального, для сравнительного межгруппового анализа количественных независимых переменных использовали непараметрический U -критерий Манна-Уитни. Частотные переменные в независимых группах сравнивали с помощью критерия χ^2 или точного теста Фишера (в случаях, когда частота исхода составляла менее 10%). Количественные данные представили в виде $Me [Q1; Q3]$, где Me — медианное значение, $Q1$ — первый квартиль (25-й процентиль), $Q3$ — третий квартиль (75-й процентиль). Частотные данные представили в виде $N(\%)$, где N — абсолютное количество

Таблица 1. Данные анамнеза, $n(\%)$ или медиана $[Q1; Q3]$.

Параметр	Значения параметров в группах		p
	П, $n=24$	С, $n=21$	
Мужской пол	18 (75)	14 (66,7)	0,538
Возраст, лет	40 [33; 52,5]	41 [33; 43]	0,531
ИМТ	25,2 [23,1; 29]	26,6 [24; 29,2]	0,554
Наличие гипотензии при поступлении	6 (25)	6 (28,6)	0,787
Наличие сахарного диабета	2 (8,3)	1 (4,8)	0,632
Наличие артериальной гипертензии	7 (29,2)	2 (9,5)	0,100
Гипервентиляция при поступлении (pCO_2 менее 30 mm Hg)	5 (20,8)	3 (14,3)	0,567
Употребление этанола на догоспитальном этапе	7 (29,2)	5 (23,8)	0,685
Аспирация на догоспитальном этапе	5 (20,8)	6 (28,6)	0,547
Тяжесть по шкале SOFA при поступлении	8 [4,5; 10]	8 [6; 10]	0,592
Тяжесть по шкале APACHE II при поступлении	12,5 [9,5; 16,5]	16 [13; 19]	0,106
Тяжесть по шкале FOUR при поступлении	9,5 [8; 12]	7 [6; 10]	0,053

Таблица 2. Характер повреждения мозга и оперативного вмешательства у пациентов с т-ЧМТ.

Признак	Частота регистрации признака в группах, n (%)		p
	П, n=24	С, n=21	
Субдуральная гематома	17 (70,8)	16 (76,2)	0,685
Эпидуральная гематома	7 (29,2)	9 (42,6)	0,338
Внутримозговая гематома	5 (20,8)	4 (19,0)	0,881
Очаги ушибов	22 (91,7)	19 (90,5)	0,889
T-САК	21 (87,5)	17 (80,95)	0,545
Ликворея	4 (16,7)	5 (23,8)	0,550
Перелом свода и основания черепа	20 (83,3)	14 (66,7)	0,194
Декомпрессивная трепанация черепа	15 (62,5)	9 (42,9)	0,188

наблюдений в группе, а % — процент числа наблюдений в группе. Силу связи между параметрами определяли с помощью рангового коэффициента корреляции Спирмена. Критическим двусторонним уровнем значимости (p) считали уровень, равный 0,05.

Результаты

Из 45 пациентов с изолированной т-ЧМТ интубационную седацию севофлураном проводили 14 мужчин и 7 женщин, а внутривенно пропофол — 18 мужчин и 6 женщин. Характер повреждения головного мозга по данным КТ и объем выполненного оперативного вмешательства представили в табл. 2.

Применение интубационной седации способствовало снижению ВЧД при сопоставимой глубине седации. Значения ВЧД в обеих группах за время проведения седативной терапии в послеоперационном периоде оставались в пределах нормальных значений. Причем у пациентов на интубационной седации отмечали более выраженное снижение ВЧД на 2-е сут, чем у пациентов, получавших пропофол, (9,5 мм рт. ст. против 17,3 мм рт. ст., $p=0,003$) и 3-и сут (10 мм рт. ст. против 14,2 мм рт. ст., $p=0,005$, соответственно) (рис. 2, а). При этом, по данным BIS-мониторинга, глубина седации в группах статистически не различалась на 2-е сут (60 и 48,5, $p=0,070$) и на 3-и сут (61 и 46, $p=0,095$, соответственно).

Интубационная седация снижала КЭК со стороны повреждения. Значение КЭК у пациентов группы С было статистически значимо ниже на 2-е сут, чем у пациентов группы П (23,3 против 30,2, $p=0,006$) и на 3-и сутки (22,7 против 31,2, $p<0,001$) (табл. 3). Применение ИА приводило также к улучшению гемодинамических показателей пациентов. Среднее артериальное давление статистически было значимо выше с 1-х по 3-и сут лечения при использовании севофлурана, нежели пропофола (табл. 3). При этом статистически значимой разницы дозы необходимой вазоактивной и инотропной поддержки при подсчете вазоактивного инотропного индекса (VIS) в группах не получили (табл. 3).

Уже спустя 24 ч седативной терапии статистически значимо различались индексы P/F ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) в группах. Исходно значимой раз-

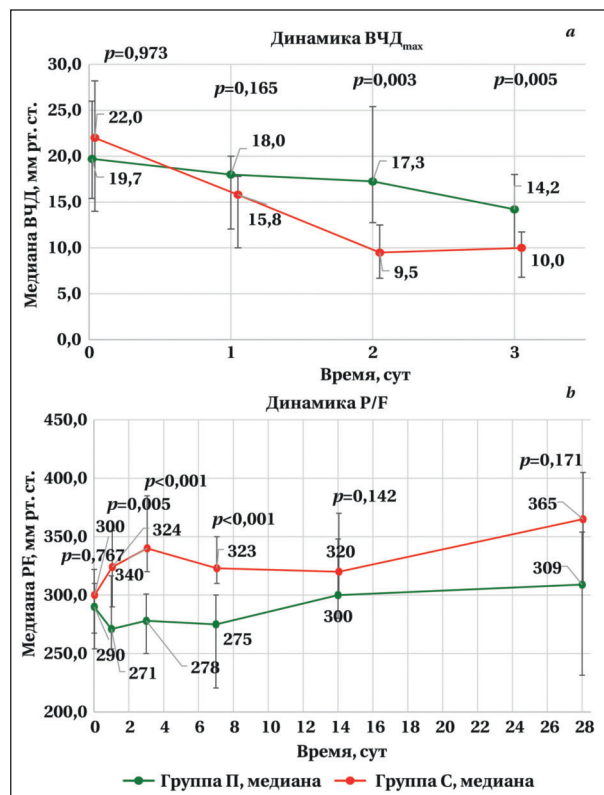


Рис. 2. Динамика внутричерепного давления в первые 3 суток (а) и индекса P/F за время лечения в ОРИТ (б).

ницы между группой П ($\text{P/F} = 290$ [268; 322] мм рт. ст. и группой С ($\text{P/F} = 300$ [254; 310] мм рт. ст. не отмечали ($p=0,767$). На 1-е сут выявили значимое различие между группами: показатель P/F в группе П составил 271 [254; 317] мм рт. ст., в группе С — 324 [290; 355] мм рт. ст., $p=0,05$. На 3-и и 7-е сут значения индекса оксигенации в группе П составляли 278 [250; 301] мм рт. ст. и 275 [221; 300] мм рт. ст. соответственно, что было значимо ниже ($p<0,001$), чем в группе С ($\text{P/F} = 340$ [320; 385] мм рт. ст. и 323 [310; 350] мм рт. ст. соответственно. К 14-м и 28-м сут разница между группами уже не являлась статистически значимой (рис. 2, б).

Структура осложнений в группах имела ряд различий (табл. 4). В группе С отмечали статистически значимое снижение частоты развития пневмоний — 9 случаев при против 18 случаев в группе П ($p=0,028$; табл. 4). Общее коли-

Таблица 3. Изменения регистрируемых параметров в первые трое суток лечения пациентов с т-ЧМТ в ОРИТ, медиана [Q1; Q3].

Параметры	Сутки	Значения параметров в группах		p
		П, n=24	С, n=21	
Внутричерепное давление, мм рт. ст.	0	19,7 [15,4; 26,0]	22,0 [14,0; 28,2]	0,973
	1	18,0 [12,1; 20,0]	15,8 [10,0; 17,8]	0,165
	2	17,3 [12,8; 25,4]	9,5 [6,7; 12,5]	0,003*
	3	14,2 [10,0; 18,0]	10,0 [6,8; 11,8]	0,005*
Коэффициент экстракции кислорода, мм рт. ст.	0	23,1 [15,0; 37,7]	38,5 [21,9; 47,1]	0,076
	1	28,3 [22,3; 33,3]	27,5 [22,7; 31,0]	0,633
	2	30,2 [22,0; 37,4]	23,3 [19,8; 25,5]	0,006*
	3	31,2 [25,2; 36,4]	22,7 [19,2; 24,6]	<0,001*
Среднее артериальное давление, мм рт. ст.	0	84,0 [76,0; 89,0]	84,0 [76,0; 89,0]	0,785
	1	80,0 [75,0; 85,0]	86,0 [82,0; 90,0]	0,003*
	2	81,0 [73,5; 88,0]	84,0 [80,0; 90,0]	0,033*
	3	80,0 [73,5; 82,0]	86,0 [82,0; 90,0]	<0,001*
VIS, баллы	0	25,0 [0,0; 60,0]	30,0 [0,0; 70,0]	0,855
	1	29,0 [0,0; 85,0]	20,0 [0,0; 50,0]	0,290
	2	21,0 [0,0; 95,0]	4,0 [0,0; 45,0]	0,185
	3	10,0 [0,0; 80,0]	10,0 [0,0; 60,0]	0,795
BIS, относ. ед.	0	65,0 [45,0; 72,0]	57,0 [45,0; 61,0]	0,055
	1	47,5 [40,0; 56,0]	59,0 [47,0; 64,0]	0,094
	2	48,5 [37,5; 58,0]	60,0 [48,0; 67,0]	0,070
	3	46,0 [38,0; 68,0]	61,0 [53,0; 70,0]	0,095

Примечание. * — межгрупповые различия статистически значимы.

Таблица 4. Структура осложнений и длительность лечения, n (%) или медиана [Q1; Q3].

Вид осложнений	Частота регистрации и сроки в группах		p
	П, n=24	С, n=21	
Менингит	8 (33,3)	9 (42,9)	0,511
Судороги	2 (8,33)	5 (23,8)	0,153
ОПП	7 (29,2)	5 (23,8)	0,685
ТЭЛА	4 (16,7)	2 (9,52)	0,482
ОРДС	11 (45,8)	4 (19,1)	0,057
Пневмония	18 (75,0)	9 (42,86)	0,028*
Летальность к 30 сут.	14 (58,33)	7 (33,3)	0,094
Дни на ИВЛ	12 [8; 20]	14 [10; 19]	0,715
Дни в ОРИТ	18 [11; 25]	20 [12; 31]	0,681
Инфекционные осложнения в ОРИТ	21 (87,5)	13 (61,9)	0,046*
Тромботические осложнения	15 (62,6)	11 (52,4)	0,493
СПОН (ОРДС и ОПП)	13 (54,2)	7 (33,3)	0,161
МАСЕ	13 (54,2)	8 (38,1)	0,281
МАСЕ с ТЭЛА	14 (58,3)	10 (47,6)	0,472

Примечание. * — межгрупповые различия статистически значимы.

чество инфекционных осложнений также оказалось меньше в группе С: 13 случаев по сравнению с 21 случаем в группе П ($p=0,046$; табл. 4).

В результате корреляционного анализа выявили несколько статистически значимых взаимосвязей между параметрами пациентов, регистрируемых на 3-и сут (рис. 3, а). В соответствии с классическим подходом к интерпретации значения коэффициента корреляции Спирмена R некоторые взаимосвязи определили как сильные: баллы шкалы APACHE II и баллы шкалы SOFA ($p<0,001$, $R=0,747$); баллы шкалы APACHE II и баллы VIS ($p<0,001$, $R=0,636$) (рис. 3, б).

Обсуждение

В настоящее время применение ИА в условиях ОРИТ в нашей стране не распространено повсеместно, не смотря на наличие всех разрешительных документов. Отчасти это связано с отсутствием четких показаний для выбора данного метода седации, ее стоимостью и опре-

деленными опасениями по поводу безопасности для медицинского персонала продленной ингаляционной седации вне операционной. Также имеются противоречивые данные о безопасности применения данного метода для пациентов с церебральным повреждением, что ограничивает использование ИА, несмотря на все ее доказанные преимущества. Исследование Purrrucker и соавт. 2015 г. демонстрирует, что у части пациентов в остром периоде интракраниальной катастрофы применение ИА вызвало повышение ВЧД [20]. Однако спустя год R. Badenes и F. Bilotta опубликовали статью в British Journal of Anaesthesia, комментируя полученные данные J. C. Purrrucker и соавт [21]. Авторы предположили, что проблемы, связанные с повышением ВЧД, могут быть объяснены неадекватной коррекцией артериального напряжения углекислого газа (PaCO_2). При использовании устройства AnaConDa происходит добавление объема мертвого пространства

на клинические исходы нейротравмы [24]. Вместе с тем, недавнее экспериментальное исследование, показало негативное влияние пропофола на течение черепно-мозговой травмы у крыс за счет увеличения интенсивности апоптоза нейрональных клеток [25].

Примечание. Зеленая заливка ячейки — статистически значимая корреляция ($p < 0,05$). Теплые тона — положительная корреляция; холодные тона — отрицательная корреляция; серый цвет — корреляция статистически не значима; * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$. Интерпретация силы связи: 0–0,3 — очень слабая; 0,3–0,5 — слабая; 0,5–0,7 — средняя; 0,7–0,9 — высокая, от 0,9–1 — очень высокая.

замедление метаболизма мозга и создание условий для сохранения жизнеспособности его вещества в остром периоде церебрального повреждения.

Полученные данные не противоречат данным других исследователей [27]. Учитывая результаты BIS-мониторинга при использовании ИА, можно полагать, что при необходимости, например, при комплексном лечении рефрактерного и супер-рефрактерного эпилептических статусов, возможно углубление седации [28]. При отсутствии показаний для проведения глубокой седации необходимо стремиться к ее минимально достаточному влиянию на биоэлектрическую активность мозга. Полученные результаты BIS и ВЧД — мониторинга позволяют предположить, что использование ИА способствует раннему началу реабилитации без угрозы развития внутричерепной гипертензии. Нельзя недооценить и благотворное влияние ИА на оксигенирующую функцию легких, выраженное

в приросте индекса P/F уже с первых суток начала ингаляции. Это в условиях выраженной гипоксемии ведет к лучшей оксигенации вещества поврежденного головного мозга [29]. Меньшее, по сравнению с пропофолом, влияние ИА на среднее артериальное давление способствует поддержанию целевого церебрального перфузионного давления. В условиях ИА значительно реже, чем при седации пропофолом развивались гнойно-септические осложнения в виде менингитов и пневмоний, при этом значимой разницы частоты развития ОРДС, судорог и летальных исходов не отметили.

Ограничения. Авторы заявляют об отсутствии регистрации протокола исследования на ClinicalTrials.gov, обращая внимание, что данное РКИ является пилотным. Также заведомо исключили из анализа двух пациентов, умерших в течение 12 ч от рандомизации и трех пациентов с сочетанной торакальной травмой, таким образом, провели анализ «рег-protocol». Авторы понимают, что объем выборки данного пилот-

ного исследования для формирования заключений мал, поэтому требуется проведение дальнейших многоцентровых рандомизированных клинических исследований.

Заключение

Использование севофлурана у пациентов в остром периоде т-ЧМТ продемонстрировало свою безопасность, позволило улучшить показатели ряда витальных функций пациентов, таких как ВЧД, АД, индекс P/F, также снизить метаболизм головного мозга по кислороду при отсутствии различия в глубине седации по данным BIS-мониторинга. Учитывая вышеперечисленное, следует полагать, что данный метод седативной терапии позволяет улучшить прогнозы восстановления больных.

Для доказательства всех позитивных свойств и выявления перспектив использования ингаляционных анестетиков необходимо проведение многоцентровых рандомизированных клинических исследований.

Литература

1. Sessler C.N., Varney K. Patient focused sedation and analgesia in the ICU. *Chest*. 2008; 133 (2): 552–565. DOI: 10.1378/chest.07-2026/ PMID: 18252923
2. Oddo M., Crippa I.A., Mehta S., Menon D., Payen J.-F., Taccone F.S., Citerio G., et al. Optimizing sedation in patients with acute brain injury. *Crit. Care*. 2016; 20 (1): 128. DOI: 10.1186/s13054-016-1294-5. PMID: 27145814.
3. Hawryluk G.W.J., Aguilera S., Buki A., Bulger E., Citerio, G., Cooper, D.J., Arastia R.D. A management algorithm for patients with intracranial pressure monitoring: The Seattle International Severe Traumatic Brain Injury Consensus Conference (SIBICC). *Intensive Care Med*. 2019; 45 (12): 1783–1794. DOI: 10.1007/s00134-019-05805-9. PMID: 31659383.
4. Likhvantsev V., Landoni G., Ermokhina N., Yadgarov M., Berikashvili L., Kadantseva K., Grebenchikov O., et al. Halogenated anesthetics vs intravenous hypnotics for short and long term sedation in the intensive care unit: a meta-analysis. *Med Intensiva (Engl Ed)*. 2023; 47 (5): 267–279. DOI: 10.1016/j.medine.2022.03.006. PMID: 36344342.
5. Devlin J.W., Skrobik Y., Gelinas C., Needham D.M., Slooter A.J.C., Pandharipande P.P., Watson P.L., et al. Clinical practice guidelines for the prevention and management of pain, Agitation/sedation, delirium, immobility, and sleep disruption in adult patients in the ICU. *Crit. Care Med*. 2018; 46 (9), e825–e873. DOI: 10.1097/CCM.0000000000003299. PMID: 30113379.
6. Овечкин А.М., Политов М.Е., Сокологорский С.В., Евсюкова М.А. Пропофол или ингаляционные анестетики: можно ли говорить о ренессансе тотальной внутривенной анестезии? *Анестезиология и реаниматология*. 2021; 5: 71–79. Ovechkin A.M., Politov M.E., Sokolovskiy S.V., Evsyukova M.A. Propofol vs inhalation anesthetics: can we talk about the renaissance of total intravenous anesthesia? *Russ J Anesthesiol. Reanimatol = Anesteziologiya i Reanimatologiya*. 2021; 5: 71–79. (in Russ.). DOI: 10.17116/anaeusiansthesiology202105171.
7. Чернова А.П., Шорманов В.К., Давыдкина А.Е. Пропофол: применение, токсикологическая характеристика и особенности определения. *Судебно-медицинская экспертиза*. 2022; 65 (5): 46–51. Chernova A.P., Shormanov V.K., Davydikina A.E. Propofol: use, toxicology and assay features. *Forensic Medical Expertise = Sudebno-Meditsinskaya Ekspertisa*. 2022; 65 (5): 46–51. (in Russ.). DOI: 10.17116/sudmed202265051460.
8. Krajčová A., Waldauf P., Anděl M., Duška F. Propofol infusion syndrome: a structured review of experimental studies and 153 published case reports. *Crit Care*. 2015; 19: 398. DOI: 10.1186/s13054-015-1112-5. PMID: 26558513.
9. Lang J. Appraisal of clinical practice guideline: clinical practice guidelines for the prevention and management of pain, agitation/sedation, delirium, immobility, and sleep disruption in adult patients in the ICU. *J Physiother*. 2022; 68 (4): 282. DOI: 10.1016/j.jphys.2022.08.005. PMID: 36270944.
10. Casault C., Soo A., Lee C.H., Couillard P., Niven D., Stelfox T., Fiest K. Sedation strategy and ICU delirium: a multicentre, population-based propensity score-matched cohort study. *BMJ Open*. 2021; 11 (7): e045087. DOI: 10.1136/bmjopen-2020-045087. PMID: 34285003.
11. Leppert J., Küchler J., Wagner A., Hinselmann N., Ditz C. Prospective observational study of volatile sedation with sevoflurane after aneurysmal subarachnoid hemorrhage using the sedaconda anesthetic conserving device. *Neurocrit Care*. 2024. DOI: 10.1007/s12028-024-01959-7. PMID: 38485879.
12. Bosel J., Purruccer J.C., Nowak F., Renzland J., Schiller P., Perez E.B., Poli S., et al. Volatile isoflurane sedation in cerebrovascular intensive care patients using AnaConDa (®): effects on cerebral oxygenation, circulation, and pressure. *Intensive Care Med*. 2012; 38 (12): 1955–1964. DOI: 10.1007/s00134-012-2708-8. PMID: 23096426.
13. Villa F., Iacca C., Molinari A.F., Giussani C., Aletti G., Pesenti A., Citerio G. Inhalation versus endovenous sedation in subarachnoid hemorrhage patients: effects on regional cerebral blood flow. *Crit Care Med*. 2012; 40 (10): 2797–2804. DOI: 10.1097/CCM.0b013e31825b8bc6. PMID: 22824929.
14. Soukup J., Scharff K., Kubosch K., Pohl C., Bomplitz M., Kompartdt J. State of the art: sedation concepts with volatile anesthetics in critically ill patients. *J Crit Care*. 2009; 24 (4): 535–544. DOI: 10.1016/j.jccr.2009.01.003. PMID: 19327951.
15. Meiser A., Volk T., Wallenborn J., Guenther U., Becher T., Bracht H., Schwarzkopf K., et al. Inhaled isoflurane via the anaesthetic conserving device versus propofol for sedation of invasively ventilated patients in intensive care units in Germany and Slovenia: an open-label, phase 3, randomised controlled, non-inferiority trial. *Lancet Respir. Med*. 2021; 9 (11): 1231–1240. DOI: 10.1016/S2213-2600 (21)00323-4. PMID: 34454654.
16. Jerath A., Panckhurst J., Parotto M., Lightfoot N., Wasowicz M., Ferguson, N.D., Steel A., et al Safety and efficacy of volatile

- anesthetic agents compared with standard intravenous midazolam/propofol sedation in ventilated critical care patients: a meta-analysis and systematic review of prospective trials. *Anesth. Analg.* 2017; 124 (4): 1190–1199. DOI: 10.1213/ANE.0000000000001634. PMID: 27828800.
17. Martin J., Heymann A., Basell K., Baron R., Biniek R., Burkle H., Dall P., et al. Evidence and consensus-based German guidelines for the management of analgesia, sedation and delirium in intensive care — short version. *Ger Med Sci.* 2010; 8: Doc02. DOI: 10.3205/000091. PMID: 20200655.
 18. Потапов А.А., Крылов В.В., Гаврилов А.Г., Кравчук А.Д., Лихтерман Л.Б., Петриков С.С., Талыпов А.Э., с соавт. Рекомендации по диагностике и лечению тяжелой черепно-мозговой травмы. Часть 2. Интенсивная терапия и нейромониторинг. «Вопросы нейрохирургии» имени Н.Н. Бурденко. 2016; 80 (1): 98–106. Potapov A.A., Krylov V.V., Gavrilo A.G., Kravchuk A.D., Likhterman L.B., Petrikov S.S., Talypov A.E., et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of severe traumatic brain injury. Part 2. Intensive care and neuromonitoring. *Burdenko's Journal of Neurosurgery = Voprosy Neirokhirurgii Imeni N.N. Burdenko.* 2016; 80 (1): 98–106. (in Russ.&Eng.). DOI: 10.17116/neiro201680198-106.
 19. Carney N., Totten A.M., O'Reilly C., Ullman J.S., Hawryluk G.W., Bell M.J., Bartton S.L., et al. Guidelines for the management of severe traumatic brain injury, fourth edition. *Neurosurgery.* 2017; 80 (1): 6–15. DOI: 10.1227/NEU.0000000000001432. PMID: 27654000.
 20. Purruicker J.C., Renzland J., Uhlmann L., Bruckner T., Hacke W., Steiner T., Bösel J. Volatile sedation with sevoflurane in intensive care patients with acute stroke or subarachnoid haemorrhage using AnaConDa (R): an observational study. *Br J Anaesth.* 2015; 114 (6): 934–943. DOI: 10.1093/bja/aev070. PMID: 25823541.
 21. Badenes R., Bilotta F. Inhaled sedation in acute brain injury patients. *Br J Anaesth.* 2016; 116 (6): 883–884. DOI: 10.1093/bja/aew132. PMID: 27199322.
 22. Müller M.B., Terpolilli N.A., Schwarzmaier S.M., Briegel J., Hüge V. Balanced volatile sedation with isoflurane in critically ill patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage — a retrospective observational study. *Front Neurol.* 2023; 14: 1164860. DOI: 10.3389/fneur.2023.1164860. PMID: 37426433.
 23. Lehmann F., Müller M., Zimmermann J., Güresir A., Lehmann V., Putensen C., Vatter H., et al. Inhalational isoflurane sedation in patients with decompressive craniectomy suffering from severe subarachnoid hemorrhage: a case series. *J Neuroanaesth Crit Care.* 2019; 7: 27–33. DOI: 10.1055/s-0039-1693525.
 24. Гребенчиков О.А., Скрипкин Ю.В., Герасименко О.Н., Каданцева К.К., Бачинский А.Л., Берикашвили Л.Б., Лихванцев В.В. Неанестетические эффекты современных галогенсодержащих анестетиков. *Патология кровообращения и кардиохирургия.* 2020; 24 (2): 26–45. DOI: 10.21688/1681-3472-2020-2-26-45. Grebenchikov O.A., Skripkin Yu.V., Gerasimenko O.N., Kazantseva K.K., Bachinsky A.L., Berekashvili L.B., Likhvantsev V.V. Non-anesthetic effects of modern halogen-containing anesthetics. *Pathology of Blood Circulation and Cardiac Surgery = Patologiya Krovoobrashcheniya i Kardiokhirurgiya.* (in Russ.). 2020; 24 (2): 26–45. DOI: 10.21688/1681-3472-2020-2-26-45.
 25. Woldegerima N., Rosenblatt K., Mintz C.D. Neurotoxic properties of propofol sedation following traumatic brain injury. *Crit Care Med.* 2016; 44 (2): 455–6. DOI: 10.1097/CCM.0000000000001322. PMID: 26771796.
 26. Slupe A.M., Kirsch J.R. Effects of anesthesia on cerebral blood flow, metabolism, and neuroprotection. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2018; 38 (12): 2192–2208. DOI: 10.1177/0271678X18789273. PMID: 30009645.
 27. Бочарников А.Д., Боева Е.А., Милованова М.А., Антонова В.В., Якупова Э.И., Гречко А.В. Оценка нейропротективных свойств анестетиков на моделях повреждения мозга. *Общая реаниматология.* 2024; 20 (2): 65–69. Bocharnikov A.D., Boeva E.A., Milovanova M.A., Antonova V.V., Yakupova E.I., Grechko A.V. Neuroprotection by anesthetics in brain injury models. *General Reanimatology = Obshchaya Reanimatologiya.* 2024; 20 (2): 65–69. (in Russ.&Eng.). DOI: 10.15360/1813-9779-2024-2-65-69.
 28. Mirsattari S.M., Sharpe M.D., Young G.B. Treatment of refractory status epilepticus with inhalational anesthetic agents isoflurane and desflurane. *Arch Neurol.* 2004; 61 (8): 1254–1259. DOI: 10.1001/archneur.61.8.1254. PMID: 15313843.
 29. Ошоров А.В., Савин И.А., Горячев А.С. Внутречерепная гипертензия: патофизиология, мониторинг, лечение. Руководство для врачей. Издательство ИП Волков А.А.; 2021 г. Oshorov A.V., Savin I.A., Goryachev A.S. Intracranial hypertension: pathophysiology, monitoring, treatment. Physician's Manual. Publishing house IP Volkov A.A.; 2021.

Поступила 06.05.2024
Принята 28.06.2024