

СЕДАТИВНЫЕ СРЕДСТВА, ОБЩИЕ И ОПИОИДНЫЕ АНЕСТЕТИКИ В ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ С ТЯЖЕЛОЙ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМОЙ

В.Э. Олецкий

Белорусская медицинская академия последипломного образования

Лекарственные средства с седативным эффектом широко используются в интенсивной терапии пациентов с тяжелой черепно-мозговой травмой. Они позволяют предупредить или подавить возбуждение, обеспечить возможность санации дыхательных путей, индуцировать и поддерживать амнезию, обеспечить синхронизацию дыхания с искусственной вентиляцией легких. Более того, седативные средства могут снизить метаболическую активность головного мозга и за счет обратных связей метаболизма и церебрального кровотока уменьшить внутричерепной объем крови и внутричерепное давление. Нежелательными эффектами седативных средств оказываются снижение системного артериального давления, увеличение продолжительности искусственной вентиляции легких и сроков лечения в отделении интенсивной терапии.

Материал и методы. С целью оценки эффективности и безопасности доступных средств с седативным эффектом в интенсивной терапии пациентов с черепно-мозговой травмой проведен обзор литературных данных, доступных в электронной библиотеке PubMed, International Clinical Trials Registry Platform, Cochrane Library, MEDLINE, по декабрь 2013 г. Поиск проводился по следующим критериям: клинические исследования у взрослых пациентов с тяжелой черепно-мозговой травмой в отношении конечных результатов лечения, влияния на внутричерепное, церебральное перфузионное давление и системную гемодинамику опиоидов, пропофола, барбитуратов, кетамина и клонидина.

Результаты и их обсуждение. Роль перечисленных лекарственных средств в конечном исходе лечения, их влияние на летальность, степень неврологического дефицита, длительность госпитализации и лечения в отделении интенсивной терапии рассматривали семь рандомизированных исследований [3, 7, 13, 16, 18, 20, 24] и одна серия наблюдений [19]. Два рандомизированных исследования сопоставляли пропофол и мидазолам [16, 20] и не нашли достоверных различий в длительности пребывания в отделении интенсивной терапии. Еще одно исследование [3] продемонстрировало отсутствие различий в неврологических исходах лечения. Более того, при объединении результатов двух рандомизированных исследований [3, 20] в метаанализе также не было выявлено различий летальности в группах пациентов, где применялся пропофол или мидазолам (относительный риск составил 1,07; 95% доверительный интервал — от 0,51 до 2,3) [22]. Сходные значения летальности и неврологические результаты лечения были получены в серии наблюдений при сравнении пропофола, мидазолама и морфина [19].

Авторы сообщали о том, что использование высоких доз пропофола (100 мг/кг за 24 ч) при раннем, в течение 48 ч с момента травмы, начале лечения сопровождалось увеличением частоты благоприятных неврологических исходов [18]. Однако последующий пересчет их результатов в систематическом обзоре показал отсутствие статистической достоверности результатов (относительный риск на уровне 1,82 и 95% доверительный интервал в пределах от 0,81 до 4,05) [22]. Сравнение кетамина с фентанилом или суфентанилом проводилось в трех рандомизированных [7, 8, 24] и одном псевдорандомизированном исследовании [13]. Две из этих четырех работ констатируют отсутствие различий в летальности [13, 24], три — отсутствие различий в неврологических исходах лечения [7, 13, 24]. Хотя никому из исследователей не удалось доказать влияние исследуемых средств на конечные результаты лечения, различия в их эффектах на церебральную и системную гемо-

динамику были существенными. В трех рандомизированных исследованиях, где применяли болюсное введение достаточно высоких доз фентанила (до 3 мкг/кг), или кратковременное титрование опиоидов [2, 10, 26], так же как и в одной из трех клинических групп серии наблюдений [25], имело место увеличение внутричерепного давления на 5,5–9 мм рт. ст. после введения морфина, фентанила и суфентанила. Только в одном рандомизированном исследовании [14] и в двух из трех серий наблюдений [6, 17] отмечались отсутствие изменений или небольшое в пределах 5 мм рт. ст. снижение внутричерепного давления после введения морфина, фентанила, суфентанила или ремифентанила. В рандомизированном исследовании [14] использовались дозы опиоидов, выбранные с целью предупредить снижение среднего артериального давления более чем на 5%, что потенциально ограничивает сопоставление полученных результатов. Повышение внутричерепного давления были преходящими, давление возвращалось к предыдущим значениям в течение 1–25 мин [10, 26]. В то же время повышение внутричерепного давления в ответ на аспирацию содержимого трахеи может быть ограничено за счет разового введения или кратковременной инфузии фентанила [1, 17]. Среднее артериальное давление в ответ на болюс или кратковременную инфузию морфина, фентанила, суфентанила или альфентанила снижалось во всех исследованиях [2, 4, 10, 26] так же, как и после назначения суфентанила [17, 25]. Уровень снижения давления составлял в среднем от 5 до 26 мм рт. ст. Это отражалось на снижении перфузионного давления в трех из четырех рандомизированных исследованиях [2, 10, 26] и в одной серии наблюдений [25], которое составляло от 10 до 34 мм рт. ст. Хотя такие снижения среднего артериального и перфузионного давления были преходящими, в одном рандомизированном исследовании было показано, что несмотря на постепенный возврат перфузионного давления в направлении начальных значений, его значения оставались ниже на протяжении всего периода наблюдений [26].

Эффекты пропофола и мидазолама на церебральную и системную гемодинамику сопоставлялись в четырех рандомизированных исследованиях [3, 11, 16, 20] и трех сериях наблюдений [5, 9, 19]. Два из перечисленных четырех рандомизированных исследований, которые включали пациентов с сочетанной травмой и сравнивали эффект пропофола и мидазолама, не обнаружили существенных изменений и различий в значениях внутричерепного, перфузионного и среднего артериального давлений [16, 20]. Отсутствие различий внутричерепного давления при использовании пропофола и мидазолама констатирует еще одно рандомизированное исследование [3] и серия наблюдений [19], сопоставляющая пропофол и мидазолам в сочетании с морфином. Пропофол снижал внутричерепное давление на величину от 2 до 14 мм рт. ст. в двух сериях наблюдений [5, 9] и увеличивал перфузионное давление в одном исследовании [9]. В то же время существенное снижение среднего артериального и церебрального перфузионного давления, порядка 40 мм рт. ст., отмечалось в серии наблюдений [5]. В последние годы все большее распространение в ведении гемодинамически стабильных пациентов с тяжелой черепно-мозговой травмой получает кетамин [22]. Два рандомизированных [7, 24] и одно псевдо-рандомизированное исследование [13] сопоставили пациентов с черепно-мозговой травмой и субарахноидальным кровоизлиянием, у которых использовалось болюсное введение или инфузия кетамина, суфентанила или фентанила. Гемодинамические эффекты кратковременного удвоения концентрации кетамина и суфентанила в плазме оценивали авторы еще одного рандомизированного исследования [8]. Хотя в одной из этих четырех работ отмечалось увеличение частоты сердечных сокращений [24], а в другой — увеличение внутричерепного и среднего артериального давления на фоне введения кетамина по сравнению с фентанилом [13], остальные три [7, 8, 24] не смогли выявить различий внутричерепного, среднего артериального и церебрального перфузионного давлений в зависимости от используемого агента. Только в одной серии наблюдений [12] показано, что болюс кетамина в различной дозировке вызывал двухфазный гемодинамический ответ с незначительным снижением внутричерепного давления на 2-й мин и последующим увеличением между 5 и 30-й мин после введения. Болюсное введение мидазолама или клонидина приводило к снижению среднего артериального и церебрального перфузионного давления без видимых изменений во внутричерепном давлении в двух сериях наблюдений [22]. Помимо изменений церебральной и системной гемодинамики, которые были описаны выше, применение седативных средств связано с рядом дополнительных побочных эффектов. Многоцентровое рандомизированное исследование, отмечает тенденцию к увеличению частоты неконтролируемой внутричерепной гипертензии в группе, в которой использовался морфин [18]. Синдром инфузии пропофола, включающий метаболический ацидоз, рабдомиолиз, гиперкалийемию, липидемию, нарушения сердечного ритма и сократительную недостаточность миокарда, впервые был описан в педиатрической практике, затем и у взрослых с черепно-мозговой травмой, получавших пропофол в дозировке свыше 5 мг/кг/ч на протяжении более 58 ч. Риск развития синдрома инфузии пропофола возрастал в 1,93 раза на каждый мг/кг/ч скорости инфузии свыше 5 мг/кг/ч [15].

Заключение. Хотя ни одно из исследуемых средств не ассоциируется со снижением летальности, улучшением неврологических исходов лечения или сокращением длительности госпитализации, они существенно различаются по своему эффекту на внутричерепное, артериальное и церебральное перфузионное давление. Большие болюсные дозы опиоидов приводят к кратковременному, порядка 15–25 мин, но клинически значимому повышению внутричерепного, снижению артериального и церебрального перфузионного давлений. Ин-

фузия пропофола или мидазолама существенно не влияют на данные показатели. Кетамин может увеличивать частоту сердечных сокращений и среднее артериальное давление, но большинство рандомизированных исследований показывают, что он также не вызывает существенных изменений внутричерепного и церебрального перфузионного давления. Если тиопентал и фенобарбитал обладают сходными эффектами на внутричерепное, артериальное и церебральное перфузионное давление [1], действие клонидина и антипсихотических средств на церебральную гемодинамику остается недостаточно изученным. Поскольку средства с седативным эффектом широко используются в интенсивной терапии пациентов с тяжелой черепно-мозговой травмой, проведение дальнейших исследований в этой области все еще остается необходимым.

TO ASSESS THE EFFICACY AND SAFETY OF SEDATION IN INTENSIVE CARE PATIENTS WITH TRAUMATIC BRAIN INJURY

E.V. Oletskiy

To assess the efficacy and safety of sedation in intensive care patients with traumatic brain injury conducted a literature review of data available in the electronic library PubMed, International Clinical Trials Registry Platform, Cochrane Library, MEDLINE, by December 2013. The search was performed using the following criteria: clinical studies in adult patients with severe traumatic brain injury for outcomes of treatment, the impact on intra-cranial, cerebral perfusion pressure and systemic hemodynamics of opiates, propofol, barbiturates, ketamine and clonidine.

Литература

1. Barbiturates use and its effects in patients with severe traumatic brain injury in five european countries / M. Majdan [et al.] // *J. Neurotrauma*. — 2013. — Vol. 30. — P. 23–29.
2. Cerebral hemodynamic effects of morphine and fentanyl in patients with severe head injury: absence of correlation to cerebral autoregulation / M. de Nadal [et al.] // *Anesthesiol.* — 2000. — Vol. 92. — P. 11–19.
3. Effect of midazolam versus propofol sedation on markers of neurological injury and outcome after isolated severe head injury: a pilot study / K.A. Ghorri [et al.] // *Crit. Care Res.* — 2007. — Vol. 9. — P. 166–171.
4. Effect of neuromuscular blockers and opiates on the cerebrovascular response to endotracheal suctioning in adults with severe head injuries / M.E. Kerr [et al.] // *Am. J. Crit. Care*. — 1998. — Vol. 7. — P. 205–217.
5. Effect of propofol on elevated intracranial pressure. Preliminary results / L. Herregods [et al.] // *Anaesthesia*. — 1988. — Vol. 43. — P. 107–109.
6. Effect of remifentanyl on intracranial pressure and cerebral blood flow velocity in patients with head trauma / K. Engelhard [et al.] // *Acta Anaesthesiol. Scand.* — 2004. — Vol. 48. — P. 396–399.
7. Effects of fentanyl and S(+)-ketamine on cerebral hemodynamics, gastrointestinal motility, and need of vasopressors in patients with intracranial pathologies: a pilot study / M.D. Schmittner [et al.] // *J. Neurosurg. Anesthesiol.* — 2007. — Vol. 19. — P. 257–262.
8. Effects of sufentanil or ketamine administered in target-controlled infusion on the cerebral hemodynamics of severely brain-injured patients / A. Bourgoin [et al.] // *Crit. Care Med.* — 2005. — Vol. 33. — P. 1109–1113.
9. Farling, P.A. Propofol infusion for sedation of patients with head injury in intensive care. A preliminary report / P.A. Farling, J.R. Johnston, D.L. Coppel // *Anaesthesia*. — 1989. — Vol. 44. — P. 222–226.
10. Fentanyl and sufentanil increase intracranial pressure in head trauma patients / R.J. Sperry [et al.] // *Anesthesiol.* — 1992. — Vol. 77. — P. 416–420.
11. Gastric emptying following brain injury: effects of choice of sedation and intracranial pressure / C.J. McArthur [et al.] // *Intens. Care Med.* — 1995. — Vol. 21. — P. 573–576.
12. Ketamine decreases intracranial pressure and electroencephalographic activity in traumatic brain injury patients during propofol sedation / J. Albanese [et al.] // *Anesthesiol.* — 1997. — Vol. 87. — P. 1328–1334.
13. Ketamine for analgesedative therapy in intensive care treatment of head-injured patients / H. Kolenda [et al.] // *Acta Neurochir.* — 1996. — Suppl. 138. — P. 1193–1199.
14. Lauer, K.K. Opioid sedation does not alter intracranial pressure in head injured patients / K.K. Lauer, L.A. Connolly, W.T. Schmeling // *Can. J. Anaesth.* — 1997. — Vol. 44. — P. 929–933.
15. Long-term propofol infusion and cardiac failure in adult head-injured patients / O.L. Cremer [et al.] // *Lancet*. — 2001. — Vol. 357. — P. 117–118.
16. Midazolam and 2% propofol in long-term sedation of traumatized critically ill patients: efficacy and safety comparison / A. Sandiumenge Camps [et al.] // *Crit. Care Med.* — 2000. — Vol. 28. — P. 3612–3619.
17. Pharmacokinetics and effects on intracranial pressure of sufentanil in head trauma patients / J. Scholz [et al.] // *Br. J. Clin. Pharmacol.* — 1994. — Vol. 38. — P. 369–372.
18. Propofol in the treatment of moderate and severe head injury: a randomized, prospective double-blinded pilot trial / D.F. Kelly [et al.] // *J. Neurosurg.* — 1999. — Vol. 90. — P. 1042–1052.
19. Propofol sedation in severe head injury fails to control high ICP, but reduces brain metabolism / L. Stewart [et al.] // *Acta Neurochir.* — 1994. — Suppl. 60. — P. 544–546.
20. Propofol versus midazolam: safety and efficacy for sedating the severe trauma patient / J.A. Sanchez-Izquierdo-Riera [et al.] // *Anesth. Analg.* — 1998. — Vol. 86. — P. 1219–1224.
21. Propylene glycol toxicity following continuous etomidate infusion for the control of refractory cerebral edema / M.L. Levy [et al.] // *Neurosurg.* — 1995. — Vol. 37. — P. 363–369.

22. Roberts, J. Comparative efficacy and safety of sedative agents in severe traumatic brain injury / J. Roberts, D.A. Zygun // In: Annual update in intensive care and emergency medicine 2012 / Ed. by J.-L. Vincent. — Springer-Verlag, 2012. — P. 771–782.
23. Safety and feasibility of continuous infusion of remifentanyl in the neurosurgical intensive care unit / L.B. Tipps [et al.] // Neurosurg. — 2000. — Vol. 46. — P. 596–601.
24. Safety of sedation with ketamine in severe head injury patients: comparison with sufentanil / A. Bourgoin [et al.] // Crit. Care Med. — 2003. — Vol. 31. — P. 711–717.
25. Sufentanil increases intracranial pressure in patients with head trauma / J. Albanese [et al.] // Anesthesiol. — 1993. — Vol. 79. — P. 493–497.
26. Sufentanil, fentanyl, and alfentanil in head trauma patients: a study on cerebral hemodynamics / J. Albanese [et al.] // Crit. Care Med. — 1999. — Vol. 27. — P. 407–411.