

**КУЛИКОВ АЛЕКСАНДР СЕРГЕЕВИЧ**

**АНЕСТЕЗИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ УСКОРЕННОГО  
ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ВОССТАНОВЛЕНИЯ В НЕЙРОХИРУРГИИ**

14.01.20 – Анестезиология и реаниматология

**АВТОРЕФЕРАТ**  
диссертации на соискание ученой степени  
доктора медицинских наук

Москва – 2020

Работа выполнена в отделении анестезиологии и реанимации ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н. Н. Бурденко» Минздрава РФ.

**Научный консультант:**

доктор медицинских наук, профессор

**Лубнин Андрей Юрьевич**

**Официальные оппоненты:**

**Белкин Андрей Августович** – доктор медицинских наук, профессор кафедры анестезиологии, реаниматологии и токсикологии ФГБОУ ВО Уральский Государственный Медицинский Университет Минздрава РФ; председатель Наблюдательного Совета АНО «Клинический Институт Мозга».

**Овечкин Алексей Михайлович** – доктор медицинских наук, профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый Московский Государственный Медицинский Университет им. И.М. Сеченова Минздрава РФ.

**Пасечник Игорь Николаевич** – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УД Президента РФ, главный внештатный специалист по анестезиологии-реаниматологии ГМУ УД Президента РФ.

**Ведущая организация:**

**Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова МО РФ**

Защита состоится «\_\_» \_\_\_\_\_ 2021 г. в \_\_:\_\_ часов на заседании диссертационного совета Д 208.124.01 при ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России по адресу: 117997, г. Москва, ул. Большая Серпуховская, 27.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А. В. Вишневского» Минздрава России и на сайте [www.vishnevskogo.ru](http://www.vishnevskogo.ru).

Автореферат разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 2020 г.

**Ученый секретарь диссертационного совета:**

доктор медицинских наук

**Сапелкин Сергей Викторович**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### **Актуальность темы исследования.**

Любое хирургическое лечение представляет собой очевидный стресс для пациента. Оно неизбежно провоцирует боль, тошноту, гиперкоагуляцию, усиление катаболических процессов, напряжение механизмов поддержания водно-электролитного баланса, повышение нагрузки на сердечно-сосудистую систему и легкие, нередко вызывает нарушение сна, повышенную утомляемость, приводит к когнитивной дисфункции (Гологорский В.А., 1988; Kehlet Н, 2002). Борьба с перечисленными проблемами и предотвращение их усугубления является сутью работы анестезиолога, который в современной парадигме медицинской помощи превратился из специалиста, обеспечивающего безопасные для пациента и удобные для хирурга условия проведения операции, во врача, контролирующего оптимальное ведение всего периоперационного процесса (White P.F., 2007).

К сожалению, несмотря на значительный прогресс в хирургии и анестезиологии последних десятилетий, частота послеоперационных осложнений остается значительной, результаты лечения существенно различаются от клиники к клинике, полное восстановление пациента после операции занимает довольно существенное время даже после амбулаторных вмешательств (Lassen K., 2005; Cohen M.E., 2009). При этом суммарные расходы на здравоохранение повышаются, несмотря на отсутствие существенного улучшения в показателях эффективности системы в целом (Porter M.E., 2010). Эти факты стимулируют по всему миру поиски баланса между ограничением затрат на хирургическое лечение, определяемое в значительной степени периодом нахождения пациента в стационаре и, особенно, отделениях интенсивной терапии, и безопасностью пациента.

Одним из самых успешных подходов к оптимизации существующей клинической практики стала концепция ускоренного послеоперационного восстановления (в англоязычной литературе – Enhanced Recovery After Surgery

(ERAS). Сутью данного подхода является основанный на принципах доказательной медицины тщательный анализ эффективности и безопасности различных факторов и методик, направленных на ускорение прохождения пациента через процедуру хирургического лечения (Francis N., 2012; Затевахин И.И., 2015; Feldman L., 2015).

Интенсивное внедрение в общей хирургии основанного на результатах такого анализа протокола, ориентированного на селективную борьбу с указанными выше компонентами периоперационного стресса, приводит, по данным сторонников данной идеологии, к уменьшению времени пребывания больного в стационаре, без увеличения частоты повторных госпитализаций, уменьшению частоты послеоперационных осложнений, что отражается в уменьшении как расходов на собственно лечение, так и общих социальных расходов, за счет более раннего возврата пациентов к полноценной жизни (Nicholson A., 2014).

Между тем, на наш взгляд, многие компоненты концепции ускоренного послеоперационного восстановления, могут улучшить качество лечения пациентов не только в абдоминальной, но и в нейрохирургии. Новые подходы к контролю послеоперационной боли, тошноты и рвоты, управлению и контролю нейромышечного блока, уменьшению нагрузки на функциональные системы организма, а также современные схемы анестезии, направленные на быстрое пробуждение, вероятно даже более важны в нейрохирургии, поскольку позволяют повысить качество контроля за тяжелыми послеоперационными осложнениями, прежде всего образованием острой внутричерепной гематомы, и повысить скорость их коррекции, что нередко, определяет результаты всего лечения. Еще одним аспектом, стимулирующим внедрение данной концепции в нейроанестезиологии, является ведение соматически отягощённых пациентов, скорость активизации и реабилитации которых часто напрямую влияет на исход.

Безусловно, нейрохирургия является весьма специфической частью медицины. Пациенты с такого рода патологией характеризуются целым рядом особенностей, к их безопасному ведению предъявляются особые требования.

Вот почему слепое следование в нейрохирургии анестезиологическим подходам, выработанным в рамках концепции ERAS в общей хирургии, нельзя признать обоснованным (Nagan K.B., 2015). Однако, по-видимому, также следует критически относиться к до сих пор довольно распространенному мнению, что после нейрохирургического вмешательства на головном мозге необходимо замедленное пробуждение, многочасовая седация и продленная ИВЛ в условиях отделения реанимации. Конечно, справедливым следует признать тезис о высокой безопасности и эффективности мониторинга пациента, находящегося в условиях ОРИТ, однако несомненным является и повышение риска внутрибольничных инфекций, а также других ятрогенных осложнений, не говоря о психологической травме и повышении материальных затрат на лечение пациента, для которого пребывание в отделении интенсивной терапии может быть необоснованным. Иными словами, актуальным представляется поиск и обоснование эффективности анестезиологических подходов, обеспечивающих безопасное и быстрое послеоперационное восстановление после проведенной анестезии, которые создают условия для ранней активизации и реабилитации пациента после нейрохирургического вмешательства.

### **Степень разработанности темы исследования.**

Несмотря на возрастающую популярность попыток внедрения протоколов ускоренного послеоперационного восстановления в практику в различных направлениях хирургии, работы посвященные опыту использования этой идеологии в нейрохирургии по-прежнему редки (Bernstein M., 2001; Ma R., 2016; Sheshadri V., 2018; Wang Y., 2018), что, вероятно, связано с повышенным риском и высокой ценой запоздало распознанных осложнений в этой области медицины. В Российской Федерации выходили лишь некоторые работы, посвященные ускоренному восстановлению после спинальных нейрохирургических операций (Назаренко А.Г., 2016), тема же интракраниальной хирургии остается фактически незатронутой. Именно поэтому нам представляется степень

разработанности данной темы недостаточной, что послужило причиной для планирования данного проекта.

Данная работа задумана, как попытка систематизации всех существующих наработок в рамках периоперационного ведения нейрохирургических пациентов, и направлена на уточнение ряда аспектов безопасного использования современных анестезиологических средств ускоренного восстановления в нейрохирургии для создания актуального клинического протокола ведения пациентов.

### **Цель исследования.**

Создать основанный на идеологии ускоренного послеоперационного восстановления и адаптированный к условиям плановой нейрохирургии алгоритм проведения анестезиологического пособия, включающий оптимизацию седативного и анальгетического компонентов, а также профилактику возможных осложнений.

### **Задачи исследования.**

1. Определить оптимальный седативный компонент анестезиологического пособия, обеспечивающий раннее пробуждение после нейрохирургического вмешательства.
2. Определить оптимальную схему интраоперационного обезболивания, направленного на раннее восстановление после нейрохирургического вмешательства.
3. Определить оптимальную схему профилактики и лечения послеоперационной боли после нейрохирургического вмешательства.
4. Определить оптимальную схему контроля и управления нейромышечным блоком по ходу нейрохирургического вмешательства.

5. Определить оптимальную схему обеспечения гемодинамической стабильности по ходу нейрохирургической операции и в раннем послеоперационном периоде.
6. Определить оптимальную схему профилактики послеоперационной тошноты и рвоты после нейрохирургического вмешательства.
7. Систематизировать накопленные экспериментальные клинические данные, а также данные литературы, оценивающие эффективность и безопасность различных компонентов анестезиологического пособия, для создания синтетического протокола периоперационного ведения различных групп нейрохирургических пациентов.

### **Научная новизна.**

Научная новизна работы связана с комплексной оценкой различных модальностей анестезиологического пособия, применительно к ведению пациентов нейрохирургического профиля. В рамках данной работы на основе принципов доказательной медицины получены новые данные об особенностях использования ксеноновой анестезии в нейрохирургии, влиянии периоперационного применения НПВС на систему гемостаза, оптимального времени применения регионарной анестезии скальпа при проведении краниотомии, распространенности и факторах риска остаточного нейромышечного блока в нейрохирургии, обеспечении гемодинамической стабильности по ходу операции, предотвращении выраженной вегетативной реакции на пробуждение и экстубацию, а также профилактики послеоперационной тошноты и рвоты у нейрохирургических больных. Впервые в рамках этой работы, на основе собственных исследований и всестороннего анализа литературы создан научно-обоснованный комплексный протокол интраоперационного анестезиологического ведения нейрохирургических пациентов, направленный на избирательное подавление отдельных компонентов

интраоперационных стрессорных факторов, обеспечивающий ускоренное восстановление пациента в раннем послеоперационном периоде.

### **Теоретическая и практическая значимость.**

Теоретическая значимость работы обусловлена глубоким и всесторонним анализом различных методик, призванных оптимизировать отдельные компоненты анестезиологического пособия у пациентов нейрохирургического профиля. В рамках работы рассмотрены оптимальные подходы к обеспечению седации, анальгезии, миорелаксации по ходу вмешательства, рассмотрены вопросы профилактики наиболее частых осложнений нейрохирургических операций, связанных с проведением анестезии.

Практическая значимость данного исследования заключается в создании базового практического протокола проведения анестезиологического пособия у нейрохирургических пациентов, направленного на ускоренное послеоперационное восстановление. Определены вспомогательные методики, направленные на повышение эффективности различных компонентов анестезиологического обеспечения, с учетом особенностей отдельных категорий пациентов. Опыт, приобретенный в рамках данного проекта, может быть распространен на другие нейрохирургические стационары РФ.

### **Методология и методы исследования.**

В рамках решения поставленных в исследовании задач было выполнено 9 проспективных исследований, направленных на оценку оптимального подхода к различным компонентам анестезиологического ведения пациентов. Часть исследований носили наблюдательный, а часть – интервенционный, в том числе рандомизированный, характер. В сумме в эти проспективные исследования было включено 656 пациентов. Кроме того, ретроспективно была оценена динамика

ключевых показателей работы отделения анестезиологии НМИЦ нейрохирургии за последние годы.

Методы исследования включали:

1. Клиническую оценку основных показателей эффективности анестезиологического пособия (АД, ЧСС, потребление анестетиков и опиоидных анальгетиков, и т.д.).
2. Инструментальные методики контроля безопасности и эффективности применяемых методик (TOF, BIS, ТЭГ и др.).
3. Объективные критерии скорости и качества раннего восстановления пациента после операции (скорость пробуждения, скорость экстубации, оценка выраженности вегетативных реакций после экстубации, частота и характер осложнений).
4. Бальные критерии оценки качества восстановления пациента после операции (визуально-аналоговая шкала боли, шкала RASS, шкала Aldrete и т.д.).
5. Социально-экономические показатели затрат на лечение (критерии затраты-эффективность, минимизация затрат, показатели операционной активности).
6. Статистические методы.

**Личный вклад соискателя** заключался в планировании и разработке дизайна каждого из исследований, включенных в диссертацию; сборе и обработке полученных данных; систематизации полученных результатов и создании на этой основе протокола анестезиологического ведения нейрохирургических пациентов.

**Положения, выносимые на защиту.**

1. Для обеспечения седативного компонента общей анестезии при проведении интракраниальной операции наиболее универсальным препаратом остается пропофол.

2. Ксеноновая анестезия обеспечивает наиболее быстрое пробуждение пациентов после операции, но уступает прочим методикам (пропофол, севофлуран и т.д.) по стоимости анестезии.
3. Регионарная анестезия скальпа, выполненная до разреза, обеспечивает высокий уровень анальгезии по ходу краниотомии, снижая потребность в использовании опиоидов. Кроме того, регионарная анестезия скальпа обеспечивает высокую степень защиты от послеоперационной боли после краниотомии в первые сутки после операции.
4. Лорноксикам, препарат из группы НПВС, может быть эффективно и безопасно использован для контроля послеоперационной боли у соматически сохранных пациентов после неосложненной плановой краниотомии.
5. Контроль нейромышечной проводимости на основе ТОФ позволяет эффективно управлять нейромышечным блоком по ходу нейрохирургической операции и обоснованно прибегать к реверсии остаточного блока.
6. Препараты из группы центральных  $\alpha_2$ -адреноагонистов, прежде всего дексмедетомидин, позволяют предотвратить развитие эпизодов гипертензии по ходу операции и в раннем послеоперационном периоде, а также подавить выраженную вегетативную реакцию на пробуждение и экстубацию.
7. Трехкомпонентная профилактика послеоперационной тошноты и рвоты на основе пропофола, дексаметазона и ондансетрона не позволяет полностью устранить риск развития этого осложнения у нейрохирургических пациентов. В группе пациентов повышенного риска для усиления антиэметической профилактики целесообразно использовать дополнительные опции, в частности, интраоперационную стимуляцию срединного нерва на запястье или препараты из группы блокаторов нейрокининовых рецепторов, например, фосапрепитант.

## **Степень достоверности и апробация результатов.**

Достоверность результатов диссертационного исследования подтверждается изучением достаточного объема научной литературы, системной проработкой проблемы, соответствием использованных методов поставленным в работе целям и задачам, количественным и качественным анализом теоретического и эмпирического материала. Результаты исследований согласуются с опубликованными данными по тематике диссертации. Подготовка, статистический анализ и интерпретация полученных результатов проведены с использованием современных методов обработки информации и статистического анализа. Научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертации, подкреплены убедительными фактическими данными, наглядно представленными в приведенных таблицах и рисунках в тексте диссертации.

Результаты работы, а также отдельных исследований, включенных в состав диссертации, доложены на многих российских и международных конференциях, съездах и симпозиумах, посвященных анестезиологическим проблемам, в том числе Euroanesthesia 2013 (Барселона, 1-4 июня 2013 года), Euroanesthesia 2015 (Берлин, 30 мая - 2июня 2015 года), Euroanesthesia 2017 (Женева, 3-5 июня 2017 года), Euroanesthesia 2018 (Копенгаген, 2-4 июня 2018 года) в рамках постерных сессий, Euroanesthesia 2019 (Вена, 1-3 июня 2019 года) в качестве приглашенного лектора, Euroneuro 2018 (Брюссель, 7-9 ноября 2018 года) в качестве приглашенного лектора, на секционных заседаниях XIII, XV и XVIII съездов Федерации анестезиологов и реаниматологов РФ, конгрессах «Рунейро» и других.

**Официальная апробация диссертации** состоялась 23 июля 2020 года на заседании проблемной комиссии по анестезиологии и реаниматологии ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н. Н. Бурденко» Минздрава России.

**Публикации.** В ходе работы над диссертацией автором опубликовано 50 статей в профильных медицинских рецензируемых периодических изданиях, (в

том числе 41 в ведущих международных изданиях и изданиях, рекомендуемых ВАК для публикации научных результатов, 24 статьи, индексируемые в международной базе данных Scopus).

### **Внедрение результатов исследования в практику.**

Результаты диссертационного исследования внедрены в клиническую практику отделения анестезиологии и реанимации ФГБУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко» Минздрава РФ.

### **Структура и объем диссертации.**

Диссертация состоит из введения, 8 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и библиографии. Диссертация изложена на 225 страницах печатного текста и содержит 15 таблиц, и 44 рисунка. Список литературы включает 287 источников.

## **ХАРАКТЕРИСТИКА КЛИНИЧЕСКОГО МАТЕРИАЛА И МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.**

В рамках выполнения данной работы в 2014-2019 годах в НМИЦ Нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко Минздрава РФ выполнен цикл исследований, направленных на оптимизацию различных аспектов анестезиологического пособия при проведении плановых нейрохирургических вмешательств, исходя из стремления к раннему пробуждению и восстановлению пациентов. Кроме того, в рамках проекта была проведена оценка динамики изменения ключевых показатели работы нейрохирургической клиники на фоне изменения тактики анестезиологического обеспечения, направленной на раннее пробуждение и создание условий для ранней активизации пациентов. План диссертационной работы был утвержден на заседании Ученого совета НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко Минздрава РФ № 1/16 от 15.01.2016. Протоколы каждого из исследований, включенных в проект, были утверждены на заседаниях локального этического комитета НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко Минздрава РФ.

Направления проведенных исследований включали:

1. Определение оптимального базового анестетика для проведения интракраниального вмешательства,
2. Определение оптимальной схемы периоперационного обезболивания пациента, перенесшего краниотомию,
3. Определение частоты встречаемости и факторов риска развития остаточного нейромышечного блока в нейрохирургии,
4. Определение оптимальной схемы предотвращения эпизодов артериальной гипертензии по ходу операции и в раннем послеоперационном периоде после краниотомии,
5. Определение частоты встречаемости и оптимальной схемы профилактики послеоперационной тошноты и рвоты в нейрохирургии.

*1. Оценка преимуществ и недостатков различных анестетиков с позиции ускоренного послеоперационного пробуждения.*

В рамках данного направления экспериментальная часть диссертации фокусировалась на оценке потенциальных преимуществ ксеноновой анестезии, в сравнении с традиционной анестезией пропофолом, для обеспечения качественного и быстрого пробуждения пациентов. В качестве экспериментальной модели для тестирования анестетиков была выбрана «краниотомия в сознании» при удалении опухолей головного мозга, расположенных вблизи речевых зон, поскольку при проведении этого типа операций особенно выражена нацеленность на ранее и полноценное пробуждение пациента, а также отсутствует прямое влияние хирургических факторов (травмирование мозговой ткани, напряженная пневмоцефалия и т.д.) на скорость пробуждения.

Исследование носило проспективный характер, каждая из групп состояла из 40 пациентов. В группе ксеноновой анестезии для анестезии использовалась наркозная станция Taema Felix Dual (ALMS, Франция), специализированная для проведения анестезии ксеноном по закрытому контуру. Перед началом подачи ксенона проводилась 10-минутная денитрогенизация, необходимая для достижения в последующем целевой концентрации газа в дыхательной смеси. В этот период анестезия поддерживалась инфузией пропофола под контролем мониторинга глубины анестезии, так же как и в первой группе. В обеих группах в основе анальгетического компонента анестезии лежала регионарная анестезия нервов скальпа и инфильтрация места разреза ропивакаинном.

Анестезия в группе ксенона поддерживалась с помощью ингаляции газовой смеси в режим вентиляции по закрытому контуру с целевым  $FiO_2$  – 30% и концентрацией ксенона 55-65%. В группе пропофола – инфузией препарата под контролем показателей BIS-мониторинга. В обеих группах при появлении гемодинамических признаков болезненности допускалось введение болюсов фентанила (0,5-1 мкг/кг).

Когда хирург и нейрофизиолог были готовы к началу процедуры картирования, анестезиолог, в зависимости от исследуемой группы, останавливал инфузию пропофола или прекращал подачу ксенона, а газовую смесь в контуре удалял за счет увеличения подачи свежего кислорода. После этого пациента пробуждали и приступали к картированию.

В ходе исследования предоперационно фиксировались возраст, пол, вес, соматический статус пациента (по классификации ASA), существующий предоперационный неврологический дефицит, наличие речевых нарушений и сопутствующих заболеваний. Интраоперационные данные включали: длительность операции, в том числе периода до стадии пробуждения, качество картирования (выполнение полной программы нейропсихологических тестов), скорость пробуждения после отключения анестетика, расход анестезиологических препаратов, проявление осложнений анестезии.

## *2. Оценка эффективности и безопасности различных подходов к оптимизации схемы периоперационного обезболивания при краниотомии.*

Для уточнения оптимального подхода к периоперационному обезболиванию в рамках диссертации было выполнено два исследования:

- Оценка безопасности периоперационного использования лорноксикама для профилактики и лечения послеоперационной боли при проведении плановой краниотомии
- Оценка сравнительной эффективности предоперационной и послеоперационной регионарной анестезии скальпа для профилактики болевого синдрома после плановой краниотомии.

### *2.1 Оценка безопасности периоперационного использования лорноксикама для профилактики и лечения послеоперационной боли при проведении плановой краниотомии.*

Данное исследование было проведено для оценки риска провоцирования лорноксикамом, препаратом из группы НПВС, клинически значимой

гипокоагуляции при использовании в периоперационном периоде плановой краниотомии.

Для исследования была набрана группа из 20 пациентов, которым проводилось плановое удаление опухолей головного мозга различной локализации, как супра- так и инфратенториальной. Оперативные вмешательства выполнялись в условиях тотальной внутривенной анестезии на основе пропофола и фентанила. Лорноксикам назначался по следующей схеме: первое внутривенное введение 8 мг препарата проводилось на этапе индукции анестезии, второе – на этапе ушивания операционной раны, а далее по 8 мг лорноксикама через каждые 8 ч до истечения 72 ч после начала операции.

Для оценки функционального состояния системы гемостаза мы использовали две методики: тромбоэластографию (тромбоэластограф TEG-5000, Haemoscope Corporation, США) и оценку агрегационной способности тромбоцитов (анализатор PFA-200 (Siemens, Германия)). Принцип оценки функционального состояния гемостаза по методике тромбоэластографии (ТЭГ) основан на вязко-эластических свойствах крови и их изменении при формировании сгустка. Методика селективной оценки функциональной активности тромбоцитов основана на имитации в кювете прибора движения крови по капиллярам. Исследуемая проба крови протекает по капилляру, на пути следования которой расположена мембрана, моделирующая повреждение капилляра. В зависимости от функционального состояния тромбоцитов изменяется скорость закрытия мембраны.

В рамках данного исследования, помимо показателей свертывания, фиксировались также клинично-демографические показатели пациентов и интраоперационные данные (продолжительности вмешательства, объем кровопотери и т.д.). Кроме того проводилась оценка эффективности обезболивания на основе визуально-аналоговой шкалы боли (ВАШ) каждые 12 ч на протяжении 3 суток после операции.

## *2.2 Сравнительная оценка эффективности предоперационного и послеоперационного применения регионарной анестезии скальпа для профилактики болевого синдрома после супратенториальной краниотомии.*

Данное проспективное рандомизированное исследование было направлено на выявление оптимального времени применения (пред- или постоперационно) регионарной анестезии скальпа у пациентов, которым показано проведение плановой супратенториальной краниотомии. В исследование было включено 56 взрослых пациентов, подготовленных к плановому удалению супратенториальной опухоли головного мозга. 28 пациентов составили группу, в которой регионарная анестезия скальпа проводилась до разреза и 28 пациентов – группу, в которой эта методика применялась после ушивания кожного разреза в конце операции. Распределение пациентов в две группы осуществлялось на основе рандомизации, выполненной с помощью генератора случайных чисел. Пациенты и врач, отвечающий за оценку послеоперационной боли, не знали о назначенной группе исследования, что обеспечивало слепой характер исследования.

Схема анестезии у всех пациентов была основана на внутривенной анестезии пропофолом и фентанилом. После индукции в группе предоперационного использования регионарной анестезии выполнялась инъекция ропивакаина 7,5 мг/мл в точках выхода чувствительных нервов скальпа: надблокового, надглазничного, скуло-височного, ушно-височного, малого и, при необходимости, большого затылочного (Рис. 1). Регионарная анестезия дополнялась введением 2 мл ропивакаина 7,5 мг/мл в места установки шипов жесткой фиксации и инфильтрацией линии разреза дополнительными 3-5 мл. Интраоперационную анестезию поддерживали непрерывной инфузией пропофола под контролем BIS-мониторинга, анальгезия усиливалась за счет болюсного введения фентанила при появлении гемодинамических признаков болезненности (повышение артериального давления и частоты сердечных сокращений более чем на 20% от исходного уровня).

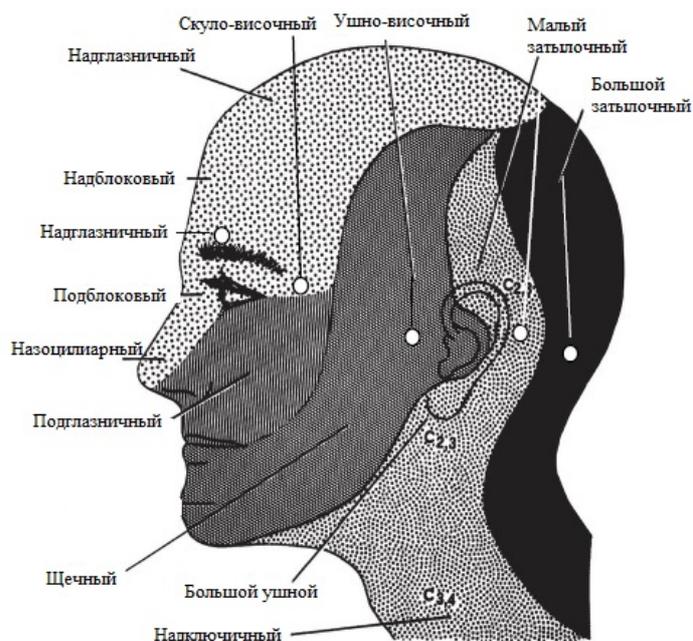


Рисунок 1. Схема иннервации скальпа и локализация мест инъекций местного анестетика для регионарной анестезии скальпа.

У пациентов, распределенных в группу послеоперационной регионарной анестезии, процедура выполнялась после ушивания раны, но до пробуждения.

Боль оценивали по ВАШ в пяти временных точках: до операции (базовый уровень) и после экстубации через 2, 6, 12 и 24 часа. Дополнительные контролируемые параметры включали время первого обращения пациента за дополнительным обезболиванием; интраоперационное потребление анестетиков и опиоидов; время пробуждения (время после отключения инфузии пропофола и до экстубации) и периоперационные осложнения (эпизоды гемодинамической нестабильности и др.).

### 3. Оценка частоты встречаемости остаточного нейромышечного блока после проведения планового нейрохирургического вмешательства.

Данное наблюдательное проспективное когортное исследование было направлено на оценку текущего состояния проблемы остаточного нейромышечного блока в НМИЦ нейрохирургии. В исследование было

включено 80 взрослых пациентов, которым проводилось плановое нейрохирургическое вмешательство при различной нейрохирургической патологии. Анестезия была основана на комбинации пропофола и фентанила, для миорелаксации использовался рокурония бромид.

По ходу операции проводился мониторинг нейромышечной проводимости по протоколу train-of-four (TOF), который обеспечивался с помощью модуля NMT в составе системы мониторинга пациентов Philips IntelliVue MX (Philips™, Нидерланды). Для проведения мониторинга на руке (при отсутствии признаков пареза) в проекции локтевого нерва устанавливались электроды. Датчик ускорения фиксировался к ладонной поверхности дистальной фаланги большого пальца для контроля эффективности работы приводящей мышцы большого пальца при подаче импульса от электродов по локтевому нерву. Калибровка проводилась до введения миорелаксантов, но после введения пропофола и фентанила.

Фиксировались данные о нейромышечной проводимости после введения релаксанта перед интубацией трахеи, продолжительности действия введенного миорелаксанта, эпизоды двигательной активности пациента по ходу операции, факт реверсии блока перед экстубацией, применяемый препарат (неостигмин или сугаммадекс), полноценность и скорость реверсии блока; интраоперационное потребление анестетиков и опиоидов; время пробуждения (время после отключения инфузии пропофола и до экстубации) и периоперационные осложнения.

#### *4. Оценка сравнительной эффективности дексметомидина, клонидина и эсмолола для предупреждения эпизодов артериальной гипертензии по ходу операции и при пробуждении пациентов после краниотомии.*

В рамках данного исследования для оценки потенциальных возможностей надежного предотвращения периоперационной артериальной гипертензии было проведено проспективное сравнение эффективности различных подходов, включавших использование инфузии дексметомидина, клонидина и эсмолола

на конечных этапах операции, а также двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование продленной инфузии дексмететомидина, использовавшейся в течение всего интракраниального вмешательства. В каждую из 5 групп было включено по 20 пациентов. В первом случае инфузия раствора препарата начиналась при переходе к ушиванию твердой мозговой оболочки, а во втором исследовании – при поступлении пациента в операционную, до индукции анестезии. В ходе исследования использовались следующие дозировки препаратов: для дексмететомидина – 0,5 мкг/кг/ч, для клонидина – 1 мкг/кг/ч и для эсмолола – 1,5 мкг/кг/ч. В группе плацебо использовался 0,9% раствор хлорида натрия, при этом использовалась скорость инфузии эквивалентная соответствующему объему раствора дексмететомидина.

Анестезиологическое обеспечение базировалось на тотальной внутривенной анестезии пропофолом и фентанилом. Во время анестезии, а также по ходу раннего послеоперационного периода производилось инвазивное измерение артериального давления. Эти данные фиксировались на этапах поступления в операционную, индукции анестезии, кожного разреза, основного этапа операции, окончания операции, пробуждения и экстубации, а также спустя 10 минут после экстубации. Помимо собственно гемодинамических параметров, в протоколе фиксировалось применение вазоактивных препаратов, эпизоды бради- и тахикардии.

Для оценки качества послеоперационного пробуждения использовались специализированные шкалы (RASS и ALDRETE). Помимо этого фиксировались клинично-демографические параметры пациентов, длительность операции, расход препаратов, инфузионная нагрузка и величина кровопотери, время пробуждения, наличие эпизодов сопротивления на трубку и десинхронизации с аппаратом ИВЛ во время бинтования головы и перед экстубацией, послеоперационные осложнения (появление нового неврологического дефицита, интракраниальная гематома и т.д.).

## *5. Определение частоты встречаемости и возможностей профилактики послеоперационной тошноты и рвоты*

Для оценки распространенности проблемы ПОТР и возможных путях предупреждения этого осложнения в рамках данного проекта было проведено 3 исследования:

- Оценка частоты встречаемости послеоперационной тошноты и рвоты после нейрохирургической операции.
- Оценка эффективности интраоперационной чрезкожной стимуляции срединного нерва для профилактики развития ПОТР у больных после инфратенториальной краниотомии в качестве дополнения к стандартной профилактике ПОТР в ходе анестезии.
- Оценка эффективности фосапрепитанта по сравнению с дроперидолом в качестве дополнения к стандартной профилактике ПОТР в ходе анестезии у больных после инфратенториальной краниотомии.

### *5.1 Оценка частоты встречаемости послеоперационной тошноты и рвоты после нейрохирургической операции.*

Данное исследование носило проспективный наблюдательный характер. Основной его целью была оценка актуальности проблемы ПОТР в условиях использования современных подходов к её профилактике, а также выявления факторов риска ПОТР, характерных для пациентов нейрохирургического профиля.

В исследование было включено 240 больных, которым проводились плановые оперативные вмешательства различного характера (как интракраниальные, так и спинальные). Анестезиологическое обеспечение базировалось на тотальной внутривенной анестезии пропофолом и фентанилом.

По результатам анкетирования, опроса, а также на основе анализа истории болезни пациентов собирали следующие данные: демографические показатели; особенности оперативного вмешательства и анестезии; наличие факторов риска ПОТР по шкале Apfel (пол, курение, ПОТР или морская болезнь в анамнезе,

использование опиоидов в послеоперационном периоде); факторы риска ПОТР, связанные с операцией. Кроме того оценивали выраженность тошноты и рвоты по 4-х бальной шкале в течение 48 часов после операции (0 баллов – нет ни тошноты, ни рвоты, 1 балл – тошнота без рвоты, 2 балла – тошнота и рвотные позывы, 3 балла – тошнота и рвота. При этом опрос пациентов проводили сразу после экстубации (0 ч) и далее через 2, 4, 8, 12, 24 и 48 часов от момента пробуждения.

### *5.2 Оценка эффективности интраоперационной чрезкожной стимуляции срединного нерва для профилактики развития ПОТР у больных после субтенториальной краниотомии в качестве дополнения к стандартной профилактике ПОТР в ходе анестезии.*

Данное проспективное исследование носило двойной слепой плацебо-контролируемый рандомизированный характер. В него были включены взрослые пациенты, которым в плановом порядке предполагалось выполнить субтенториальную краниотомию. После рандомизации, выполненной с помощью генератора случайных чисел, пациенты были распределены на 2 группы по 20 человек в каждой.

В исследуемой группе в течение операции (после индукции анестезии и до отключения анестетика) проводили чрезкожную электрическую стимуляцию в проекции срединного нерва на запястье доминантной руки пациента с помощью аппарата TOF-Watch SX™ (Organon, Ирландия) единичными стимулами с частотой 1 Гц и силой тока 50 мА (Рис. 2). Точка стимуляции находилась на внутренней поверхности предплечья, с отступом на расстояние примерно 6 см от проксимальной передней складки запястья, между сухожилиями мышц palmaris longus и flexor carpi radialis.

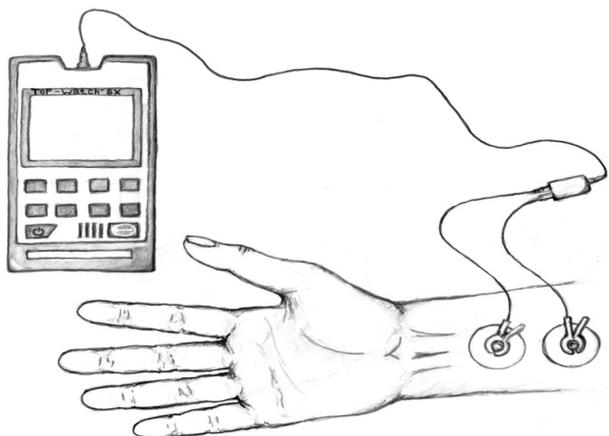


Рисунок 2. Схема установки электродов для электростимуляции срединного нерва.

В обеих группах проводили стандартную анестезию, описанную для первого исследования в этом проекте. Всем пациентам осуществляли стандартную фармакологическую профилактику ПОТР на основе дексаметазона (8 мг после индукции анестезии) и ондансетрона (8 мг в конце вмешательства). Ни пациент, ни исследователь, проводивший опрос больного после операции и собиравший данные из истории болезни, не получали информации о группе, в которую был распределен пациент, что обеспечивало двойной-слепой характер исследования. Собираемые в ходе данного исследования данные соответствовали методологии, представленной для первого исследования.

### *5.3 Оценка эффективности фосапрепитанта по сравнению с дроперидолом в качестве дополнения к стандартной профилактике ПОТР в ходе анестезии у больных после субтенториальной краниотомии.*

В это проспективное рандомизированное исследование также вошли взрослые пациенты, которым в плановом порядке производили субтенториальную краниотомию. Рандомизацию выполняли с помощью генератора случайных чисел, в результате чего больные были распределены в 2 группы по 20 человек в каждой. Первой группе в начале операции после индукции анестезии вводили фосапрепитант (Эменд™, Merck Sharp & Dohme,

V.V., Нидерланды) в дозе 150 мг внутривенно в виде инфузии продолжительностью 20 – 30 минут. Второй группе пациентов в конце операции вводили дроперидол (Дроперидол, ФГУП Московский эндокринный завод, Россия) в дозе 1,25 мг (0,5 мл) внутривенно болюсно. Характер анестезии в целом повторял схему первого и второго исследования в рамках данного проекта. Собираемые в ходе данного исследования данные также соответствовали методологии, представленной для первого исследования. Стандартная профилактика ПОТР была аналогично схеме во втором исследовании: дексаметазон (8 мг после индукции анестезии) и ондансетрон (8 мг в конце вмешательства).

*б. Оценка динамики изменения ключевых показатели работы нейрохирургической клиники на фоне изменения тактики анестезиологического обеспечения, направленной на раннее пробуждение и создание условий для ранней активизации пациентов.*

В рамках проекта проведен клинический анализ динамики основных показателей эффективности работы нейрохирургического стационара НМИЦ Нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко Минздрава РФ за последние 10 лет. Основными рассматриваемыми параметрами стали: динамика количества операций, количество и доля пациентов, ранний послеоперационный период которых был проведен в условиях палаты пробуждения операционного блока, среднее число дней госпитализации в стационаре, послеоперационная летальность.

Кроме того, для соотнесения нашей текущей клинической практики с европейскими и мировыми клиническими центрами, мы приняли участие в ряде международных наблюдательных проектов (ISOS, ETPOS, LAS VEGAS), направленных на оценку различных аспектов периоперационного ведения и исходов лечения.

## **Статистическая обработка**

Для всех представленных в работе исследований обработка данных проводилась в программном пакете STATISTICA 8.0 (Statsoft, США), а также в программе Microsoft Excel 2010 (Microsoft Corp., США). Показатели, распределение которых соответствовало критериям нормальности (в соответствии с критерием Колмогорова-Смирнова), описывались в виде  $\bar{x} \pm \text{среднее квадратичное отклонение}$  и сравнивались с помощью t-критерия Стьюдента. Сравнение показателей, распределение которых не удовлетворяло критериям нормальности, проводилось с применением непараметрических критериев (тесты Вилкоксона или Манна-Уитни). Сами переменные такого рода представлялись в виде медиана [интерквартильный размах]. Статистическую достоверность различий между показателями, представленными относительными величинами оценивали при помощи критерия  $\chi^2$  Пирсона или точного критерия Фишера. Величина  $p < 0,05$  являлась критерием статистической достоверности.

## ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

### *Место ксеноновой анестезии в нейрохирургической практике.*

При сравнении методик ксеноновой и пропофоловой анестезии на модели краниотомии в сознании выявилось преимущество ксенона по скорости пробуждения:  $5 \pm 3$  минуты против  $16 \pm 7$  минут в группе пропофола ( $p < 0,05$ ). В обеих группах было отмечено лишь по одному случаю, когда оперирующий хирург жаловался на повышенное напряжение ткани мозга после трепанации.

Ксеноновая анестезия была ассоциирована с более высокими высокими показателями АД (Рис. 3).

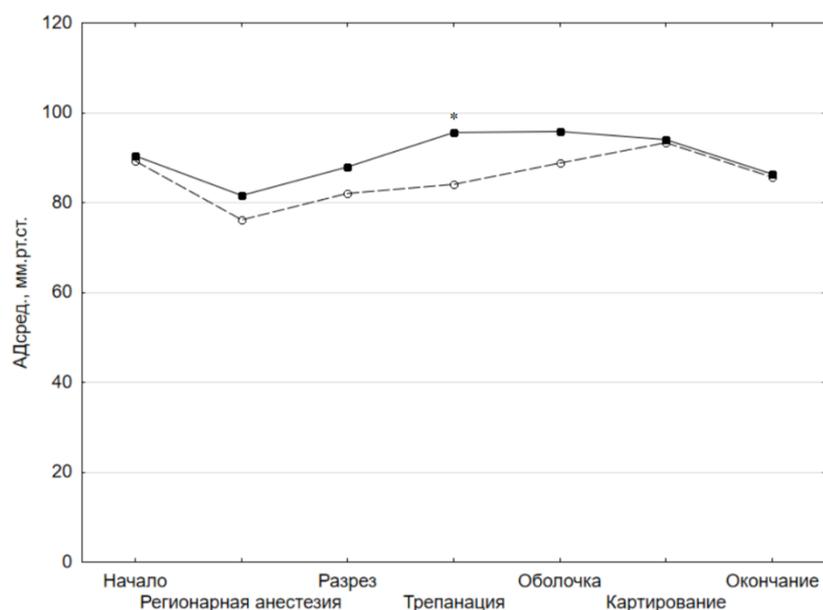


Рисунок 3. Среднее АД по ходу операции в сравниваемых группах (-●- – ксеноновая анестезия; -○- – пропофол).

Выбор фармакологического подхода к анестезии не сказался на продолжительности оперативного вмешательства ( $297 \pm 67$  минут в группе ксенона и  $286 \pm 49$  минут в группе пропофола). Средний расход ксенона на обеспечение анестезии до пробуждения перед картированием составил  $13 \pm 2$  литра. В тот же период средний расход пропофола на поддержание анестезии на уровне 40-60 по данным BIS-мониторинга во второй группе составил  $610 \pm 160$  мг. Исходя из закупочных цен рассматриваемых препаратов по состоянию на 2018 года стоимость ксеноновой анестезии превышала стоимость пропофоловой

анестезии для проведения первого этапа краниотомии в сознании более чем в 40 раз.

*Влияние периоперационного применения лорноксикама на функциональную активность системы гемостаза.*

Функциональная оценка состояния системы гемостаза по ТЭГ не выявила развития гипокоагуляции на фоне применения лорноксикама ни у одного пациента ни на одном этапе исследования. Статистически значимого изменения показателей ТЭГ на разных этапах исследования зафиксировано не было ( $p > 0,05$ ). Результаты исследования агрегационной активности тромбоцитов (коллаген-эпинефриновый тест по методике PFA) также свидетельствовали об отсутствии значимого эффекта подавления лорноксикамом функции тромбоцитов в послеоперационном периоде. Введение лорноксикама по упреждающей схеме также обеспечило удовлетворительное обезболивание у всех пациентов рассматриваемой группы.

Следует подчеркнуть, что эти результаты справедливы для группы соматически сохранных пациентов без предсуществующих нарушений коагуляции, а также для ситуации отсутствия массивной интраоперационной кровопотери.

*Целесообразность использования предоперационного или послеоперационного применения регионарной анестезии скальпа для профилактики болевого синдрома после супратенториальной краниотомии.*

Ключевым результатом исследования является отсутствие разницы по оценке интенсивности болевого синдрома между двумя рассматриваемыми группами. Оценка по ВАШ равнялась нулю во всех четырех точках исследования у 16 (57%) пациентов в группе «До разреза» и у 18 (64%) пациентов в группе «После операции» ( $p > 0,05$ ). Слабая боль (1-4 балла по ВАШ) отмечалась хотя бы на одном этапе исследования, соответственно, у 6 (21%) и 7 (25%) пациентов ( $p > 0,05$ ). Хотя бы раз умеренная боль (5-7 баллов по ВАШ)

была зафиксирована у 6 (21%) и 3 (11%) больных, соответственно ( $p>0.05$ ). Ни у одного пациента ни разу не отмечалось сильной боли (ВАШ больше 8) в ходе исследования (Рис. 4).

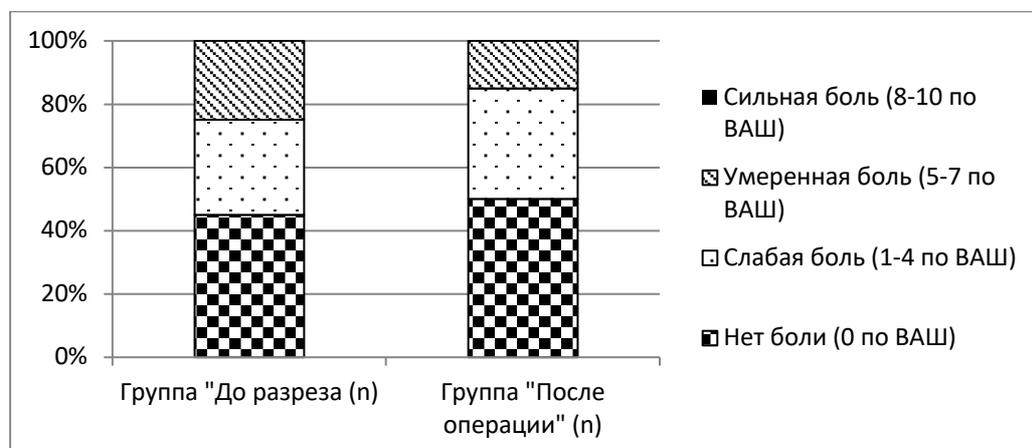


Рисунок 4. Распределение пациентов по уровню жалоб на послеоперационную боль в течение 24 часов после операции.

По интраоперационному расходованию пропофола разница между группами зафиксирована не была. Однако потребление фентанила в группе «До разреза» было значительно меньше, чем в группе «После операции»:  $1,6 \pm 0,7$  мкг/кг/ч и  $2,4 \pm 0,7$  мкг/кг/ч ( $p=0,01$ ).

Таким образом, регионарная анальгезия скальпа, выполняемая до разреза перед проведением краниотомии, позволяет не только снизить дозировки потребляемых опиоидов, но и добиться качественного послеоперационного обезболивания, не уступая по этому показателю подходу, основанному на применении этой методики в конце операции.

#### *Проблема миорелаксации и остаточного нейромышечного блока в нейрохирургии.*

Факт остаточного нейромышечного блока на момент окончания операции был зафиксирован в 5 случаях (6%). ТОФ-мониторинг показал высокую вариабельность времени восстановления нейромышечной проводимости до уровня 90% после однократного введения рокурония. Это показатель по группе составил  $63 \pm 34$  минуты. Только у 18% пациентов после однократного введения

рокурония в дозе 0,6 мг/кг в ходе индукции анестезии, достаточное для безопасной экстубации восстановление нейромышечной передачи происходило через традиционно ожидаемое для этого препарата время в 30-40 минут. Более того, длительность восстановления больше 1 часа была зафиксирована в 36% случаев, а у 8% пациентов условия для безопасной экстубации достигались более чем через 1,5 часа.

По данным исследования отмечается наличие корреляции между скоростью восстановления и возрастом пациентов ( $p < 0,05$ ). Пациенты с повышенной массой тела ( $\text{ИМТ} > 25 \text{ кг/м}^2$ ) демонстрировали большую длительность НМБ:  $76 \pm 55$  минут против  $55 \pm 15$  минут в группе пациентов с нормальным ИМТ ( $p < 0,05$ ). Иными словами, аномально длительное действие рокурония было зафиксировано именно в группе пожилых пациентов с повышенным ИМТ. Очевидно, что именно они нуждаются больше всего в мониторинге нейромышечной проводимости, поскольку вариабельность значений скорости восстановления после инъекции миорелаксантов в этой группе наибольшая, и предвидеть аномально повышенную продолжительность действия препарата у конкретного пациента чрезвычайно затруднительно.

*Обеспечение гемодинамической стабильности по ходу краниотомии и при пробуждении пациента.*

Ключевым результатом сопоставления методик предотвращения развития эпизодов артериальной гипертензии при экстубации и в раннем послеоперационном периоде стала наибольшая эффективность для этого внутривенной инфузии дексметомидина. Как продленная в течение всей операция инфузия в дозе 0,5 мкг/кг/ч, так и короткая инфузия с той же скоростью, начатая при переходе к ушиванию твердой мозговой оболочки вела к снижению риска развития эпизода повышения систолического АД выше 140 мм.рт.ст. на этапе экстубации трахеи и спустя 10 минут после экстубации, относительно группы плацебо ( $p < 0,05$ ). Для короткой инфузии относительный риск такой ранней гипертензии оказался особенно низок и составил при

экстубации  $RR=0,12$  (95% ДИ 0,02-0,91). Вообще, общий тренд гемодинамики по ходу длительной инфузии дексмететомидина характеризовался большей стабильностью гемодинамических показателей по сравнению с группой плацебо.

Удельный расход пропофола при адьювантном длительном применении дексмететомидина значимо не отличался от групп, где поддержание анестезии в ходе вмешательства проводилось только пропофолом и фентанилом ( $5,3\pm 1,9$  мг/кг/час и  $5,6\pm 1,8$  мг/кг/час, соответственно), однако, статистически достоверная разница выявилась в расходе фентанила ( $1,45\pm 0,8$  мкг/кг/час и  $1,9\pm 0,6$  мкг/кг/час, соответственно) ( $p<0,05$ ).

Бурная экстубация, сопровождаемая натуживанием и кашлем, была зафиксирована лишь у одного пациента в группе длительной инфузии дексмететомидина, что достоверно лучше результата, отмечавшегося в группе эсмолола ( $p<0,05$ ). Во всех группах при оценке по шкалам RASS и ALDRETE пробуждения чаще всего оценивалось, как спокойное. Достоверной разницы между группами не было зафиксировано, что, скорее всего, связано с отбором только соматически сохранных пациентов в исследование.

#### *Профилактика развития ПОТР в нейрохирургии.*

В общей группе пациентов частота развития тошноты или рвоты, зафиксированных хотя бы однократно в течение 48 часов после операции, составила 39,6%. Эффективность базовой стандартной профилактики ПОТР на основе пропофола, дексаметазона и ондансетрона подтверждается фактом более низкой частоты развития ПОТР в общей группе пациентов, получавших профилактику по такой схеме: в первые 8 часов после операции ПОТР была отмечена у 22,8% пациентов при применении ондансетрона и у 37,2% без его использования ( $p<0,05$ ).

Среди специфических для нейрохирургии факторов риска наибольшее значение имела локализация оперативного вмешательства в области ЗЧЯ. Среди 53 пациентов этой группы ПОТР развилась у 68% ( $p<0,05$ ), несмотря на использование стандартной профилактики.

При усилении интраоперационной чрезкожной стимуляцией срединного нерва на запястье доминантной руки стандартной профилактики в первые 12 часов после пробуждения было отмечено значительное снижение относительного риска как тошноты (RR=0,5; 95% ДИ 0,26-0,97), так и рвоты (RR=0,4; 95% ДИ 0,15-1,07) ( $p<0,05$ ) в этой группе высокого риска. В ходе исследования не было отмечено побочных реакций в ответ на стимуляцию срединного нерва: послеоперационной боли, раздражения или покраснения в месте установки электродов на запястье. Особую ценность методике придает низкая экономическая нагрузка при внедрении этого подхода, поскольку электростимуляция может осуществляться стандартным оборудованием интраоперационного контроля нейромышечной проводимости.

Использование фосапрепитанта для усиления стандартной профилактики ПОТР в группе пациентов с опухолями ЗЧЯ позволило практически полностью предотвратить рвоту у исследуемых больных, которая развилась в 5% случаев в группе фосапрепитанта по сравнению с 45% в группе дроперидола ( $p<0,05$ ). В первые 12 часов после экстубации у больных, получивших фосапрепитант, частота ПОТР составила 10% (2 человека), а при назначении дроперидола 40% (8 человек) ( $p<0,05$ ; RR=0,3 95% ДИ 0,06-1,03).

Таким образом, результаты нашей работы указывают на целесообразность использования многокомпонентного подхода к профилактике ПОТР в нейрохирургии, основанного на комбинации различных методик и препаратов, каждый из которых имеет своеобразный механизм действия.

*Принципы формирования протокола анестезиологического обеспечения в рамках реализации концепции ускоренного послеоперационного восстановления после нейрохирургических операций.*

В основу формирования собственного протокола проведения анестезии, направленного на ускоренное послеоперационное восстановления в нейрохирургии, были положены экспериментальные данные, полученные в ходе

представленных клинических исследований, а также накопленные в мировой литературе сведения.

Собственно анестезиологическое пособие фокусируется на следующих аспектах:

- Быстрое пробуждение
- Контроль послеоперационной боли
- Контроль миорелаксации
- Стабильность гемодинамики на протяжении всего интраоперационного и раннего послеоперационного периода для профилактики образования острой послеоперационной гематомы
- Профилактики послеоперационной тошноты и рвоты
- ИВЛ, нацеленной на поддержание и раннее восстановление собственного дыхания
- Контроль инфузии для поддержания нормоволемии
- Контроль нормотермии

В основе базового подхода (Рис. 5) лежит внутривенная анестезия пропофолом, скорость инфузии которого определяется не только по гемодинамическим показателям, но и по показателям мониторинга глубины анестезии, который в нашей клинике выполняется по методике расчета биспектрального индекса ЭЭГ. BIS-мониторинг не только позволяет избежать эпизодов интраоперационного пробуждения и рационально расходовать анестетики, но и предотвратить развитие чрезмерно глубокой анестезии, маркером которой является состояние *burst suppression*, и которое, в свою очередь, является важным фактором риска развития послеоперационной когнитивной дисфункции. Та же идея профилактики ПОКД лежит в основе отказа от рутинного использования бензодиазепинов, как для премедикации, так и для потенцирования анестезии.

В основе анальгетического компонента анестезии при краниотомии лежит регионарная анестезия скальпа, дополненная инфильтрацией линии разреза.

Приведенные выше наши данные показывают, что использование в периоперационном периоде НПВС, в частности лорноксикама, также может быть абсолютно безопасно у соматически неотягощённых больных и при неосложненном течении интраоперационного периода. Такой подход к анестезии и аналгезии призван снизить потребность в использовании опиоидов, что потенциально ускоряет как пробуждение, так и восстановление нормального дыхательного паттерна пациента.

Мониторинг нейромышечной проводимости позволяет контролировать действие мышечных релаксантов (рокуроний) и, при необходимости, обоснованно принимать решение о введении антагонистов (сугаммадекс). Кроме того, TOF-мониторинг позволяет контролировать необходимые условия для проведения нейрофизиологического мониторинга по ходу вмешательства.

В основу профилактики ПОТР положен выбор основного седативного средства (пропофол), болюсное введение дексаметазона 8 мг в начале операции и ондансетрона 8 мг в конце операции.

Учитывая отсутствие длительного предоперационного периода ограничения приема жидкости, в рамках базового подхода объем инфузии направлен только на компенсацию основных потребностей организма в интраоперационном периоде и кровопотери, под контролем стандартных показателей гемодинамики (НАД и ЧСС). Учитывая направленность на ускоренное восстановление после операции базовый подход исключает рутинную установку центрального венозного катетера, артериальной линии, назогастрального зонда и мочевого катетера.

Нормотермия поддерживается за счет согревания пациента теплым потоком воздуха через воздушное одеяло и подогрев инфузионных растворов.



Рисунок 5. Схема базового анестезиологического обеспечения нейрохирургического вмешательства, направленного на раннее послеоперационное восстановление

Базовый протокол может быть видоизменен в зависимости от исходного состояния пациента по следующим направлениям:

- Замена основного анестетика пропофола на ксенон. Этот подход мы считаем оправданным, в основном, при работе с пациентами со сниженной функциональной способностью миокарда, поскольку ключевым свойством ксеноновой анестезии является отсутствие подавляющего воздействия на сердечно-сосудистую систему. Однако эта опция может быть использована у всех пациентов, которым критически важна минимальная фармакологическая нагрузка, быстрое пробуждение и экстубация в операционной.
- Использование дексметомидина, как адьювантного препарата, уменьшающего потребность в опиоидах, стабилизирующего гемодинамику и обеспечивающего подавление активности симпатической нервной системы, в том числе плавность экстубации. Если в группе соматически сохраненных пациентов, особенно при использовании регионарной анестезии скальпа, существенно ограничивающей негативное воздействие хирургической травмы на организм, а значит и снижающее стресс ответ на неё, благоприятное влияние дексметомидина на качество и безопасность пробуждения не столь очевидно, то у пациентов с сердечно-сосудистой и легочной патологией его использование в форме продленной или короткой инфузии может быть весьма оправданно, несмотря на риск несколько отложенного пробуждения.
- У пациентов с предрасположенным болевым синдромом или с очевидным риском развития тяжелого послеоперационного болевого синдрома, в частности при обширных спинальных операциях, большую пользу в коррекции этого осложнения может принести трансдермальный фентанил или продленная эпидуральная анестезия с эластомерной помпой, заполненной местным анестетиком.
- У пациентов высокого риска развития ПОТР, например при обширной операции в области ЗЧЯ, рационально применение вспомогательных опций

профилактики этого осложнения: стимуляция срединного нерва на запястье или внутривенного введения фосапрепитанта.

- Профилактика послеоперационного судорожного синдрома рутинным интраоперационным внутривенным введением вальпроевой кислоты (конвулекса) или леветирацетама (кеппра), по-видимому, не является необходимым компонентом анестезиологического пособия, но может быть использована в отдельных клинических ситуациях у пациентов высокого риска. По данным литературы предпочтительной опцией является именно леветирацетам.
- Возможная гемодинамическая нестабильность, может корректироваться за счет вазоактивных средств. Для коррекции артериальной гипотонии предпочтительно использование инфузии норадреналина, в случае гипертонических эпизодов, помимо центральных  $\alpha_2$ -адреноагонистов, могут быть применены блокаторы периферических адренорецепторов (урапидил), бета-адреноблокаторы (эсмолол), блокаторы кальциевых каналов (верапамил), ингибиторы АПФ (эналаприл), ганглиоблокаторы (пентамин), магния сульфат и т.д.

Тяжелые интраоперационные осложнения (массивная кровопотеря, выраженный отек мозга, массивная воздушная эмболия и т.д.) обуславливают перевод пациента в ОРИТ после окончания операции и окончание действия протокола ускоренного послеоперационного восстановления. Однако в зависимости от тяжести осложнений может быть принято решение об использовании отдельных элементов протокола уже в условиях ОРИТ (попытка ускоренного пробуждения, отказ от пролонгирования седации и т.д.).

Среди хирургических аспектов, которые необходимо принимать во внимание при реализации концепции ускоренного послеоперационного восстановления, следует отметить:

- Комфортное позиционирование пациента на операционном столе перед началом хирургического вмешательства

- Стремление к минимальной инвазивности (эндоскопические методики, burr hole и т.д.)
- Минимизация кровопотери
- Профилактика напряженной пневмоцефалии
- Уменьшение времени операции
- Безупречная техника операции

Следует отметить, что в рамках данного проекта мы объективно не могли оценить влияние системного изменения подхода к проведению анестезиологического пособия на эффективность работы стационара в целом. Безусловно, для такого рода оценок необходимо учитывать и административные изменения, и, конечно, динамику развития хирургических подходов к лечению разного рода нейрохирургической патологии, что выходит за рамки данного проекта. Вычленение же влияния только анестезиологических факторов ERAS противоречит самой логике этой концепции, основанной на мультидисциплинарном взаимодействии. Несмотря на это, нам показалось важным взглянуть на динамику ключевых показателей работы нашего центра за последние годы, и соотнести ее с динамикой работы анестезиологической службы.

В последнее десятилетие одним из ключевых изменений в практике работа нашего центра было резкое наращивание операционной активности, при отсутствии существенных изменений в материальной базе стационара, т.е. неизменном количестве коек в клинических отделениях, стабильности кадрового состава и т.д. Несмотря на эти факторы, нам удалось справиться с возросшим объемом работы, обеспечив успешное проведение всех заявленных оперативных вмешательств. По-видимому, ключевую роль в том что на неизменной материально-технической базе стал возможен двукратный рост количества операций (с уровня менее 5000 операций в 2005 году до уровня 9500 операций в 2018 году) сыграло внедрение тактики раннего пробуждения пациентов в

условиях палаты пробуждения отделения анестезиологии. Именно это подразделение, в котором пациент после операции лишь в течение 1-2 часов наблюдается под контролем анестезиолога, проводившего анестезию, приняло на себя основной объем прироста числа пациентов (примерно 2500 пациентов в 2005 году и около 6700 пациентов в 2018 году). Это не только позволило обеспечить возможность динамичной работы операционного блока, но и предотвратило блокирование работы ОРИТ из-за массового поступления послеоперационных пациентов в условиях консервативного подхода к пробуждению после интракраниальных вмешательств.

Важно, что обеспечение фактора скорости послеоперационного пробуждения не привело к снижению безопасности пациентов. О беспочвенности опасений того, что снижение контроля за состоянием пациентов в условиях ОРИТ может привести к снижению качества оказания хирургической помощи и возможно упущенному времени по коррекции потенциальных осложнений у некоторых пациентов, косвенно свидетельствует снижение общей послеоперационной летальности в нашей клинике, несмотря на изменение подхода к послеоперационному пробуждению (2,13% в 2005 году и 0,45% в 2018 году). Важным показателем относительной безопасности ускоренного восстановления пациентов является и низкий уровень частоты перевода в ОРИТ пациентов, прошедших через палату пробуждения. В 2015-2019 годах этот показатель варьировал в пределах математической погрешности на уровне 0,6-1,2%. Эти пациенты, впрочем, тоже получили выгоду от ускоренного пробуждения после операции, поскольку перевод этих пациентов в ОРИТ был, в большинстве случаев, связан с развитием послеоперационных осложнений, которые в отсутствие возможности ранней неврологической оценки могли быть упущены, что, в свою очередь, могло привести к ухудшению общего исхода лечения.

В завершении необходимо подчеркнуть, что основным итогом данного проекта явилось создание комплексного протокола анестезии, направленного на формирование условий для ускоренного послеоперационного восстановления

нейрохирургических пациентов, прежде всего, в интракраниальной хирургии. Нам удалось в рамках этого протокола зафиксировать актуальные и показавшие наибольшую эффективность и безопасность на сегодняшний день элементы анестезиологического обеспечения данной категории пациентов. Принципиально важно, что как протокол в целом, так и отдельные его элементы направлены не столько на ускорение пробуждения и восстановления пациента само по себе, но на создание баланса между скоростью и безопасностью этого быстрого восстановления. Вот почему, в известной степени данная работа стала очередным этапом развития и повышения качества периоперационной помощи в целом и, поэтому наше исследование вовсе не подводит итоговую черту, но, в большей степени, фиксирует текущий уровень развития и создает базис для последующего совершенствования анестезиологической практики в интересах наших пациентов.

## ВЫВОДЫ

1. По совокупности фармакологических свойств (скорость пробуждения на уровне  $16 \pm 7$  минут, более низкий уровень ВЧД, противорвотный и противоэпилептический эффекты) и экономических показателей, оптимальным препаратом для обеспечения седативного компонента общей анестезии в нейрохирургической практике остается внутривенный анестетик пропофол.
2. Наиболее быстрое пробуждение пациентов после краниотомии ( $5 \pm 3$  минуты) обеспечивает ингаляционная анестезия ксеноном, однако она значительно уступает прочим методикам по стоимости анестезии (в 40 раз, по сравнению с анестезией пропофолом).
3. Наиболее эффективной и безопасной методикой обеспечения интраоперационной анальгезии при краниотомии является регионарная анестезия скальпа, выполненная до разреза, снижающая потребность в использовании опиоидов до уровня  $1,6 \pm 0,7$  мкг/кг/ч фентанила. Кроме того, регионарная анестезия скальпа, вне зависимости от времени ее выполнения, обеспечивает высокую степень защиты от послеоперационной боли после краниотомии в первые сутки после операции (распределение оценок боли по ВАШ через сутки после вмешательства составило 0 [0;2], при этом 78% пациентов не испытывали в течение суток даже умеренной боли).
4. Препараты из группы НПВС при плановом назначении являются эффективной и безопасной опцией контроля послеоперационной боли у соматически сохранных пациентов после неосложненной плановой краниотомии, не оказывая существенного влияния на функциональные показатели свертывания крови.
5. Несмотря на большую продолжительность большинства нейрохирургических вмешательств ( $4,1 \pm 1,35$  часа), частота развития остаточного нейромышечного блока достигает 6%. Рутинное

использование TOF-мониторинга позволяет оптимизировать управления нейромышечным блоком по ходу нейрохирургической операции и обоснованно прибегать к использованию препаратов для реверсии эффекта миорелаксантов, поскольку длительность этого эффекта значительно варьируется ( $63 \pm 34$  минуты).

6. Предотвратить развитие эпизодов гипертензии по ходу операции и в раннем послеоперационном периоде, а также ограничить вегетативную реакцию организма пациента на пробуждение и экстубацию, наиболее эффективно позволяют препараты из группы центральных  $\alpha_2$ -адреноагонистов, значительно снижающие относительный риск такого рода осложнений (RR=0,12 (95% ДИ 0,02-0,91)) .
7. Базовой схемой профилактики послеоперационной тошноты и рвоты после нейрохирургического вмешательства является трехкомпонентная терапия на основе пропофола, дексаметазона и антагонистов серотониновых рецепторов, при которой частота развития ПОТР не превышает в общей группе пациентов 39,6%.
8. Интраоперационная электростимуляция срединного нерва на запястье, а также использование препаратов из группы антагонистов нейрокининовых рецепторов, позволяют снизить риск ПОТР в группе пациентов повышенного риска, в частности при операции в области ЗЧЯ, соответственно в два (RR=0,5; 95% ДИ 0,26-0,97) и три раза (RR=0,3 95% ДИ 0,06-1,03).

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. План анестезиологического обеспечения любого планового нейрохирургического вмешательства должен строиться исходя из стремления к ускоренному послеоперационному пробуждению и восстановлению.
2. Важнейшее значение для сокращения времени пребывания пациента в стационаре играет предгоспитализационное консультирование пациента анестезиологом для оценки исходного физикального статуса и выполнения необходимых исследований на догоспитальном этапе.
3. Базовой методикой для проведения анестезии при плановой краниотомии является внутривенная инфузия пропофола под контролем показателей глубины анестезии, например, BIS-мониторинга.
4. Основой анальгетической защиты пациента по ходу операции должна являться регионарная анестезия скальпа, дополненная инфильтрацией линии разреза. Ограничение использования опиоидов по ходу операции помогает обеспечить также инфузия дексметомидина, в качестве адьювантного компонента анестезии.
5. Несмотря на отсутствие доказательств негативного влияния НПВС на функциональное состояние системы гемостаза, следует воздержаться от преэмптивного использования этих средств, учитывая возможный риск кровопотери по ходу операции.
6. Адьювантное применение препаратов из группы центральных  $\alpha_2$ -адреноагонистов в конце операции устраняет опасность индуцированной ими по ходу операции гипотензии, при этом эффективно ограничивает связанную с пробуждением и экстубацией гипертензию и обеспечивает вегетативную стабилизацию в раннем послеоперационном периоде.
7. Использование TOF на фоне обеспечения НМБ с помощью рокурония особенно актуально в группе пожилых пациентов и пациентов с

повышенной массой тела, поскольку именно у них наиболее часто наблюдается аномальная продолжительность действия миорелаксантов.

8. У пациентов наиболее высокого риска ПОТР базовую схему профилактики в составе пропофола, дексаметазона и ондансетрона можно дополнить стимуляцией срединного нерва на запястье, как методикой не требующей дополнительных расходов при наличии оборудования для контроля нейромышечной проводимости, либо препаратами блокаторов нейрокининовых рецепторов, обосновав применение их в режиме off-label.
9. При внедрении анестезиологических компонентов ERAS концепции в клиническую практику важно во главу угла поставить вопросы совершенствования коррекции различных проявлений стресс-ответа пациента на операцию, т.е. клинические аспекты, а не экономические показатели.
10. Обоснованные сомнения в безопасности раннего пробуждения и экстубации конкретного пациента в нейрохирургии должны трактоваться в пользу отказа от такого подхода.

**СПИСОК ОСНОВНЫХ РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ  
ДИССЕРТАЦИИ**

1. **Kulikov A**, Bilotta F, Borsellino B, Sel'kov D, Kobayakov G, Lubnin A. Xenon anesthesia for awake craniotomy: safety and efficacy. A prospective observational case series. // *Minerva Anesthesiologica*. — 2019. — Vol. 85, no. 2. — P. 148–155.
2. Клюкин М. И., **Куликов А. С.**, Лубнин А. Ю. Послеоперационная тошнота и рвота в нейрохирургии – подходы меняются, проблема остается // *Вопросы нейрохирургии имени Н.Н. Бурденко*. — 2019. — Т. 83, № 2. — С. 93–100.
3. **Куликов А. С.**, Курбасов А. А., Лубнин А. Ю. Релаксация ткани мозга при краниотомии: современный взгляд на вечную проблему // *Вопросы нейрохирургии имени Н.Н. Бурденко*. — 2019. — Т. 83, № 6. — С. 120–126.
4. Клюкин М.И., **Куликов А.С.**, Белисов И.М., Лубнин А.Ю. Сравнение клинической эффективности фосапрепитанта и дроперидола для профилактики послеоперационной тошноты и рвоты после субтенториальной краниотомии. // *Анестезиология и реаниматология*. — 2019. — № 2. — С. 56–61.
5. **Kulikov A.**, Lubnin A. Anesthesia for awake craniotomy // *Current Opinion in Anaesthesiology*. — 2018. — no. 31. — P. 506–510.
6. Соленкова А.В., Лубнин А.Ю., Коновалов Н.А., **Куликов А.С.**, Иванова О.Н., Козлова К.А., Мартынова М.А., Бринюк Е.С. Сравнительная оценка безопасности и эффективности ксеноновой анестезии у пациентов пожилого и старческого возраста при спинальных нейрохирургических вмешательствах. // *Клиническая физиология кровообращения*. — 2020. — Т. 17, № 1. — С. 32–43.
7. Арефьев А. М., Лубнин А. Ю., **Куликов А. С.** Дексмедетомидин vs клофелин. Оптимальное средство предупреждения гемодинамических реакций во время пробуждения после краниотомии // *Регионарная анестезия и лечение острой боли*. — 2018. — Т. 12, № 4. — С. 222–226.

8. **Куликов А.С.**, Клюкин М.И., Белисов И.М., Лубнин А.Ю. Интраоперационная стимуляция срединного нерва снижает риск послеоперационной тошноты и рвоты после удаления опухоли задней черепной ямки. // Вестник анестезиологии и реаниматологии. — 2018. — Т. 15, № 6. — С. 28–32.
9. **Куликов А.С.**, Шехтман О.Д., Горожанин В.А., Лубнин А.Ю. Краниотомия в сознании при клипировании артериальной аневризмы головного мозга: клиническое наблюдение. // Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова. — 2018. — Т. 3. — С. 97–100.
10. Kahan BC, Kouleri D., Arvaniti K., Beavis V., Campbell D., Chan M., Moreno R., Pearce RM, **Kulikov A.**, Lubnin A., Grigoryev E., Pugachev S., Protsenko D., Tolmasov A., Hussain A., Ilyina Y., Kirov M., International Surgical Outcomes Study (ISOS) group. Critical care admission following elective surgery was not associated with survival benefit: prospective analysis of data from 27 countries. // Intensive Care Medicine. — 2017. — Vol. 43, no. 7. — P. 971–979.
11. Клюкин М.И., **Куликов А.С.**, Лубнин А.Ю. Проблема послеоперационной тошноты и рвоты у нейрохирургических больных. // Вестник анестезиологии и реаниматологии. — 2017. — Т. 14, № 4. — С. 43–51.
12. Арефьев А.М., **Куликов А.С.**, Лубнин А.Ю. Дексмедетомидин в нейроанестезиологии. // Анестезиология и реаниматология. — 2017. — Т. 62. — С. 213–219.
13. Pearce RM, Beattie S., Clavien PA, Demartines N., Fleisher LA, Grocott M., Haddow J., Hoelt A., Holt P., Moreno R., Pritchard N., Rhodes A., Wijesundera D., Wilson M., **Kulikov A.**, Lubnin A., Grigoryev E., Pugachev S., Protsenko D., Tolmasov A., Hussain A., Ilyina Y., Kirov M., Roshchina A., Iurin A., Chazova E., Dunay A., Karelov A., Khvedelidze I., Voldaeva O., Belskiy V., Dzhamullaev P., Grishkovez E., Kretov V., Levin V., Molkov A., Puzanov S., Samoilenko A., Tchekulaev A., Tulupova V., Utkin I., International Surgical Outcomes Study group. Global patient outcomes after elective surgery: prospective cohort study in

- 27 low-, middle- and high-income countries. // *British Journal of Anaesthesia*. — 2016. — Vol. 117, no. 5. — P. 601–609.
14. **Куликов А.С.**, Лубнин А.Ю. Концепция фаст-трека в современной нейроанестезиологии. // *Анестезиология и реаниматология*. — 2016. — Т. 61, № 2. — С. 130–137.
  15. **Куликов А.С.**, Кобяков Г.Л., Гаврилов А.Г., Лубнин А.Ю. Краниотомия в сознании: анализ неудачных наблюдений. // *Вопросы нейрохирургии имени Н.Н. Бурденко*. — 2015. — Т. 79, № 6. — С. 15–21.
  16. **Куликов А.С.**, Сельков Д.А., Кобяков Г.Л., Шмигельский А.В., Лубнин А.Ю. Краниотомия в сознании: в поисках оптимальной седации. // *Анестезиология и реаниматология*. — 2015. — Т. 60, № 4. — С. 4–8.
  17. **Куликов А.С.**, Рылова А.В., Сельков Д.А., Кобяков Г.Л., Гаврилов А.Г., Лубнин А.Ю. Ксеноновая анестезия при проведении краниотомии в сознании. // *Вестник интенсивной терапии*. — 2015. — № 1. — С. 37–43.
  18. Имаев А.А., Долматова Е.В., Соленкова А.В., Мошкин А.В., **Куликов А.С.**, Лубнин А.Ю. Влияние лорноксикама на систему гемостаза пациентов после краниотомии в раннем послеоперационном периоде. // *Регионарная анестезия и лечение острой боли*. — 2015. — Т. 9, № 3. — С. 5–13.
  19. **Куликов А.С.**, Шмигельский А.В., Лубнин А.Ю. Седация дексмететомидином при проведении каротидной эндартерэктомии в сознании. // *Регионарная анестезия и лечение острой боли*. — 2013. — Т. 7, № 4. — С. 30–34.
  20. **Куликов А.С.**, Лубнин А.Ю. Дексмететомидин: новые возможности в анестезиологии. // *Анестезиология и реаниматология*. — 2013. — № 1. — С. 37–41.
  21. **Kulikov A**, Rylova A, Lubnin A. Awake craniotomy under xenon anesthesia: first experience. // *Journal of Neurosurgical Anesthesiology*. — 2012. — Vol. 24, no. 2. — P. 165–166.
  22. Лубнин А.Ю., **Куликов А.С.**, Кобяков Г.Л., Гаврилов А.Г. Краниотомия в сознании. // *Анестезиология и реаниматология*. — 2012. — № 4. — С. 28–37.

23. **Куликов А.С., Рылова А.В., Лубнин А.Ю., Кобяков Г.Л.** Ксенон: новые возможности проведения краниотомии в сознании. // Вестник интенсивной терапии. — 2012. — № 2. — С. 46–48.

## СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АД – артериальное давление

ВАШ – визуально-аналоговая шкала

ВЧД – внутричерепное давление

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ЗЧЯ – задняя черепная ямка

ИВЛ – искусственная вентиляция легких

ИМТ – индекс массы тела

НМБ – нейромышечный блок

НПВС – нестероидные противовоспалительные средства

ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии

ПОТР – послеоперационная тошнота и рвота

ТЭГ – тромбоэластография

ЦНС – центральная нервная система

ЧСС – частота сердечных сокращений

ЭКГ – электрокардиография

ASA – American Society of Anesthesiologists (Американское общество анестезиологов)

BIS – биспектральный индекс

ERAS – Enhanced Recovery After Surgery (Ускоренное восстановление после операции)

TOF – train-of-four (методика контроля нейромышечной проводимости на основе 4 наносимых электрических стимулов)