

Министерство здравоохранения Российской Федерации  
Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии им. ак.  
Н.Н. Бурденко

На правах рукописи

Куликов Александр Сергеевич

АНЕСТЕЗИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ УСКОРЕННОГО  
ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ВОССТАНОВЛЕНИЯ В НЕЙРОХИРУРГИИ

Диссертация  
на соискание ученой степени доктора медицинских наук

Специальность:

14.01.20 – Анестезиология и реаниматология

Научный консультант – д.м.н. профессор А.Ю. Лубнин

Москва  
2020

## Оглавление

Введение .....	3
Глава 1. Концепция ускоренного послеоперационного восстановления и её компоненты (Обзор литературы). .....	13
Глава 2. Характеристика клинического материала и методов исследования.....	50
Глава 3. Выбор оптимального анестетика для проведения интракраниального вмешательства. ....	89
Глава 4. Анальгетический компонент анестезии и послеоперационное обезболивание после краниотомии. ....	112
Глава 5. Проблема миорелаксации и остаточного нейромышечного блока в нейрохирургии. ....	127
Глава 6. Обеспечение гемодинамической стабильности по ходу краниотомии и при пробуждении пациента. ....	134
Глава 7. Профилактика развития ПОТР в нейрохирургии. ....	145
Глава 8. Принципы формирования протокола анестезиологического обеспечения в рамках реализации концепции ускоренного послеоперационного восстановления после нейрохирургических операций. ....	158
Заключение. ....	174
Выводы. ....	185
Практические рекомендации. ....	187
Список использованных сокращений. ....	189
Список литературы. ....	190

## Введение

### 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 [152]. 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 [273].

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 [71, 168]. При этом суммарные расходы на здравоохранение повышаются, несмотря на отсутствие существенного улучшения в показателях эффективности системы в целом [218]. 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 [96, 99].

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 [210].

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 [121]. 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 [186, 248, 270], 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 [19], 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 различных проспективных исследований, направленных на оценку оптимального подхода к различным компонентам анестезиологического ведения пациентов. Часть исследований носили обсервационный, 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.

### **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 TOF 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. Данные, полученные в результате исследования, используются врачами анестезиологами-реаниматологами в рутинной работе в НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н. Н. Бурденко Минздрава России.

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 - 2 июня 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.

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).

## **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.

Работа выполнена в отделении анестезиологии и реанимации (заведующий отделением д. м. н., профессор А. Ю. Лубнин) ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н. Н. Бурденко» Минздрава России (директор – член-корреспондент РАН Д.Ю. Усачев) в период с 2014 по 2019 годы.

## **Благодарности.**

Эта работа была бы невозможна без многолетней поддержки и ежедневной помощи моих многочисленных коллег и друзей по работе в НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко. В особенности это касается врачей-анестезиологов нашего отделения, каждого из которых я обоснованно могу назвать своим соавтором. Особую благодарность я хотел бы высказать уникальному человеку, врачу и ученому, профессору Андрею Юрьевичу Лубнину, на профессиональный совет и помощь которого все эти годы я смело мог рассчитывать и, надеюсь, смогу и впредь.

Огромную роль в том, что эта диссертация увидела свет, сыграла и постоянная поддержка моей семьи. Спасибо моему отцу, моей жене Машуле и детям Арине, Кире и Паше за постоянную эмоциональную подпитку, которая чрезвычайно важна для профилактики профессионального выгорания.

## **Глава 1. Концепция ускоренного послеоперационного восстановления и её компоненты (Обзор литературы).**

Концепция ускоренного послеоперационного восстановления (ERAS – Enhanced Recovery After Surgery), а также близкое ей по значению понятие «фаст-трек», как отдельное направление в клинической хирургии и анестезиологии, появилась немногим более 20 лет назад. Считается, что решающий вклад в формирование широкого интереса специалистов к этой концепции внесли работы датской группы хирургов во главе с Хенриком Келетом (Henrik Kehlet) [147, 277]. Впрочем, идеи о необходимости комплексного подхода к борьбе с негативными последствиями хирургического лечения, провоцирующего физиологический адаптационный стресс-ответ организма на травматизацию тканей, можно найти и в намного более ранних теоретических и клинических работах как зарубежных, так и отечественных авторов [1, 5, 6, 76, 245].

С этой точки зрения концепцию ускоренного послеоперационного восстановления можно рассматривать как закономерный этап развития периоперационной медицины – комплексной дисциплины, подразумевающей тесное взаимодействие клинических специальностей, прежде всего, хирургии и анестезиологии, для достижения оптимального результата хирургического лечения [276]. Вот почему, понимание предпосылок создания ERAS-концепции, поставившей во главу угла повышение скорости проведения пациента через периоперационный период, как отдельный фактор, повышающий качество и улучшающий общий исход лечения, требует определенного погружения в исторические аспекты развития современной хирургии и, особенно, анестезиологии. Именно последняя дисциплина, самой логикой своего развития на протяжении более чем полутора веков, определила формирование понятия периоперационной медицины, как отдельного направления, требующего комплексного изучения на различных уровнях медицинской науки. Неслучайно в последнее время практическая роль врача-анестезиолога часто не

ограничивается собственно обеспечением анестезии, но и подразумевает модерирование всего периоперационного периода, прогнозирование и предотвращение возможных проблем, связанных с хирургическим лечением, как таковым.

### **1.1 Предпосылки формирования концепции ускоренного послеоперационного восстановления (ERAS).**

Несмотря на широко известную дату первого применения наркоза Уильямом Муртоном (William Morton) - 16 октября 1846 года, целесообразность формирования отдельной специальности анестезиолога долгое время представлялась большинству врачей неочевидной. Вот почему полноценная система подготовки специалистов в этой области возникла значительно позже. Первый курс анестезиологии в рамках хирургической кафедры был организован Ральфом Уотерсом лишь спустя 80 лет – в 1927 году – в университете Висконсина (США), где в 1933 году он стал первым в истории профессором по нашей специальности [34]. В Европе же первым профессором анестезиологом стал сэр Роберт Макинтош в 1937 году в Великобритании. Полноценный же сертификационный орган по анестезиологии в США (American Board of Anesthesiology) существует с 1938 года, став независимым от хирургической специальности лишь в 1941 году [228]. В России первая кафедра, готовящая специалистов-анестезиологов, была основана по инициативе П.А. Куприянова уже после Великой Отечественной Войны в 1958 году в Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова. Пожалуй, только после этого анестезиология как полноценная отдельная медицинская профессия начала повсеместно распространяться по стране.

Такой длительный, почти вековой, период «созревания» специальности, во-многом, связан с отсутствием, как долго казалось, необходимости выделения проблемы ведения периоперационного периода и влияния хирургической травмы на организм пациента в отдельную область, напрямую не связанную с

хирургией. Относительная простота хирургических манипуляций в то время позволяла, в большинстве случаев специалисту-хирургу самостоятельно выполнять комплекс задач, стоящих в рамках проведения операции и восстановления больного после нее.

Интенсивное развитие хирургической техники, стремительное расширение границ физиологической дозволенности и анатомической доступности, оборотной стороной которой явилась нарастающая травматичность вмешательств, драматически изменили ситуацию. Развитие такой «большой» хирургии оказалось невозможным без расширения арсенала препаратов для анестезии, усложнения технологических средств защиты организма от хирургического стресса (ИВЛ, интубация трахеи, катетеризация центральных вен и т.д.), накопления данных о патофизиологии хирургической травмы. Всё это, вкупе с пониманием рисков, связанных с проведением наркоза и побочными эффектами препаратов, сделали очевидным необходимость подготовки отдельного врача – специалиста, планирующего и проводящего анестезию.

Этот период развития нашей специальности можно охарактеризовать как всё большее усложнение подходов к обеспечению безопасности пациента в ходе операции. Стремление максимально защитить организм от последствий травмы понималось в то время, как протектирование максимально возможного количества функций. Иными словами, защитой пациента от высокой инвазивности вмешательства стало высокоинвазивное анестезиологическое пособие, при котором врач стремится управлять организмом пациента, «неспособным» в ходе операции справиться с этой функцией самостоятельно. Вообще контроль состояния пациента в периоперационном периоде в этот период в глазах, как пациентов, так и врачей, становится синонимом безопасности – чем длительней и многофакторней контроль, тем в большей безопасности находится пациент. Больница понимается как территория безопасности, а длительное пребывание в стационаре – важнейшим фактором, определяющим высокое качество лечения.

Однако накопление новых сведений об отдаленных результатах хирургического лечения в последние несколько десятилетий заставили пересмотреть этот постулат. На первый план вышли доказательства внутренних рисков, присущих как стационару вообще, так и отделению интенсивной терапии, в особенности. Срыв привычного распорядка дня, смена окружения и режима питания провоцируют закономерный дискомфорт для пациента, который вкупе с длительным охранительным постельным режимом способен существенно замедлить естественные репаративные процессы в организме, повысить риск тромботических, кардиологических, дыхательных осложнений [152]. Но, пожалуй, главным и наиболее опасным на сегодняшний день элементом риска для пациента, связанным с пребыванием в клинике, следует признать внутрибольничные инфекции. Очевидным представляется тот факт, что длительность пребывания в стационаре и, особенно в отделениях интенсивной терапии, напрямую связана с риском инфекционных осложнений [79, 143]. При этом инфекционный агент в таких случаях нередко характеризуется полирезистентностью к основным антибактериальным препаратам [194, 216]. Осознание этого риска, особенно в условиях всё нарастающей проблемы распространения по миру резистентной к любым существующим антибиотикам флоры, определяет стремление к ускорению активизации пациента после операции и ограничению его нахождения в клинике.

Еще одним объективным фактором изменения отношения к возможности быстрого восстановления пациента после операции стало существенная трансформация современной хирургии. Новый тренд развития связан, во многом, с появлением и внедрением в практику эндоскопических методов в конце 1980-начале 1990 гг. Оказалось, что хирургические манипуляции даже в труднодоступных областях могут быть осуществлены малоинвазивно [177]. Прошедшие три десятилетия характеризуются стремительным внедрением методик, основанных на эндоскопии, а в последнее время и роботизации [173], в практику абдоминальной и торакальной хирургии, гинекологии, ортопедии и т.д. Не обошла эта тенденция стороной и нейрохирургию. Так, трансназальные



эндоскопические операции почти полностью заменили собой высокотравматичные транскраниальные вмешательства, направленные на удаление опухолей гипофиза [77], эндоскопический контроль удаления опухолей иной локализации также позволил снизить потребность в излишних манипуляциях в мозговой ткани при целом ряде операций. Помимо эндоскопических методик, тенденция к снижению инвазивности нейрохирургических манипуляций проявляется в развитии эндовазальных подходов к лечению сосудистых поражений ЦНС, и, что носит более глобальный для специальности характер, разработка, так называемой “burr hole” или “keyhole” хирургии – технике хирургических вмешательств, основанных на расчете размера трепанации, минимально необходимого для успешной операции [227].

Эта смена направления в развитии хирургии в сторону снижения инвазивности требует соответствующей коррекции отношения к оптимальности анестезиологического пособия. Очевидно, что меньший уровень хирургической агрессии требует иной степени фармакологической нагрузки со стороны анестезиолога. Поиск баланса в этом отношении стимулирует и осознание клинических последствий чрезмерной глубины анестезии для пациента. Если на заре развития анестезиологии ключевой задачей врача являлось недопущение непреднамеренного интраоперационного пробуждения пациента (что, впрочем, и сейчас является неизменным источником страха перед наркозом для большинства пациентов, а также основным возможным осложнением в работе анестезиолога для массовой культуры, послужившим темой для целого ряда фильмов и книг), то на сегодняшний день, не менее важным представляется отказ от избыточной фармакологической нагрузки анестетиками и анальгетиками, способной привести к целому ряду осложнений, включающих послеоперационную когнитивную дисфункцию и делирий [63, 225].

Наконец, последним по порядку, но не по значению фактором, определившим интерес к поиску путей обеспечения раннего послеоперационного восстановления, является социально-экономический аспект.

Впечатляющие достижения современной медицины в эффективности лечения широкого спектра заболеваний человека основаны, прежде всего, на технологическом и научном прогрессе. Конечно, новейшие методики весьма дорогостоящи. При этом логика развития системы здравоохранения в большинстве стран мира связана со стремлением обеспечить равный доступ нуждающимся гражданам к эффективным методам лечения. Эти два фактора, вкупе с увеличением продолжительности жизни и ростом среднего возраста в ведущих странах мира, определяют необходимость постоянного роста расходов на здравоохранение. В современном информационно открытом мире общество и пациенты все отчетливее ставят вопрос о том, насколько рационально тратятся средства, передаваемые в систему здравоохранения [218]. Все острее формулируется проблема: «Как потратить именно столько средств, сколько необходимо для достижения оптимального эффекта лечения»? В рамках поиска ответа на этот вопрос и возникает запрос на стандартизацию, научно обоснованный поиск методик, определяющих оптимальное качество и эффективность хирургического лечения. Одним из ключевых направлений в этом поиске является фактор разумного ограничения времени пребывания пациента в стационаре, который, при успешной ранней реабилитации, позволяет быстрее вернуть работника в экономическую жизнь, а с другой, повысить эффективность работы клиники, за счет увеличения доступности высокотехнологичного оборудования большему количеству нуждающихся в этом пациентов, а также повышения оборота койки стационара [112, 151].

Таким образом, среди предпосылок появления концепции ускоренного послеоперационного восстановления (ERAS), можно выделить следующие взаимодополняющие факторы:

- Осознание опасности длительного нахождения пациента в стационаре и, особенно, в отделении интенсивной терапии,
- Снижение инвазивности в современной хирургии,

- Стремление к оптимизации расходов на здравоохранение, в том числе, за счет предотвращения необоснованно длительного пребывания пациента в стационаре.

## **1.2 Основные составляющие концепции ускоренного послеоперационного восстановления.**

Темп восстановления пациента после хирургического вмешательства определяется целым набором факторов, зависящих от предоперационного состояния больного, характеристик самой хирургической операции, а также от эффективности анестезиологической защиты от хирургического стресса и его патофизиологических последствий. Концепция ускоренного послеоперационного восстановления предлагает использовать модульный, блоковый подход к коррекции отдельных осложнений хирургического лечения, препятствующих быстрой активизации и реабилитации [96, 178]. Среди такого рода осложнений можно выделить послеоперационную боль, тошноту и рвоту, когнитивную дисфункцию, общую слабость, и, конечно, более опасные сердечно-сосудистые, респираторные, инфекционные и тромбоэмболические осложнения. Логику сторонников ERAS-подхода можно сформулировать следующим образом: быстрое восстановление после хирургической операции следует поставить во главу угла при планировании вмешательства, поскольку оно позволяет снизить описанные в предыдущем разделе риски, связанные с длительным нахождением пациента в стационаре и ОРИТ, а добиться этой цели позволяет применение основанных на клинических доказательствах методик профилактики указанных выше осложнений. При этом принципиальным преимуществом подхода является структурированность, позволяющая модифицировать алгоритм ведения пациента под особенности конкретного направления хирургии и группы пациентов, усиливая работу по тем или иным направлениям, которые представляют наибольший риск для больного в конкретных клинических условиях.

Не менее важным является и принципиальная мультидисциплинарность концепции ERAS: на достижение цели ускорения восстановления пациента должны быть ориентированы все специалисты, вовлеченные в процесс лечения (хирурги, анестезиологи-реаниматологи, реабилитологи, медицинские сестры, и т.д.), и, конечно, сам пациент, мотивация и понимание собственных преимуществ которого, зачастую, является ключевым фактором успеха [11].

На Рисунке 1 представлены базовые составляющие ERAS-протокола, сформулированные еще на раннем этапе развития концепции для пациентов, которым проводится удаление опухолей дистальных отделов ЖКТ. Обобщенно применение этих опций направлено на достижение локальных целей, справедливых для любого типа хирургии:

- заблаговременная подготовка пациента к операции,
- ограничение предоперационного голодания,
- ограничение необоснованной инвазии, в виде катетеризации центральных вен и артерий, мочевого пузыря и пр.
- контроль и управление нейромышечным блоком,
- обоснованная инфузионная поддержка, направленная на поддержание оптимального водно-электролитного баланса,
- поддержание нормотермии,
- раннее послеоперационное пробуждение,
- послеоперационное обезболивание,
- подавление послеоперационной тошноты и рвоты,
- ранняя активизация пациента после операции,
- раннее начало реабилитационных мероприятий.



Рисунок 1. Базовые составляющие протокола ERAS (адаптировано из *Feldman et al.* [96]). Синим цветом выделены аспекты предоперационной подготовки, зеленым – интраоперационные аспекты ведения, красным – послеоперационные.

Часть из перечисленных компонентов, такие как ограничение предоперационного голодания, стремление к ограничению инвазивности, как хирургических, так и анестезиологических манипуляций, поддержание нормотермии и т.д., справедливы абсолютно для всех направлений плановой хирургии. Другие же опции имеют свои особенности, связанные с характером вмешательства и исходным состоянием пациента.

Для понимания целей, на которые направлена реализация различных компонентов протоколов, следует остановиться на традиционных критериях восстановления пациента после операции. Существует целый ряд шкал оценки качества послеоперационного восстановления. Например, разработанная под

эгиедой ERAS Society (<http://erassociety.org>) шкала PostopQRS включает следующие критерии раннего восстановления, распределенные на разделы [231]:

- Физиологические факторы
  - ✓ Артериальное давление
  - ✓ Частота сердечных сокращений
  - ✓ Температура
  - ✓ Частота дыхания
  - ✓ Потребность в поддержке кислородом
  - ✓ Наличие возбуждения
  - ✓ Уровень сознания
  - ✓ Способность к скоординированным движениям
- Ноцицептивные факторы
  - ✓ Уровень боли
  - ✓ Наличие тошноты и рвоты
- Эмоциональные факторы
  - ✓ Степень подавленности
  - ✓ Уровень беспокойства и тревожности
- Факторы повседневной активности
  - ✓ Возможность стоять без поддержки
  - ✓ Возможность ходьбы без поддержки
  - ✓ Способность принимать пищу и пить самостоятельно
  - ✓ Способность самостоятельно одеться
- Когнитивные факторы
  - ✓ Способность назвать свое имя и город, в котором находится пациент
  - ✓ Способность к повторению цифр в прямом и обратном порядке
  - ✓ Способность к повторению слов
  - ✓ Способность назвать максимальное количество слов на определенную букву
- Субъективная оценка пациентом уровня негативного воздействия перенесенного вмешательства на способность работать, повседневную

активность, ясность мышления, а также общий уровень удовлетворенности перенесенной анестезией.

С этого угла зрения, ускоренное послеоперационное восстановление можно трактовать, как оптимизацию состояния пациента по всем перечисленным критериям. Очевидно, однако, что многие из перечисленных критериев восстановления взаимосвязаны между собой. Например, ноцицептивные факторы напрямую влияют на показатели гемодинамики, эмоциональное состояние и качество выполнения когнитивных тестов, не говоря уже об общей удовлетворенности пациента перенесенной операцией. Вот почему, одной из ключевых задач анестезиолога, стремящегося к раннему восстановлению пациента, помимо очевидного стремления к быстрому восстановлению сознания, является именно профилактика и борьба с послеоперационной болью, тошнотой и рвотой [140].

### **1.3 Опыт использования протоколов ERAS в общехирургической практике.**

Как уже отмечалось выше, возникновение концепции ERAS связано с исследованиями датских хирургов под руководством Хенрика Келлета [151, 152]. Его группе принадлежит множество работ, посвященных физиологическому обоснованию стратегии ускоренного послеоперационного восстановления, клинических и экономических преимуществ мультимодального подхода к коррекции негативных последствий хирургического стресса [145, 146, 148, 149].

Наиболее активно принципы ERAS внедрялись с начала 90-х годов в абдоминальной хирургии, особенно, в колоректальной, и, пожалуй, до сих пор наибольшее количество публикаций по проблеме исходит от групп, занимающихся этим направлением хирургии. Закономерно, в связи с этим, что наиболее доказательные и объемные данные преимуществ внедрения ERAS сформированы именно для этих пациентов [24, 81, 84, 283]. Результаты двух

мета-анализов последних лет, последний по времени из которых включает более двух тысяч случаев, не оставляют сомнений в том что внедрение протоколов ERAS в колоректальной хирургии ведет не только к значительному снижению времени пребывания пациента в стационаре (в среднем, более чем на 2 дня), без роста частоты повторной госпитализации, но и, что более важно, двукратному снижению риска развития осложнений, особенно нехирургической этиологии [114, 267].

Позитивный опыт, полученный в колоректальной хирургии, определил стремительный рост интереса к ERAS подходу и в других областях медицины. В настоящее время в зарубежной и отечественной литературе легко можно отыскать исследовательские работы, посвященные использованию протоколов ускоренного восстановления практически во всех областях хирургии: сердечно-сосудистой [3, 9, 90, 119, 126, 287], торакальной хирургии [133, 284], висцеральной хирургии [17, 29, 84, 156, 283], при ортопедических вмешательствах [150, 179, 253], в детской хирургии [136, 280], бариатрической хирургии [41, 176], акушерстве и гинекологии [278, 279], урологии [100, 282], трансплантологии [281] и, конечно же, в амбулаторной хирургии [141, 163, 272]. В большинстве этих работ отмечается не только сокращение времени пребывания пациентов в стационаре, но и улучшение исходов лечения на момент выписки из стационаров. Обращают на себя внимание и отдельные исследования отдаленных результатов хирургического лечения: к примеру, выполненный британской группой специалистов ретроспективный анализ 4500 ортопедических вмешательств (эндопротезирование тазобедренного или коленного сустава) показал в группе ERAS значимо более высокую выживаемость на протяжении ближайших нескольких лет после операции [238].

Помимо клинических исследований, доказывающих эффективность ERAS подхода в различных группах пациентов, широкому распространению этой идеологии среди специалистов способствует деятельность сообщества ERAS Society, важной частью работы которого является создание клинических рекомендаций по ведению тех или иных вмешательств по принципам ERAS. На



сегодняшний день в рамках этого общества подготовлено и опубликовано в ведущих медицинских журналах без малого два десятка такого рода гайдлайнов (Таблица 1).

Таблица 1. Актуальные версии опубликованных клинических рекомендаций ERAS Society.

Тип операции	Год публикации
Панкреатодуоденостомия [167]	2013
Цистэктомия [62]	2013
Гастрэктомия [199]	2014
Бариатрическая хирургия [261]	2016
Резекция печени [197]	2016
Удаление опухолей головы и шеи [85]	2016
Реконструкция молочной железы [260]	2017
Торакальные операции [45]	2019
Резекция пищевода [182]	2019
Кардиохирургические операции [89]	2019
Онкогинекологические операции [204]	2019
Колоректальные вмешательства [118]	2019

Такая узкая направленность клинических рекомендаций подчеркивает специфичность подходов и неравноценность вклада различных компонентов протоколов ERAS в эффективность ускорения послеоперационного восстановления пациентов. Безусловно, большинство аспектов, обсуждаемых в зарубежных и отечественных руководствах по ускоренному послеоперационному восстановлению справедлива для абсолютного большинства клинических ситуаций [10, 96], однако эффективность и безопасность внедрения данного подхода требует повышенного внимания к специфическим особенностям конкретного типа хирургии и группы пациентов.

В рамках данного обзора мы подробнее остановимся, конечно, на особенностях нейрохирургии, в частности наиболее специфического ее раздела – интракраниальной нейрохирургии.

#### **1.4 Особенности нейрохирургии, влияющие на внедрение ERAS концепции в практику специальности.**

Нейрохирургия вполне обоснованно считается направлением медицины, предъявляющим наибольшие требования к точности и деликатности врачебных манипуляций. Её специфика, как и любой другой хирургической специальности, в основном, определяется субстратом, с которым проводятся манипуляции. В этом смысле мозговая ткань имеет целый ряд особенностей. Прежде всего, она характеризуется повышенной чувствительностью к гипоксии, а также высоким риском повреждения в ходе хирургических манипуляций, поскольку физически представляет собой мягкую и податливую субстанцию, в которой вблизи собственно патологического образования, могут быть расположены и центры управления основными физиологическими и психическими функциями человека. Важно также, что манипуляции проводятся в ткани, обладающей собственными механизмами поддержания стабильности кровотока, метаболизма и гомеостаза вообще. При этом, в случае плановых интракраниальных вмешательств, сначала обеспечивается хирургический доступ в замкнутую полость черепа, а затем, по окончании основного этапа, эта полость закрывается [73].

Хирургическая травма, несомненно, влияет на внутренние механизмы поддержания стабильности интракраниальной системы. Последствия этой травмы, в форме отека или образования гематомы в полости, прогнозировать не всегда просто. Особенно, учитывая закономерное повышение уровня метаболизма в мозговой ткани при пробуждении после весьма длительного периода пребывания пациента в условиях общей анестезии по ходу вмешательства.

Эти теоретические выкладки стали основой для клинической концепции, призывающей воздерживаться от раннего пробуждения пациента после завершения операции. Действуя в этой логике, хирург и анестезиолог стремятся дать оперированному мозгу дополнительное время для адаптации к новому состоянию интракраниальной системы и спокойного переживания периоперационного стресса. Причем иногда, речь может идти о нескольких часах или даже сутках.

На сегодняшний день, можно с уверенностью говорить о том, что такая логика является порочной и не ведет к повышению безопасности пациента. Прежде всего, потому что откладывание пробуждения и экстубации не ведет к более благоприятному течению раннего послеоперационного периода. Убедительной иллюстрацией этого тезиса является работа *Bruder et al.*, в которой авторы продемонстрировали, что откладывание экстубации не ведет к ограничению метаболических и гемодинамических последствий послеоперационного пробуждения [60]. Напротив, пролонгирование седации в течение нескольких часов приводило к увеличению потребления кислорода организмом пациента, а также более значительному росту уровня катехоламинов в крови. Иными словами, отложенная экстубация может сопровождаться более «взрывной» активизацией метаболизма и более выраженным и устойчивым ростом артериального давления. Последний аспект особенно опасен, поскольку именно системная артериальная гипертензия в раннем послеоперационном периоде является одной из ведущих причин формирования послеоперационной гематомы, наряду с таким фактором, как гипокоагуляция [144, 214]. Особенно важна борьба с послеоперационной гипертензией поскольку ауторегуляция мозгового кровотока у ряда больных может быть нарушена, а значит, увеличение системного АД неизбежно приведет к увеличению мозгового кровотока, внутричерепного объема крови и ВЧД со всеми вытекающими из этого рисками.

Тем самым, откладывание восстановления сознания пациента после интракраниального вмешательства не обеспечивает большую безопасность пациента. Кроме того, по самой своей сути, оно препятствует реализации ранней

неврологической оценки - одного из ключевых элементов своевременности диагностики и устранения осложнений хирургического вмешательства. На сегодняшний день совершенно очевидно, что ранний контроль появления новой очаговой симптоматики или необоснованно замедленное восстановление сознания – это самый надежный сигнал к возможному наличию хирургических осложнений, самым страшным и потенциально фатальным из которых является острая интракраниальная гематома [64, 92].

Таким образом, стремление к возможно раннему пробуждению пациента после плановой краниотомии, что является неотъемлемым компонентом идеологии ERAS, представляется обоснованным и рациональным. Однако, несомненно, что этот подход должен реализовываться в соответствии с соображениями безопасности и предотвращения риска послеоперационных осложнений, т.е. быстрое восстановление сознания и экстубация пациента должны сопровождаться максимально возможным соблюдением следующих условий:

- Поддержание стабильного системного АД и, соответственно, мозгового кровотока и ВЧД.
- Поддержание нормальной оксигенации и вентиляции, без кашля и признаков возбуждения.

В контексте безопасности, в рамках данного обзора, следует остановиться еще на одном традиционном аспекте реализации концепции ERAS в нейрохирургии, а именно, на ранней выписке пациентов. Идеология ускоренного восстановления предполагает стремление к возможно более раннему переводу пациента в привычную для него среду, способствующую психологическому восстановлению и быстрому возвращению к работе. Оптимальной ситуацией в этом смысле представляется амбулаторный режим, т.е. выписка пациента домой в день операции. Основные опасения вокруг такого подхода связаны с опасностью развития отдаленных хирургических осложнений в домашних условиях, которые могут привести к более тяжелым последствиям при

несвоевременном выявлении, в отсутствие контроля компетентного персонала, и из-за потери времени на повторную госпитализацию в профильную клинику.

Если в условиях общей хирургии развитие отдаленных хирургических осложнений редко носит стремительный жизнеугрожающий характер, то ситуация в интракраниальной нейрохирургии принципиально иная. Основные опасения связаны с двумя возможными осложнениями. Это судорожный синдром, особенно, в форме генерализованного эпилептического припадков, а также острая послеоперационная гематома. Генерализованный эпилептический приступ может спровоцировать асфиксию, регургитацию, а также послужить причиной смертельной травмы. Развитие же острой послеоперационной интракраниальной гематомы, за счет резкого роста ВЧД и смещения головного мозга в замкнутой полости черепа, потенциально может приводить к аксиальному вклинению в большое затылочное отверстие. Если в ургентном режиме не провести декомпрессию, ревизию раны и эвакуацию гематомы, это осложнение в течение нескольких часов способно привести к смерти пациента, причем скорость при выполнении ревизии имеет принципиальное значение в смысле прогноза долговременного исхода: приходящие неврологические нарушения или тяжелая инвалидизация с устойчивым неврологическим дефицитом. Естественно, что риск развития этого грозного осложнения наибольший в раннем послеоперационном периоде, в течение первых 6 часов после завершения операции, однако первые клинические проявления могут возникать и спустя более чем 24 часа [259]. Многолетний опыт одной из ведущих мировых нейрохирургических клиник – Cleveland clinic – свидетельствует, что риск развития острой послеоперационной гематомы не равен нулю и спустя более чем 80 часов после операции [43]. Безусловно, частота развития послеоперационных гематом в крупнейших клиниках сравнительно невелика, но нужно отметить что с течением времени и развитием технологий и хирургической техники этот показатель не слишком меняется. Так если в уже отмеченном исследовании *Basali et al.* от 2000 года [43] этот показатель был равен 0,77%, то при анализе исходов плановых краниотомий в целом в системе здравоохранения США в 2018

году повторные операции понадобились в 5,1% случаев, из них в 18,5% причиной для ревизии стали острые внутричерепные гематомы (т.е. это осложнение было зафиксировано после 0,94% всех краниотомий) [247]. К сожалению, точных цифр, определяющих распространенность этой проблемы в нашей стране, найти невозможно. Однако можно не сомневаться, что данная проблема в той или иной мере характерна и для отечественной нейрохирургии.

Таким образом, данные о частоте и потенциальная цена осложнений убеждают в том, что ранняя выписка пациентов после краниотомии не может быть признана безопасной. Это, однако, не отменяет стремления к поиску баланса в этом вопросе и целесообразность внедрения идеологии раннего послеоперационного восстановления по причинам озвученным выше. Вероятно, оптимальным может быть признан подход к ранней активизации пациента внутри лечебного учреждения и контроль компетентного персонала за течением раннего послеоперационного периода.

### **1.5 Опыт внедрения в практику нейрохирургии.**

По причинам, описанным выше, попытки внедрения полноценных ERAS-протоколов в нейрохирургии распространены значительно меньше, чем в колоректальной хирургии или ортопедии. Однако в рамках данного обзора нельзя не остановиться на отдельных работах, пытающихся определить границы использования ERAS подхода в нейрохирургии. При этом, безусловно, следует принципиально разделять спинальное и интракраниальное направления нашей специальности, поскольку в первом случае многие компоненты интраоперационного ведения во многом более схожи с ортопедическими вмешательствами. Вот почему в рамках данного раздела мы остановимся на опыте использования ERAS протоколов при проведении интракраниальных операций.

Пожалуй, наиболее заметные публикации, посвященные ускорению восстановления пациентов после краниотомии выполнены группой Марка

Бернштайна из Toronto Western Hospital (Канада). Начиная с 2001 года ими опубликована целая серия работ, описывающих принятую в их клинике схему амбулаторного ведения нейрохирургических пациентов в формате стационара одного дня [38, 47, 57, 107, 191, 224, 248]. Интересно, что основой для поиска механизма реализации протокола ускоренного послеоперационного восстановления явился накопленный в этой клинике опыт краниотомии в сознании, методики направленной на интраоперационное картирование функционально важных зон мозга [53, 155, 258]. Оказалось, что наработанный опыт подготовки пациентов к этой непростой процедуре и анестезиологические подходы, выработанные для своевременного пробуждения пациентов по ходу вмешательства, могут быть распространены шире и использованы для ускорения восстановления пациента после традиционных краниотомий. За последние 20 лет авторы накопили опыт в хирургии одного дня при выполнении биопсии, проведении удаления супратенториально расположенных опухолей головного мозга, как в сознании, так и в условиях общей анестезии [38, 224], и даже при клипировании нервавшихся аневризм [107]. Выписывать в день операции авторы предлагают только пациентов с супратенториальным интраоксиальным поражением, у которых операция продлилась менее 4 часов (для того чтобы период наблюдения в клинике в день операции составил как минимум 6 часов). Пациенты также должны быть относительно сохранены в соматическом, неврологическом и психическом смысле, эмоционально стабильны. Кроме того, авторы указывают на важность понимания целей такого подхода со стороны пациента и его родственников, наличие сиделки и отдаленность пациента от клиники после выписки не более чем в одном часе езды на автомобиле [191, 248]. Среди 514 пациентов, перенесших удаление опухоли в этой клинике с 1996 по 2015 годы, у которых планировалась выписка в день операции, успешно она была осуществлена у 92%. 41 пациент были оставлены в клинике на более длительный срок, в основном, в связи с нарастанием неврологического дефицита (16 пациентов), судорогами (6 пациентов), выявленной гематомой (3 пациента) или выраженной головной болью или тошнотой и рвотой. Среди выписанных

пациентов повторная госпитализация потребовалась 11 больным, в основном в связи с развитием судорожного синдрома. В этой группе послеоперационных гематом не наблюдалось [248]. Впрочем, в другой работе этой же группы [224], такое осложнение зафиксировано было, причем исход в конечном итоге оказался летальным. Несмотря на это авторы считают свой опыт удачным, достаточно безопасным и экономически оправданным, поскольку при таком подходе роста частоты осложнений не возникало, при этом снижался риск нозокомиальных инфекций и тромбоэмболических осложнений, экономились ресурсы стационара. Впрочем авторы также указывают на то, что для успешной работы в этом формате главным условием является согласованность действий и поддержка со стороны всех специалистов вовлеченных в лечение, а также самого пациента.

Помимо этой группы интересен опыт, полученный в Университетской клинике Оксфорда [186]. Авторы сравнили исходы лечения пациентов, перенесших эндоскопические интракраниальные вмешательства или краниотомии в сознании в рамках стационара одного дня или при традиционном подходе (в данной клинике для таких операций среднее время пребывания в стационаре составляло 4 дня). Разницы в частоте осложнений или повторных госпитализаций выявлено не было. Жизнеугрожающих осложнений (гематома или судороги) также не отмечалось.

Отсутствие роста числа осложнений при внедрении принципов ERAS подхода, как после удаления опухолей [270], так и после клипирования аневризм [122] отмечаются также в работах из некоторых китайских клиник. Авторы в обеих работах отмечают ускорение профиля восстановления после операции при использовании основных составляющих ERAS протоколов, а также снижение продолжительности пребывания пациентов в стационаре. Впрочем эти результаты не столь впечатляющи, как у канадских коллег: вместо хирургии одного дня, в этих работах наблюдается снижение этого показателя с 13 до 10 дней для онкологических и с 10 до 9 дней для сосудистых пациентов.



Здесь необходимо подчеркнуть, что с нашей точки зрения, как и ряда других коллег, показатель времени пребывания пациента в стационаре не должен стоять во главе угла в контексте ускоренного послеоперационного восстановления. С точки зрения клинической работы, наши усилия должны быть направлены именно на максимально быстрый возврат пациента на дооперационный уровень самочувствия для создания условий для реабилитации. Более продуктивно рассматривать внедрение ERAS подхода в практику как динамический процесс улучшения различных компонентов периоперационного ведения, способных повлиять на скорость восстановления. В этом смысле, интересны попытки систематизации актуальных представлений об оптимальном подходе к реализации клинических модальностей, составляющих основу ERAS идеологии, в приложении к онконейрохирургии [121, 198]. Так в систематическом обзоре *Hagan et al.* приведены данные анализа 67 исследований разной степени доказательности, посвященных эффективности применения 22 компонентов ERAS концепции в нейрохирургии [121]. Среди этих аспектов:

- Предоперационное консультирование
- Отказ от курения и алкоголя
- Предоперационное питание и прием иммуномодулирующих смесей
- Предоперационное голодание и прием обогащенных углеводами смесей
- Тромбопрофилактика
- Антимикробная профилактика и подготовка кожи
- Регионарная анестезия скальпа
- Безопиоидная анестезия
- Профилактика послеоперационной тошноты и рвоты
- Использование минимально возможных доступов и эндоскопических доступов к основанию мозга
- Недопущение гипотермии
- Контроль жидкостного баланса
- Отказ от использования мочевого катетера

- Ранняя активизация
- Аудит эффективности методик

Фактически по каждому из этих пунктов авторы делают заключение об эффективности и предлагают свои рекомендации. Часть из них имеет неспецифический характер: важность предоперационного консультирования пациента, отказ от курения за месяц до операции, ограничение приема прозрачной жидкости только за 2 часа до операции и твердой пищи только за 6 часов до операции, необходимость антимикробной профилактики, поддержание нормальной температуры тела – целесообразность этих мер не вызывает сомнения при проведении любого хирургического вмешательства.

В рамках данного обзора постараемся подробнее рассмотреть те аспекты ERAS, которые являются ключевыми задачами анестезиолога, работающего в команде, нацеленной на ускоренное послеоперационное восстановление после краниотомии.

## **1.6 Роль и задачи анестезиолога в ускоренном послеоперационном восстановлении после краниотомии.**

С позиции анестезиолога, ключевой задачей в рамках создания условий для раннего восстановления пациента после операции, является раннее пробуждение пациента после анестезии. При этом такое пробуждение должно быть достигнуто не в ущерб безопасности. Примерная схема вопросов и задач, которые необходимо решить анестезиологу для достижения этой цели представлены на Рисунке 2.

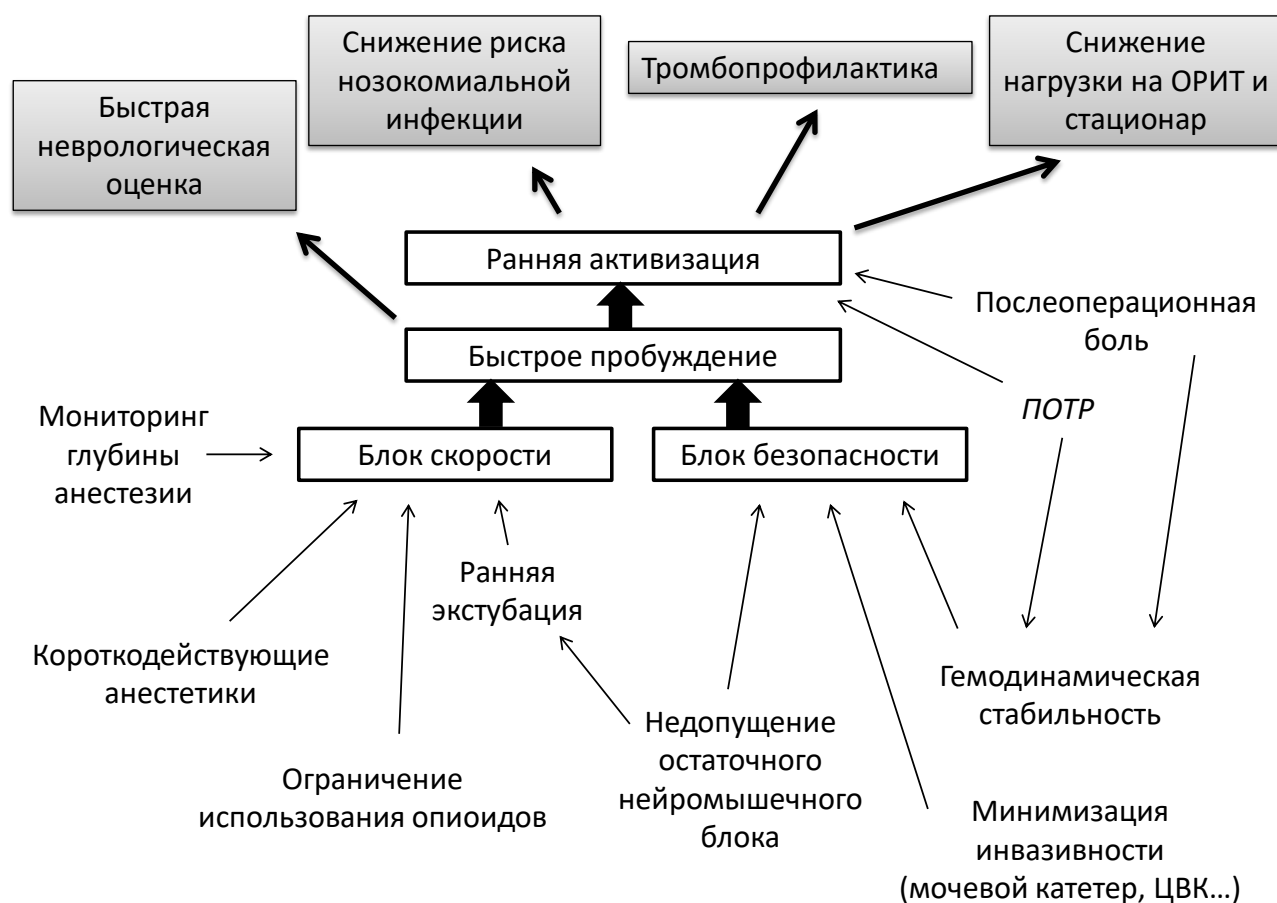


Рисунок 2. Схема взаимосвязи основных анестезиологических аспектов реализации ERAS идеологии в нейрохирургии.

Для быстрого и безопасного пробуждения пациента и достижения позитивных результатов, которые являются следствием ранней активизации пациента, а именно снижения риска нозокомиальной инфекции и тромбоза, снижение нагрузки на работу отделения интенсивной терапии и сестер стационара, необходимо эффективно решить следующие вопросы:

- Быстрое и предсказуемое окончание действия анестетиков, т.е. анестезиолог должен соответствующим образом разработать план использования анестетиков и мониторировать их эффект.
- Эффективная схема борьбы с болью, как интраоперационной, так и послеоперационной, в основе которой также должно лежать стремление к раннему пробуждению и ограничению побочных эффектов.

- Недопущение остаточного нейромышечного блока, влияющего как на скорость, так и на безопасность пробуждения.
- Профилактика и коррекция системной гипертензии, как за счет прямого гипотензивного воздействия в безопасных, в смысле риска ишемии мозга и миокарда границах, так и за счет ограничения факторов, провоцирующих артериальную гипертензию, т.е. послеоперационной боли и послеоперационной тошноты и рвоты (ПОТР).
- Отказ от необоснованных инвазивных манипуляций (катетеризации мочевого пузыря, постановки центрального венозного катетера, назогастрального зонда, артериальной линии и т.д. в отсутствие показаний), а также поддержание нормотермии.

Остановимся на каждом из этих аспектов.

### **1.6.1 Скорость пробуждения после окончания анестезии.**

*Выбор анестетика.* Несомненно, важнейшим условием быстрого пробуждения после операции является рациональный выбор анестетика. Этому вопросу посвящено внушительное количество исследований как в общей анестезии, так в нейроанестезиологии [39, 48, 50, 106, 229]. Не вызывает сомнений, что современные короткодействующие и управляемые анестетики (пропофол, севофлуран, десфлуран) обладают преимуществом по этому показателю перед более ранним поколением препаратов (тиопентал, фторотан и т.д.). Однако принцип предпочтения пропофола или ингаляционных средств не столь однозначен.

При прямом сопоставлении пропофола и севофлурана в рандомизированных контролируемых исследованиях клинически значимой разницы по скорости пробуждения между этими двумя подхода к анестезии у пациентов при краниотомии не выявилось. Время экстубации после окончания инфузии и ингаляции, соответственно, составляло в этих работах в среднем 10-

20 минут [68, 192, 203, 252]. Также не отмечалось преимуществ какого-либо подхода по частоте послеоперационных осложнений, за исключением послеоперационной тошноты и рвоты, эпизоды которой чаще наблюдаются при использовании ингаляционных анестетиков [66, 187, 220]. Некоторые авторы указывают на несколько большую частоту эпизодов интраоперационной гипотензии в группе севофлурана [68, 252].

В то же время для интракраниальной нейрохирургии важное значение имеет влияние анестетиков на внутричерепное давление и напряженность мозговой ткани. Известно, что ингаляционные анестетики (изофлуран, десфлуран, севофлуран) вызывают дилатацию церебральных сосудов, повышают ВЧД и мозговой кровоток и, следовательно, могут способствовать развитию повышенного напряжения мозговой ткани. Внутривенные анестетики (пропофол, тиопентал) напротив снижают мозговой кровоток и представляются, исходя из физиологических предпосылок, более предпочтительными с целью обеспечения адекватной релаксации [123]. В мета-анализе 2014 года, основанном на 1819 операциях, включенных в 14 рандомизированных исследований, отмечается, что анестезия пропофолом ассоциирована с меньшим уровнем ВЧД (в среднем на 5,2 мм.рт.ст. ниже) и более высоким ЦПД (в среднем на 16,3 мм.рт.ст. выше) по сравнению с ингаляционными анестетиками. При этом по оценкам степени релаксации мозговой ткани разница между группами пропофола и ингаляционных анестетиков (изофлурана, десфлурана и севофлурана) была незначительной [66]. В более позднем кокрейновском мета-анализе 2016 года, большинство включенных исследований в который повторяют предыдущую работу и суммируют опыт ведения 1833 пациентов, авторы разделили группу ингаляционных анестетиков по конкретным препаратам. В итоге анестезия пропофолом оказалась лучше изофлурана по степени релаксации мозговой ткани, но не отличалась по этому показателю от севофлурана [220]. Впрочем, авторы отмечают и невысокое качество данных в большинстве включенных в анализ исследований. Сходные выводы можно обнаружить и в ряде других работ, не вошедших в указанные мета-анализы.

Объективной интерпретации получаемых в них данных об отсутствии влияния выбора анестетика на релаксацию мозга препятствуют особенности дизайна, которые иногда предполагают профилактическое использование маннитола в обеих группах [44, 252]. Также интересно, что в исследованиях, дизайн которых предполагал сравнение напряженности мозга на фоне пропофола или ингаляционных анестетиков до и после гипервентиляции, оценки релаксации в первой группе до гипервентиляции были существенно лучше [217, 237].

Огромный интерес в последние годы вызывают и данные, полученные в экспериментальных исследованиях, свидетельствующие о том, что ингаляционные анестетики (в исследованиях фигурирует, в основном, изофлуран), способны стимулировать пролиферацию опухолевых клеток и ангиогенез в опухолях [131, 183]. Еще более настораживает, что в обсервационных ретроспективных исследованиях у онкологических пациентов трехлетняя выживаемость в группе ингаляционной анестезии (как с помощью изофлурана, так и севофлурана) была драматически ниже [274, 285]. Несомненно, эти данные требуют внимательного анализа и дальнейшего подтверждения или опровержения.

Следует отметить, что заметную конкуренцию севофлурану по скорости послеоперационного пробуждения в группе ингаляционных анестетиков составляет десфлуран – скорость пробуждения и экстубации после использования этого анестетика на 5-7 минут меньше [93]. Есть данные и о более быстром восстановлении когнитивных функций [50]. Однако клиническая значимость такого превосходства на сегодняшний день неочевидна, а основные фармакологические свойства данного препарата (гемодинамический профиль, частота осложнений и т.д.) не слишком отличаются от его более распространенного предшественника.

Как бы то ни было, отсутствие разницы по клиническим исходам, возможность коррекции более высокого ВЧД при использовании ингаляционной анестезии за счет гипервентиляции или гиперосмолярных растворов, традиционность применения и, что немаловажно, экономические соображения,

указывающие на более низкую стоимость ингаляционной анестезии, способствуют сохранению повсеместной популярности севофлурана, в том числе в нейрохирургии [68, 252]. Однако, на наш взгляд, указанные выше физиологические предпосылки вполне отчетливо свидетельствуют о клинических преимуществах использования внутривенной анестезии при краниотомии. Как минимум, сохраняет актуальность рекомендация по целесообразности перехода от ингаляционной анестезии к внутривенной при повышенном напряжении мозговой ткани, а также предпочтительному использованию пропофола, по крайней мере, у пациентов, у которых в дооперационном периоде рентгенологическая картина (в частности, смещение средней линии) позволяет прогнозировать высокий риск пролабирования мозга в трепанационное отверстие.

Существует, впрочем, один ингаляционный анестетик, скорость восстановления сознания после остановки подачи которого в среднем не превышает 5 минут и не зависит от длительности анестезии. Этот анестетик – препарат из группы инертных газов – ксенон [4, 70, 109, 110, 129]. Помимо ультрабыстрого пробуждения, к отличительным свойствам этого препарата можно отнести отсутствие эффекта подавления сердечной деятельности [108, 208, 230], а также, по некоторым сведениям, нейропротективное действие [127]. Такие параметры делают его весьма перспективным анестетиком для реализации ERAS протокола, однако клиническая значимость указанных свойств и экономическая целесообразность требует дальнейшего изучения.

*Мониторинг глубины анестезии.* Какой бы базовый анестетик мы не выбрали для проведения нейрохирургического вмешательства, одним из ключевых моментов управляемости анестезии будет являться вопрос рационального дозирования препаратов. В качестве ориентира может быть использована минимальная альвеолярная концентрация (МАК) для галогенсодержащих ингаляционных анестетиков или инфузия по целевой концентрации (ТСІ) для пропофола [124, 180]. Однако оба эти параметра

напрямую не связаны с оценкой состояния собственно головного мозга, на который нацелено действие анестетиков.

Вот почему в последние годы значительное распространение получили методики, помогающие анестезиологу оценить текущую электрическую активность коры головного мозга пациента. В основном это приборы, способные регистрировать ЭЭГ, проводить математическую обработку сигнала и выводить на экран спектральные составляющие ЭЭГ и индекс, характеризующий уровень угнетения сознания. На сегодня на рынке присутствует несколько таких устройств, но, пожалуй, наибольшее популярным стал BIS-мониторинг. Во множестве исследований продемонстрированы преимущества этого метода, как удобного инструмента управления течением анестезии [42, 58]. Мета-анализ, включивший 36 исследований и более 7,5 тысяч операций, проведенных в условия анестезии пропофолом или ингаляционными анестетиками, показал, что использование BIS-мониторинга снижает риск непреднамеренного интраоперационного пробуждения, а также приводит к более быстрому пробуждению после окончания вмешательства и экстубации [223]. С другой стороны, эта же методика позволяет избежать чрезмерного угнетения сознания, перехода ЭЭГ в режим burst suppression, что, в свою очередь, ведет к снижению риска послеоперационной когнитивной дисфункции, особенно у пожилых пациентов, входящих в группу риска такого осложнения [63, 222, 225].

Безусловно, остаются сомнения в надежности использования этого инструмента у пациентов нейрохирургического профиля с потенциально измененной фоновой электрической активностью мозга, однако, исследования, проведенные в нашем центре, показали высокую надежность его показателей на фоне рутинного применения. Пожалуй, единственной клинической ситуацией, в которой показатели прибора явно не соответствовали текущему уровню анестезии, стали пациенты с односторонним опухолевым поражением ЗЧЯ. Очевидно, хирургические манипуляции в области ствола мозга способны драматически изменить картину активности мозга и привести к искажению данных, получаемых датчиком BIS [28].



### 1.6.2 Схема анальгетической терапии.

Проблему схемы анальгезии в рамках идеологии ERAS в нейрохирургии можно разделить на две составляющие:

- Интраоперационная анальгезия.
- Борьба с послеоперационной болью.

В интраоперационном периоде ключевой задачей анестезиолога с позиции ускоренного послеоперационного восстановления является ограничение широкого применения внутривенных опиоидов. Хорошо известны побочные эффекты системного использования препаратов этой группы: подавление дыхательной активности, замедление пробуждения, подавление перистальтики кишечника, тошнота и рвота, гипотензия, риск гипералгезии в послеоперационном периоде (последнее, однако, описано в большей степени для ремифентанила) [200, 205, 286]. Несмотря на это, не всегда возможен и целесообразен полный отказ от использования опиоидов, поэтому чрезвычайно актуальным остается поиск вспомогательных инструментов подавления боли, способных снизить требуемые дозировки этих препаратов.

Среди основных направлений таких поисков можно выделить:

- Регионарные методики.
- Адьювантные системные препараты, среди которых особый интерес вызывают центральные  $\alpha_2$ -адреномиметики (клонидин и дексмедетомидин), блокаторы NMDA-рецепторов (кетамин), внутривенный лидокаин и другие.

Регионарные методы анестезии особенно подробно описаны для спинальных нейрохирургических вмешательств, что закономерно, учитывая возможность использования традиционных для ортопедических вмешательств

аксиальных методов обезболивания. Этот подход (прежде всего, эпидуральная анестезия) может быть использован в двух вариантах: эпидуральный катетер устанавливают в начале операции, что решает проблему не только интраоперационного, но и послеоперационного обезболивания, или же эпидуральный катетер устанавливают в операционную рану в конце операции и используют его только для послеоперационного обезболивания. Оба подхода высокоэффективны, хотя второй на практике более популярен [31, 91]. Ограничением использования эпидуральной анестезии является планирование вскрытия твердой мозговой оболочки, что создает риск тотального спинального блока.

Регионарное обезболивание при краниотомии не столь широко известна широкому кругу анестезиологов. Однако эффективность ее применения подтверждается в целом ряде работ [105, 115, 212]. Суть методики сводится к введению местных анестетиков длительного действия (ропивакаин, левобупивакаин и т.д.) в точках выхода чувствительных нервов скальпа на поверхность черепа. Основные преимущества методики включают: снижение фармакологической нагрузки, обеспечение гемодинамической стабильности и пролонгирование обезболивания на ранний послеоперационный период [8].

Интересно, что как показали результаты мета-анализа 2013 года, анальгетический эффект применения методики достоверно выявляется не только спустя 1, 4 и 8 часов после операции, но даже спустя 24 часа, когда эффект непосредственный фармакологический эффект местных анестетиков уже закончился [115]. Простота выполнения и доступность современных высокоэффективных, относительно безопасных и длительно действующих препаратов (бупивакаин, ропивакаин, левобупивакаин) обеспечивают чрезвычайную привлекательность этого подхода, поскольку местные анестетики не оказывают влияния ни на уровень бодрствования, ни на самостоятельный дыхательный паттерн пациента.

Небольшие дозы кетамина – препарата, который некоторое время назад казалось неизбежно должен уйти из рутинной практики анестезиологов, однако

переживает очередной рост внимания к возможности его использования в адьювантном режиме – не получили широкого распространения в нейрохирургии, поскольку он обладает способностью к повышению ВЧД и способен осложнить проведения хирургических манипуляций в полости черепа [165, 166]. Внутривенное использование лидокаина представляется некоторым специалистам перспективным методом снижения интраоперационного потребления опиоидов, однако убедительных данных, указывающих на это по-прежнему не слишком много, вот почему этот подход до сих пор не получил значительного распространения в нейрохирургической практике [86].

Напротив, повышенное внимание в нейроанестезиологии приковано к современному препарату из группы центральных  $\alpha_2$ -адреномиметиков – дексмедетомидину. Этот препарат обладает уникальным действием, обеспечивающим седативный эффект без подавления дыхания при котором пациент предоставленный сам себе остается сонливым, но легко разбудимым при вербальном или тактильном контакте [268]. Одновременно подавляется активность симпатической нервной системы, что приводит к стабилизации гемодинамики, а также уменьшению вегетативной реакции организма на хирургическое воздействие.

Рационально выбранная схема интраоперационной анальгезии закономерно влияет и на выраженность послеоперационного болевого синдрома. Длительное время в литературе превалировало мнение, что в отличие от больных, перенесших абдоминальное или торакальное вмешательство, после которых неизбежны движения в области раны, провоцирующие увеличение интенсивности боли, у пациентов после краниотомии послеоперационная боль не столь выражена. Мнение это оказалось ошибочным, и в более поздних исследованиях было показано, что количество больных, испытывающих выраженную и даже нестерпимую боль в раннем послеоперационном периоде после краниотомии может быть очень значительным [125, 256]. Некупированная острая послеоперационная боль вызывает многочисленные неблагоприятные последствия, среди которых тахипноэ и респираторный алкалоз, приводящий к

гипокапнии и снижению объемного мозгового кровотока, стрессовая гипергликемия и риск декомпенсации сахарного диабета, олигурия и задержка в организме большого жидкости (с риском развития отека мозга), подавление иммунитета, увеличение риска инфекционных осложнений, нарушения в психо-эмоциональной сфере. Всё это препятствует ускоренному послеоперационному восстановлению пациента, а главное, с позиции нейроанестезиологии, выраженная гемодинамическая реакция напрямую связана с повышением риска вторичных осложнений, прежде всего, острой внутричерепной гематомы.

Среди опций, направленных на решение проблемы послеоперационной боли выделяются:

- регионарная анестезия, преимущества которой рассмотрены выше,
- использование нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) и парацетамола,
- использование наркотических анальгетиков в форме управляемой пациентом анальгезии или трансдермальных терапевтических систем.

НПВС по-прежнему остаются базовыми элементами в профилактике и лечении послеоперационной боли [21, 22, 72], в том числе и после краниотомии [205]. К сожалению, их анальгетический эффект связан с важнейшим с позиции нейрохирургии побочным действием в виде подавления функциональной активности тромбоцитов, что создает риск формирования послеоперационной внутричерепной гематомы и провоцирует дискуссию о безопасности их использования в данных клинических условиях [15, 97, 266].

Интересной и перспективной формой использования опиоидных анестетиков в послеоперационном периоде являются трансдермальные терапевтические системы (ТТС), иными словами, пластыри с фентанилом, обеспечивающие медленное постоянное высвобождение препарата в течение 72 часов [69, 128]. По данным литературы, а также исследований, проведенных в

нашей клинике, этот подход характеризуется высокой эффективностью и в меньшей степени провоцирует развитие характерных для опиоидов побочных эффектов [12].

В литературе можно найти указания на эффективное использование для борьбы с послеоперационной болью нетрадиционных подходов с использованием препаратов с противосудорожным и антидепрессантным действием (габапентин, прегабалин и т.д.). Однако в большей части их использование связано с терапией хронической боли и выходит за рамки данного обзора.

### **1.6.3 Экстубация трахеи и проблема остаточного нейромышечного блока.**

Быстрое пробуждение неизбежно ставит вопрос о безопасной ранней экстубации нейрохирургического пациента, для осуществления которой необходимо три основных условия:

- достаточная степень восстановления сознания, обеспечиваемая эффективно реализованной схемой анестезии и аналгезии,
- наличие защитных рефлексов с верхних дыхательных путей,
- отсутствие остаточного нейромышечного блока, как результата применения миорелаксантов.

Остаточный нейромышечный блок, как проявление действия миорелаксантов, способен не только замедлить экстубацию пациента, но и спровоцировать развитие послеоперационных дыхательных осложнений, вплоть до пневмонии [157]. Наиболее распространенной методикой контроля состояния нейромышечной проводимости, позволяющей надежно исключить остаточный блок, как причину замедленного пробуждения пациента, считается TOF-мониторинг (train-of-four, т.е. оценка мышечного ответа на последовательно нанесенные на кожу в проекции локтевого нерва четыре электрических

стимула). Использование этой методики в ряде исследований в общей когорте хирургических пациентов привело к весьма неожиданным, исходя из описанной в инструкции фармакокинетики миорелаксантов, результатам: во временном интервале от 90 до 120 минут после окончания операции значения TOF менее 0,7 (риск неудачной экстубации высокий и проводить ее не рекомендуется) имели 15% больных. В интервале времени более 120 минут количество таких больных может составлять до 10% [80]. В исследовании, где были использованы два миорелаксанта средней продолжительности действия (пипекуроний и рокуроний), проведенном в НИИ скорой помощи им. Склифосовского, частота глубокого остаточного нейромышечного блока после применения пипекурония составила 59,4%, а рокурония 21,2%. Время же спонтанного восстановления до уровня TOF более 0,9 у пациентов, находившихся в отделении интенсивной терапии, в группе пипекурония составило 355 минут, а в группе рокурония 315 минут, что выходит далеко за рамки 30-40 минут предполагаемого действия препаратов [23]. При выявлении остаточного нейромышечного блока устранить его с высокой надежностью позволяет применение антагонистов миорелаксантов - неостигмина, а в последние годы сугаммадекса [33, 241]. Последний подход, по видимому, обладает более высокой эффективностью и отсутствием характерных для комбинации атропина с неостигмином побочных эффектов (гиперсаливации, возбуждения и т.д.) [54, 139].

Между тем использование миорелаксантов в нейрохирургии имеет ряд особенностей. Это связано с широким использованием нейрофизиологического мониторинга по ходу многих вмешательств, информативное проведение которого возможно только при сохранной нейромышечной передаче. С другой стороны, отказ от миорелаксантов опасен внезапной двигательной реакцией больного на основном этапе операции, что может привести к повреждению жизненно важных структур мозга. Поиск баланса в этой области является весьма актуальной проблемой, особенно, учитывая, что клиническая фармакология современных миорелаксантов, даже препаратов средней продолжительности

действия, в частности, рокурония, достаточно сложна, зависит от многих, не всегда предсказуемых, факторов.

#### **1.6.4 Послеоперационная артериальная гипертензия и ее коррекция.**

Как отмечалось выше, послеоперационная артериальная гипертензия чрезвычайно опасна для пациентов после краниотомии, поскольку является важнейшим фактором риска образования острой послеоперационной гематомы [43]. Эффективная блокада гемодинамических реакций с помощью анестетиков на этапе окончания операции почти неизбежно связана с задержкой пробуждения и восстановления дыхания, а также защитных рефлексов гортани [48, 106, 170].

Поэтому разумным представляется поиск препаратов, способных стабилизировать гемодинамику на этапе пробуждения и экстубации в раннем послеоперационном периоде, которые бы одновременно не замедляли восстановление пациента. С этой целью было предложено, в частности, использовать  $\alpha$ - и  $\beta$ -адреноблокаторы [51, 202], антагонисты кальция [101, 162], а также внутривенное введение лидокаина. Последней опции посвящено несколько исследований, однако, учитывая проконвульсантную активность местных анестетиков, использование их в нейрохирургии может быть небезопасным [193, 196]. Иным интересным и перспективным направлением является использование упомянутого выше дексмететомидина - центрального  $\alpha_2$ -адреноагониста. В ряде публикаций показано, что внутривенная инфузия этого препарата в течение 5 минут до окончания операции в дозе 0,5 мкг/кг/ч обеспечивает достоверно более стабильную системную гемодинамику в офтальмохирургии [116] и интракраниальной нейрохирургии [265]. В рассматриваемом режиме дексмететомидин, хотя и вызывает определенную степень седации, но это специфическая седация, при которой пациент предоставленный себе остается сонливым, но легко разбудимым при вербальном или тактильном контакте. Это свойство, помимо прочего, делает

дексмететомидин едва ли не оптимальным препаратом для седации в отделениях нейроинтенсивной терапии [137]. Не оказывая, в отличие от опиоидов, существенного влияния на порог болевой чувствительности, дексмететомидин, всё же, изменяет восприятие боли пациентом, подавляя субъективную эмоциональную окраску болевого ощущения [36, 87].

### **1.6.5 Послеоперационная тошнота и рвота.**

Послеоперационная тошнота и рвота (ПОТР) – это одно из самых частых осложнений общей анестезии. По данным литературы, частота рвоты после хирургической операции может достигать 30%, а тошноты – 50% [104]. У нейрохирургических больных этот показатель еще выше и варьирует в первые 24 часа после операции в диапазоне 43-70% [263]. Среди наиболее существенных факторов риска ПОТР у нейрохирургических пациентов выделяются вмешательства, связанные с патологией задней черепной ямки, что может быть обусловлено прямым раздражением структур ствола мозга, вовлеченных в регуляцию рвотного рефлекса [207].

Этот тип осложнений, как и послеоперационная боль, не только носит субъективно неприятный характер, но и является существенным фактором, способствующим повышению системного и внутричерепного давления в послеоперационном периоде. Это делает ПОТР одним из факторов риска образования острой послеоперационной интракраниальной гематомы, способной привести к тяжелой инвалидизации пациента и даже летальному исходу [43, 181].

Такие препараты, как пропофол и дексаметазон, рутинно используемые по ходу анестезии в нейроонкологии, обладают определенным противорвотным эффектом, но нередко и их эффект может быть недостаточным [206]. В последние годы в клиническую практику прочно вошло применение блокаторов 5-НТ серотониновых рецепторов (например, ондансетрона) [65, 160]. Позитивные результаты многочисленных клинических исследований сделали



эти препараты своеобразным «золотым стандартом» в профилактике и лечении ПОТР. В частности, в двойном слепом плацебо контролируемом исследовании, проведенном в нашей клинике у детей с нейрохирургической патологией, применение ондансетрона в конце операции снижало частоту ПОТР в 4 раза по сравнению с группой контроля [32]. Однако есть данные что у ряда пациентов даже такой подход не полностью решает указанную проблему. Возможными дополнительными опциями могут являться альтернативные методы, в частности стимуляция срединного нерва на запястье пациента [174], а также препараты из группы антагонистов рецепторов нейрокина (NK-1), которые традиционно используются, в основном, в практики химиотерапевтов [103, 120].

### **Заключение.**

Суммируя вышеизложенное, необходимо еще раз подчеркнуть, что стремление к раннему восстановлению пациентов в нейрохирургии, в том числе, после краниотомии, представляется обоснованным и целесообразным. Достаточно большой объем литературы посвящен различным компонентам ERAS, важное значение среди которых имеют анестезиологические аспекты, которые могут быть частью протокола ведения пациентов в нейрохирургии. Однако целый ряд вопросов пока остаются нерешенными.

В рамках данной работы мы поставили перед собой задачу выяснить, какие анестезиологические подходы в плановой нейрохирургии способны помочь в реализации концепции ускоренного восстановления в условиях нашей специализированной клиники с учетом современных потребностей системы здравоохранения, а также систематизировать актуальные доказательные данные в рамках создания синтетического алгоритма.

## **Глава 2. 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. В сумме в эти проспективные исследования было включено 656 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. В случаях интервенционных исследований пациенты давали информированное согласие на участие.

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.

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

Быстрое и полноценное восстановление сознания является актуальной задачей при проведении любого нейрохирургического вмешательства, поскольку позволяет быстро оценить неврологический статус после завершения операции. Однако благоприятный исход некоторых типов операций особенно зависит от скорости и качества пробуждения. Наиболее ярким примером такого рода вмешательств является «краниотомия в сознании».

Этот тип операции направлен на проведение интраоперационного картирования функционально-важных, прежде всего, речевых зон головного мозга. Процедура подразумевает создание условий для поддержания речевого контакта с пациентом после выполнения хирургического доступа и по ходу удаления патологического образования. Исходя из этой цели, одной из важнейших задач анестезиолога является выбор схемы анальгезии и седации пациента на этапе выполнения доступа так, чтобы в нужный момент быстро восстановить речевой контакт с пациентом, достаточный для выполнения тестов, предлагаемых нейропсихологом (счёт, перечисление дней недели и месяцев, называние предметов, формирование глаголов по картинке, поддержание беседы). Еще одной особенностью краниотомии в сознании, делающей ее оптимальной моделью для оценки влияния выбора анестетика на качество и скорость пробуждения в нейрохирургии, является необходимость пробуждения пациента после трепанации, но до основного этапа вмешательства, что позволяет нивелировать влияние собственно специфического хирургического компонента (анатомическое повреждение и послеоперационный отек мозговой ткани, послеоперационная напряженная пневмоцефалия) на скорость и качество

пробуждения, при этом не исключая влияние исходного состояния пациента. Именно поэтому для решения вопроса об оптимальном выборе анестетика, обеспечивающего быстрое восстановление сознания, мы во многом опираемся на опыт, накопленный при проведении данного типа операций.

Следует отметить, что к проведению анестезии при краниотомии в сознании существуют два принципиально разных подхода:

- Мониторируемая седация (Monitored anesthesia care), подразумевающая управление седацией без протекции дыхательных путей, при котором чаще всего используются дексмететомидин или низкие дозы пропофола.
- Сон-пробуждение-сон (Asleep-awake-asleep), предполагающая более глубокую анестезию с использованием ИВЛ через ларингеальную маску или интубационную трубку на этапах до и после картирования.

Именно последний из этих подходов в наибольшей степени подходит для оценки скорости и качества пробуждения после использования конкретных анестетиков, а результаты, полученные при сопоставлении анестетиков в рамках этого протокола, могут, в определенном приближении, быть перенесены на модель традиционной краниотомии, выполняемой в условиях общей анестезии.

Говоря в целом об опыте по внедрению краниотомии в сознании в нейрохирургическую практику, накопленном в нашем центре, нужно отметить, что в период с 1996 по 2018 годы было выполнено 318 операций. В 76 случаях седация на этапе перед картированием мозга осуществлялась инфузией пропофола со скоростью 2-4 мг/кг/ч без протекции дыхательных путей, в 154 случаях – инфузией пропофола со скоростью 4-5 мг/кг/ч с ИВЛ через ларингеальную маску, в 48 случаях проводилась ингаляционная ксеноновая анестезия с ИВЛ через ларингеальную маску и в 40 случаях – седация на основе инфузии дексмететомидина без протекции дыхательных путей со скоростью 0,7-1,4 мкг/кг/ч.

В контексте изучения ускоренного послеоперационного восстановления после общей анестезии при краниотомии наиболее интересно сопоставить результаты анестезии пропофолом и ксеноном. Для этого нами были

сформированы однородные по демографическим и клиническим показателям группы, включавшие по 40 пациентов, прооперированных последовательно в период с 2012 по 2016 годы.

В исследование включались пациенты, которым в плановом порядке предполагалось удаление опухоли головного мозга с интраоперационным картированием речевых зон головного мозга, необходимость в котором обычно возникает при наличии объемного образования лобной или височной области речедоминантного полушария. Особенностью отбора пациентов в рамках данного исследования являлось стремление к максимально узкой трактовке противопоказаний к краниотомии в сознании. Мы старались не отказываться от попытки интраоперационного картирования, несмотря на наличие тех или иных сопутствующих заболеваний, тяжести существующего судорожного синдрома или афатических нарушений перед операцией, стремясь сохранить речевые возможности пациента после операции на уровне не ниже дооперационного. Итоговые демографические характеристики полученных групп представлены в Таблице 2.

Таблица 2. Демографические показатели пациентов

Параметр	Ксенон	Пропофол
Количество пациентов	40	40
Возраст (годы)	40±15	43±12
Вес (кг)	75±18	77±16
Пол (мужчины/женщины)	18/22	22/18
Физикальный статус по ASA:		
I-II	34 пациента (85%)	35 пациентов (88%)
III	6 пациентов (15%)	5 пациентов (12%)
Гистологический диагноз		

Глиома высокой степени злокачественности	18 пациентов (45%)	22 пациента (55%)
Глиома низкой степени злокачественности	20 пациентов (50%)	17 пациентов (43%)
Фокальная кортикальная дисплазия	1 пациент	1 пациент
Артерио-венозная мальформация	1 пациент	
Эпилептические приступы до операции	28 пациентов (70%)	30 пациентов (75%)
Предоперационные нарушения речи	14 пациентов (35%)	15 пациентов (38%)

Подготовка к операции начиналась с тщательного обсуждения с пациентом задач и преимуществ методики краниотомии в сознании для повышения безопасности удаления опухоли, прилежащей к речевым зонам коры и соответствующим проводящим путям головного мозга. Беседу проводили как нейрохирург, так и нейропсихолог и анестезиолог. В задачи нейропсихолога входила оценка предоперационного состояния речевой функции, а также выполнение нейропсихологических тестов, которые предполагалось использовать по ходу операции (последовательные ряды (перечисление цифр, дней недели, месяцев), называние предметов, изображенных на картинках, формирование глаголов по картинкам, изображающим действия объектов). Анестезиолог оценивал общесоматический статус пациента, наличие и степень выраженности эписиндрома, но главное проводил с пациентом своеобразную тренировку предстоящего вмешательства, разъясняя последовательность манипуляций в операционной, возможные ощущения при засыпании, пробуждении, риск появления болевых ощущений по ходу картирования и удаления опухоли. Акцентировалось внимание на психологической подготовке пациента к «важной совместной работе» в ходе картирования мозга, а также на

возможностях коррекции неприятных ощущений, потенциально возникающих по ходу операции, за счет местного или системного обезболивания, предоставления возможности попить воды и, хоть и в ограниченном режиме, подвигаться на операционном столе.

В день операции седативная премедикация не назначалась, фоновая противоэпилептическая терапия, при её наличии, сохранялась. Схема анестезии в обеих рассматриваемых группах была сходной (Рис. 3 и 4).

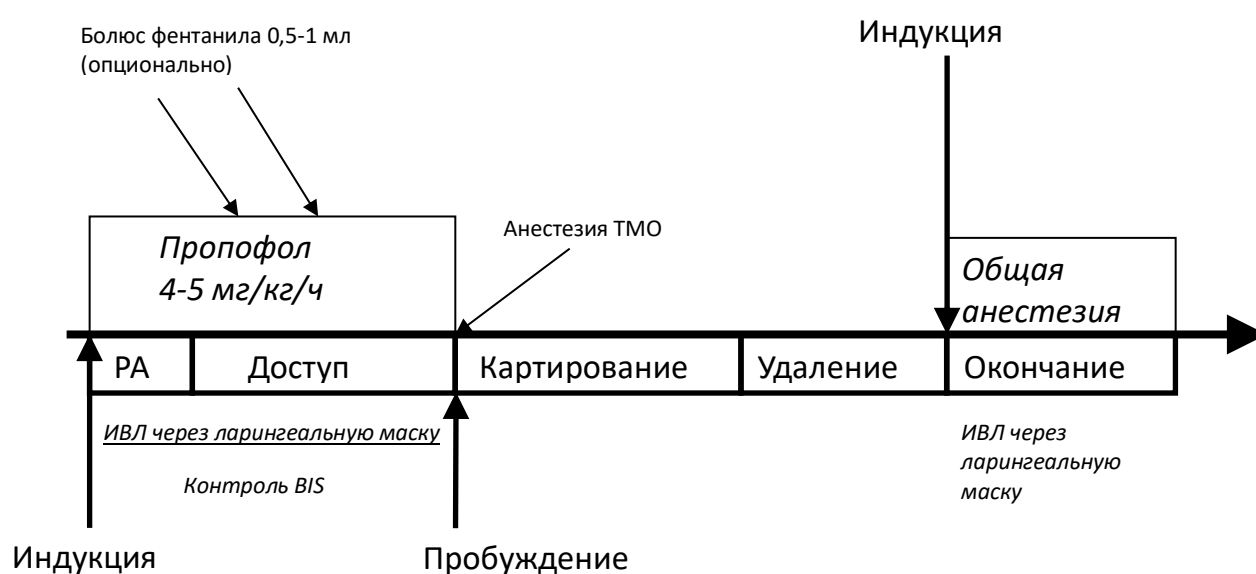


Рисунок 3. Схема анестезии пропофолом при проведении краниотомии в сознании (РА-регионарная анестезия, ТМО-твердая мозговая оболочка, ИВЛ-искусственная вентиляция легких, BIS-биспектральный индекс).

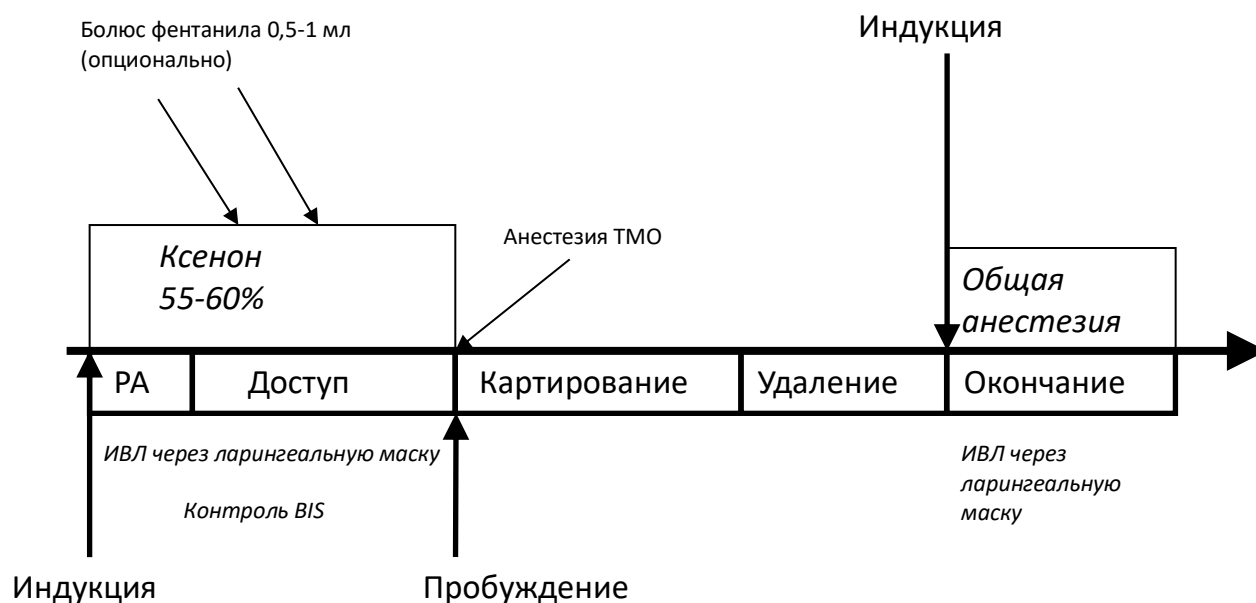


Рисунок 4. Схема анестезии ксеноном при проведении краниотомии в сознании (РА-регионарная анестезия, ТМО-твердая мозговая оболочка, ИВЛ-искусственная вентиляция легких, BIS-биспектральный индекс).

В обеих группах после поступления в операционную проводилась установка периферического венозного катетера, начинался стандартный мониторинг в объеме пульсоксиметрии, ЭКГ, неинвазивного АД. Индукция анестезии выполнялась болюсным введением пропофола под контролем мониторинга глубины анестезии (BIS-мониторинг). После введения 0,1 мг фентанила выполнялась установка ларингеальной маски и начиналась ИВЛ. Параметры ИВЛ устанавливались в соответствии с уровнем EtCO<sub>2</sub> для поддержания нормокапнии. Для точного контроля гемодинамических реакций больным устанавливался артериальный катетер в лучевую артерию.

В группе пропофоловой анестезии в дальнейшем уровень анестезии поддерживалась с помощью инфузии пропофола под контролем показателей биспектрального индекса (целевые значения 40-60).

В группе ксеноновой анестезии для анестезии использовалась наркозная станция Taema Felix Dual (ALMS, Франция) (Рис.5), специализированная для проведения анестезии ксеноном по закрытому контуру.





Рисунок 5. Аппарат Felix Taema Dual, специализированный для проведения ксеноновой анестезии.

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 (надблокового, надглазничного, скуло-височного, ушно-височного и малого затылочного) и инфильтрация места разреза ропивакаином (Рис.8). После выполнения анестезии голова пациента, в большинстве случаев, мягко фиксировалась пластырем к подголовнику операционного стола. Кроме того, устанавливались заземляющий и референтный электроды, необходимые для записи электрокортикографии (ЭКоГ).

После окончания этих манипуляций в группе ксеноновой анестезии наркозный аппарат переводился в режим вентиляции по закрытому контуру с целевым  $\text{FiO}_2$  – 30% и концентрацией ксенона 55-65%. После стабилизации BIS на уровне ниже 40, инфузия пропофола прекращалась, а оперативное вмешательство начиналось. От начала операции и до пробуждения анестезия поддерживалась ингаляцией ксенона, регулируемой для поддержания BIS на уровне 35-50.

В обеих группах при появлении гемодинамических признаков болезненности допускалось введение болюсов фентанила (0,5-1 мкг/кг) что, впрочем, расценивалось как вынужденная нежелательная мера, способная потенциально снизить достоверность картирования. Эффективность вентиляции оценивалась по показателям  $\text{SaO}_2$ ,  $\text{EtCO}_2$ , а также по показателям газового состава крови. После удаления кости хирургом выполнялась анестезия твердой мозговой оболочки посредством введения анестетика между листками оболочки.

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. Удаление опухоли проводилось в условиях сохранения сознания для неврологического контроля и картирования подкорковых структур.

Электростимуляция проводилась с помощью биполярного электрода. При появлении признаков нарастания фоновой эпилептической активности в ответ на стимуляцию поверхность мозга орошали холодным физиологическим раствором.

После выполнения основного этапа операции пациент вновь погружался в сон с помощью внутривенной инфузии пропофола. В зависимости от предпочтений анестезиолога и нейрохирурга окончание операции проводилось либо в условиях ксеноновой анестезии по аналогичному протоколу, либо при использовании тотальной внутривенной анестезией на основе пропофола, в условиях повторно установленной ларингеальной маски и ИВЛ. По окончании

операции, пациент поступал в палату пробуждения, откуда, после удаления ларингеальной маски и возвращения к исходному уровню сознания, переводился в отделение.

В ходе исследования предоперационно фиксировались возраст, пол, вес, соматический статус пациента (по классификации ASA), существующий предоперационный неврологический дефицит, наличие речевых нарушений и сопутствующих заболеваний. Размер и расположение опухоли, наличие масс-эффекта оценивались с помощью МРТ, а для оценки близости опухоли к функционально важным зонам коры головного мозга выполнялась функциональная МРТ.

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. Также оценивалось наличие таких осложнений, как чрезмерная седация, возбуждение при пробуждении, неинформативное картирование, эпилептический приступ на этапе картирования, гемодинамические нарушения (эпизоды гипертензии, гипотензии, тахикардии, брадикардии), нарушения дыхания, утечка дыхательной смеси из контура аппарата из-за смещения ларингеальной маски, кашель, повышенное напряжение мозговой ткани, боль, тошнота, рвота, массивное кровотечение, признаки токсичности местных анестетиков.

В послеоперационном периоде мы оценивали возможное наличие нового неврологического дефицита, воспоминаний о перенесенном вмешательстве, а также просили пациентов субъективно оценить время, проведенное в сознании в операционной (спустя сутки после вмешательства).

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

Послеоперационное обезболивание играет одну из ключевых ролей в обеспечении качественного раннего послеоперационного восстановления во всех без исключения областях хирургии. Работа по оптимизации этого компонента анестезиологического сопровождения проводится в нашей клинике на протяжении многих лет [8, 12-14, 30, 31]. В рамках данного проекта 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.

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

Вопросам безопасности послеоперационного обезболивания в интракраниальной нейрохирургии традиционно придается особое значение, поскольку побочные эффекты ряда анальгетических препаратов могут оказывать нежелательное влияние на течение послеоперационного периода. В частности, опиоидные анальгетики способны провоцировать угнетение сознания и препятствовать надежной оценке неврологического статуса, а нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), за счет блокады активности тромбоцитов, могут спровоцировать гипокоагуляцию, а значит повысить риск развития острой послеоперационной внутримозговой гематомы, которая в свою

очередь способна привести к катастрофическому ухудшению общих результатов лечения.

Именно для оценки фактического влияния на системный гемостаз применяемой в нашем центре практики использования НПВС было проведено данное исследование. В основе подхода к применению НПВС для терапии острой послеоперационной боли в нашей клинике лежит препарат лорноксикам (Ксефокам™, Takeda, Австрия). Выбор этого препарата связан с несколькими причинами. Во-первых, он считается одним из самых эффективных анальгетиков в своей группе, но при этом характеризуется относительно низкой частотой развития характерных для НПВС побочных эффектов за счет благоприятной фармакокинетики (высокая скорость полувыведения). Во-вторых, данный препарат может быть назначен как в парентеральной, так и в таблетированной форме, что позволяет не терять в эффективности обезболивания при уходе в послеоперационном периоде от внутривенного введения лекарств.

Для контроля состояния гемостаза на фоне применения лорноксикама была набрана небольшая группа из 20 пациентов, которым проводилось плановое удаление опухолей головного мозга различной локализации, как супратенториальной и инфратенториальной. Критериями исключения были детский возраст (менее 18 лет), признаки нарушений системы гемостаза, выявленные в ходе обследования на дооперационном этапе, а также интраоперационная массивная кровопотеря.

Полученная при применении этих критериев группа состояла из 10 женщин и 10 мужчин. Возраст варьировал от 18 до 73 лет (в среднем 49 лет). Соматический статус соответствовал I-II классу по ASA, каких-либо указаний на нарушения гемостаза у пациентов в дооперационном периоде не отмечалось. Ни одно из перенесенных вмешательств не осложнилось кровопотерей более 500 мл.

Оперативные вмешательства выполнялись в условиях тотальной внутривенной анестезии на основе пропофола и фентанила. Анальгетический компонент анестезии дополнялся регионарной анестезией скальпа и местной анестезией линии разреза. 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. Таким образом, в первые сутки, когда происходила операция, пациенты получали 32 мг, а в каждые последующие по 24 мг лорноксикама. Препаратом для резервного обезболивания для всех пациентов данной группы был выбран трамадол в разовой дозировке 100 мг (Трамал™, Grunenthal, Германия).

Для оценки функционального состояния системы гемостаза мы использовали две методики: тромбозластографию (тромбозластограф TEG-5000, Haemoscope Corporation, США) и оценку агрегационной способности тромбоцитов (анализатор PFA-200 (Siemens, Германия) (Рис.6) .

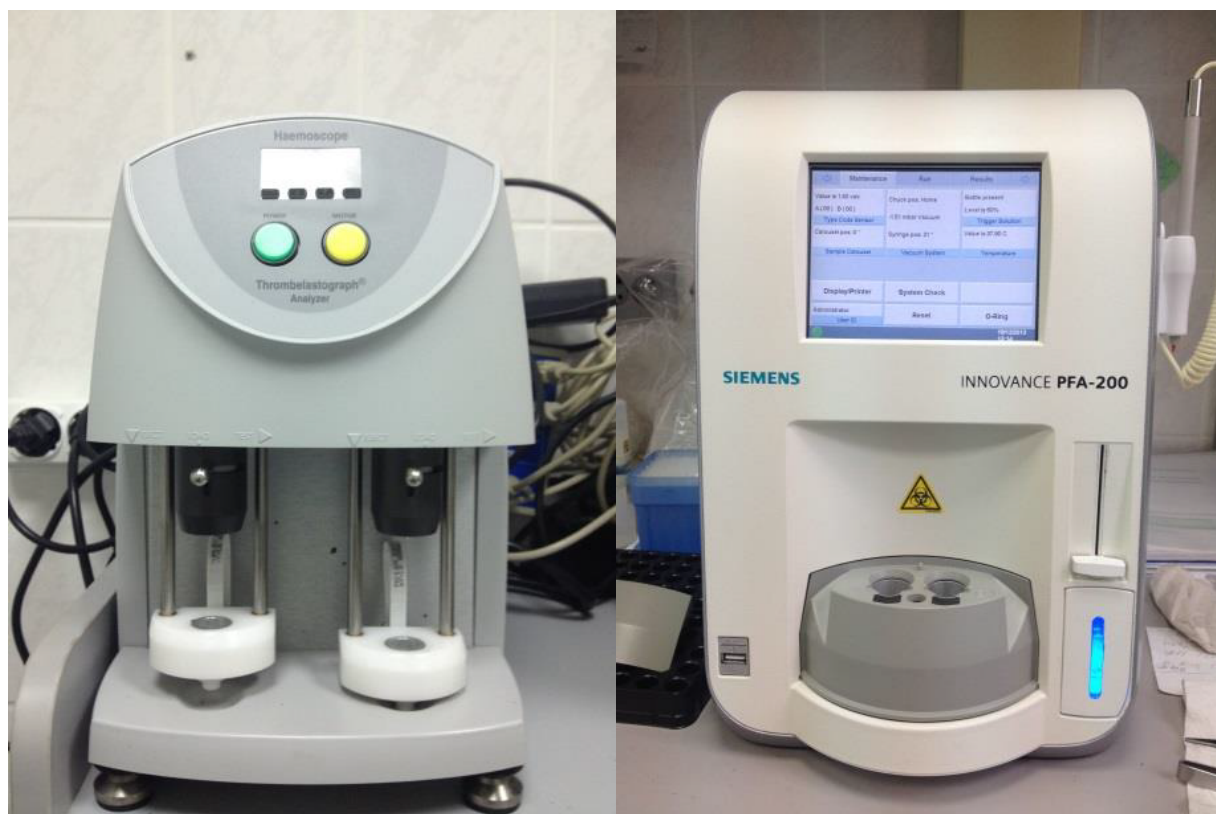


Рисунок 6. Тромбозластограф TEG 5000 (слева) и анализатор активности тромбоцитов PFA-200 (справа).

Первую пробу крови забирали на этапе установки периферической вены, до начала индукции анестезии, т. е. проводили анализ состояния системы

гемостаза до начала применения лорноксикама. Вторая проба крови соответствовала 1-м послеоперационным суткам, когда действие лорноксикама приближалось к своему максимуму. Третья точка исследования приходилась на 3-и сутки послеоперационного периода, что соответствовало завершению введения лорноксикама по схеме, когда теоретически стоит ожидать максимального эффекта исследуемого препарата, в том числе и на гемостаз пациента. Завершающая – четвертая точка исследования соответствовала 5-му послеоперационному дню, т.е. вторым суткам после окончания использования лорноксикама. В этой точке мы оценивали состояние гемостаза пациента, когда все возможные эффекты влияния используемого нами лорноксикама были исключены.

Принцип оценки функционального состояния гемостаза по методике тромбозластографии (ТЭГ) основан на вязко-эластических свойствах крови и их изменении при формировании сгустка. Проба крови помещается в одноразовую цилиндрическую кювету, которая фиксируется на подвижной платформе. Платформа совершает возвратно-вращательные движения на угол  $4^{\circ}45'$  при заданной скорости. В кювету погружается штифт, который плотно прилежит к булавке прибора. Штифт и булавка подвешены на торсионе, сила скручивания которого регистрируется анализатором. Пока штифт и кювета не связаны между собой нитями фибрина и вращение торсиона отсутствует, мы наблюдаем начальную прямую линию на графике, который представлен на Рисунке 7. Образующиеся нити фибрина связывают штифт и кювету, что вовлекает в движение торсион, и на графике происходит раздвоение начальной прямой. Число нитей фибрина увеличивается, прочность их возрастает, амплитуда возвратно-вращательного движения торсиона растет — на графике мы видим увеличивающийся угол расхождения двух кривых. Затем совместное вращение кюветы и штифта происходит до завершения исследования пробы. В этот период анализатор отслеживает возможный фибринолиз, который на графике выглядит как симметричное сближение двух расходящихся кривых, возможно, до полного совпадения, и переход в одну совместную прямую.

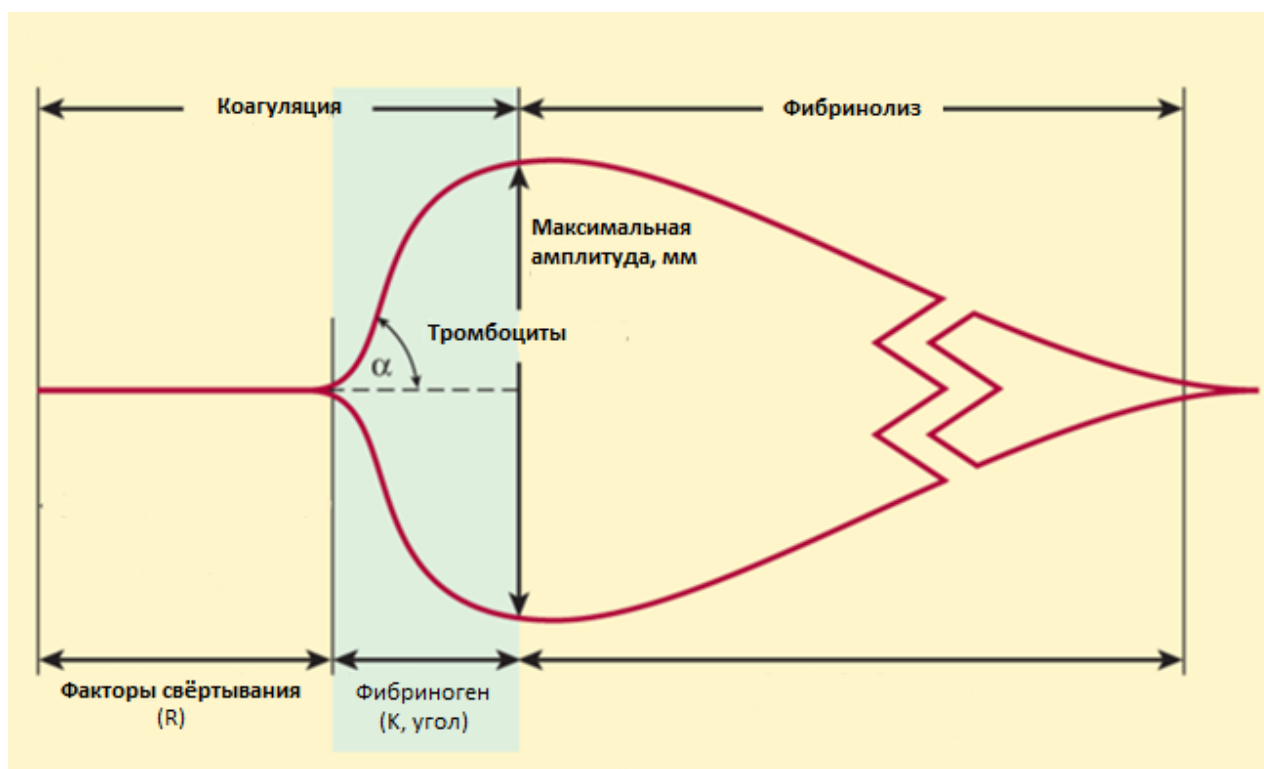


Рисунок 7. Основные параметры тромбоэластограммы и основные этиологические составляющие её отдельных элементов.

Традиционно в составе тромбоэластограммы выделяют отдельные элементы – R, K,  $\alpha$ , MA, CI, каждому из которых приписывается своеобразное физиологическое значение, несмотря на то, что для формирования нормального сгустка крови на всех этапах этого процесса требуется взаимодействие различных компонентов системы гемостаза:

1. R – время реакции. Это латентное время от начала исследования до появления первых фибриновых нитей. Показатель характеризует ферментативную часть системы гемостаза. Значение в норме 9–27 мин
2. K – время коагуляции, необходимое для достижения максимальной плотности сгустка; время за которое амплитуда расхождения кривых на графике изменится с 2 до 20 мм. Параметр характеризует кинетику образования сгустка. Значение в норме 2–9 мин.
3.  $\alpha$  – угол расхождения. Измеряет скорость образования фибринового сгустка (процесс уплотнения или степень прочности формирования сгустка). Значение в норме 22–58°.



4. МА – максимальная амплитуда, которая характеризует максимальную плотность сгустка. Отражает максимальные динамические свойства фибрина и тромбоцитов, которые связываются с помощью GPIIb/IIIa рецепторов. Значения в норме 44–64 мм.

5. CI – коагуляционный индекс – расчетный интегративный параметр ТЭГ, который показывает состояние системы гемостаза в совокупности на основании значений всех вышеупомянутых значений. Для вычисления коагуляционного индекса используются предыдущие четыре параметра:

$$CI = -0,1227r + 0,0092k + 0,166 MA - 0,1241 \alpha - 5,0220,$$

где CI – коагуляционный индекс, r – время реакции, k – время коагуляции, МА – максимальная амплитуда,  $\alpha$  – угол расхождения. Значения CI в норме от –3 до +3.

Методика селективной оценки функциональной активности тромбоцитов в нашем исследовании 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. Скорость закрытия измеряется в секундах. Границы нормы для коллаген/эпинефринового теста, который нацелен на выявления эффекта нестероидных противовоспалительных средств на активность тромбоцитов, расположены в диапазоне от 84 до 160 с.

В рамках данного исследования, помимо показателей свертывания, фиксировались также клинико-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.

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

Важнейшим преимуществом любого вида регионарной анестезии является отсутствие системных побочных эффектов, характерных для опиоидов и НПВС, а потому внимание к этой опции, в том числе в нейрохирургии, повышено. Применительно к интракраниальным вмешательствам высокая эффективность блокады чувствительных нервов скальпа с помощью инъекций современных местных анестетиков длительного действия наглядно представлена как в иностранной литературе, так и в работах сотрудников НМИЦ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко прошлых лет. Данное проспективное рандомизированное исследование было направлено на выявление оптимального времени применения (пред- или послеоперационно) регионарной анестезии скальпа у пациентов, которым показано проведение плановой супратенториальной краниотомии.

В исследование было включено 56 взрослых пациентов (старше 18 лет), 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. Критериями исключения были наличие в анамнезе аллергических реакций на местные анестетики; статус по ASA  $\geq 3$ ; угнетенное сознание в пред - или послеоперационном периоде; афазия (поскольку это не позволяло исследователям точно оценить выраженность боли). 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.

Характеристики групп, сформированных при таком подходе к набору, представлены в Таблице 3.

Таблица 3. Демографические показатели пациентов в группах до- и послеоперационного применения регионарной анестезии скальпа.

	<b>Группа «До разреза»</b>	<b>Группа «После операции»</b>
Возраст, лет	51±17	50±12
Пол, м/ж	14/14	14/14
Масса, кг	79±20	77±14
<b>Гистологический диагноз</b>		
Глиальные опухоли (Grade II-IV)	19	16
Менингиома	3	4
Метастаз	5	8
Лимфома	1	
<b>Локализация опухоли (основная часть)</b>		
Лобная область	14	14
Теменная область	5	4
Височная область	5	4
Затылочная область	2	3
Базальная локализация	2	3
Длительность операции, мин	208±45	234±40

Схема общей анестезии у всех пациентов была идентичной. Седативная премедикация не использовалась, после транспортировки в операционную, пациентам начинал проводиться стандартный мониторинг основных жизненных параметров: пульсоксиметрия, ЭКГ и неинвазивное измерение артериального давления. Индукцию анестезии проводили пропофолом (2-2,5 мг/кг) и фентанилом (1-2 мкг/кг), для обеспечения миорелаксации при интубации трахеи использовался рокуроний (0,6 мг/кг). После индукции для инвазивного измерения артериального давления устанавливался катетер в лучевую артерию.

Затем, 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. 8). 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).

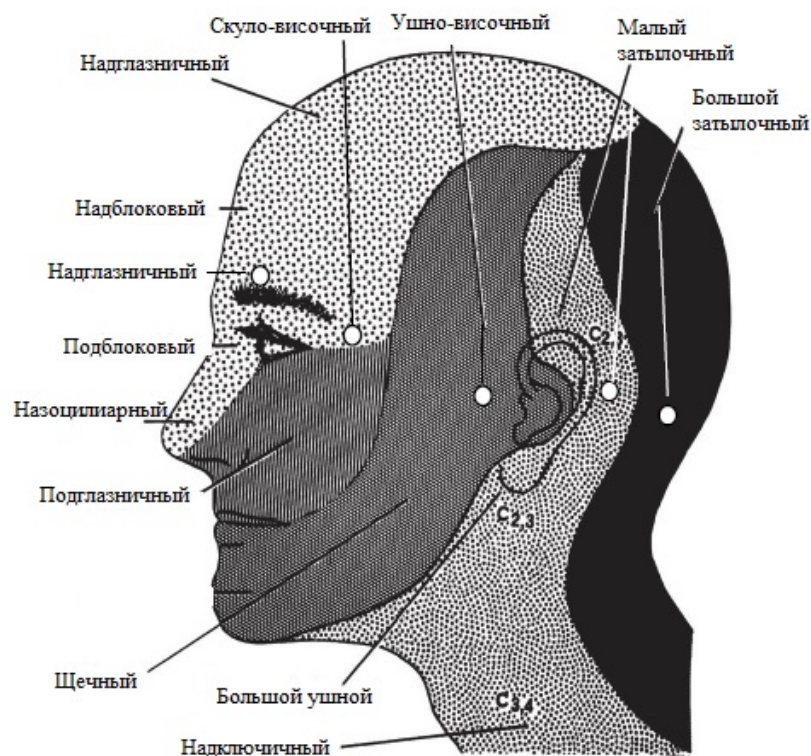


Рисунок 8. Схема иннервации скальпа и локализация мест инъекций местного анестетика для регионарной анестезии скальпа.

У пациентов, распределенных в группу послеоперационной регионарной анестезии, процедура выполнялась после ушивания раны, но до пробуждения. Использовалась такая же методика и те же дозы ропивакаина 7,5 мг/мл. После окончания операции пациенты переводились в палату пробуждения, где проводилась экстубация после восстановления адекватного спонтанного дыхания и способности выполнять простые команды анестезиолога.

Боль оценивали с помощью визуальной аналоговой шкалы (ВАШ) в диапазоне от 0 (отсутствие боли) до 10 (наихудшая воображаемая боль) (Рис. 9), в пяти временных точках: до операции (базовый уровень) и после экстубации через 2, 6, 12 и 24 часа. Величина боли в диапазоне до 4 баллов соответствовала слабой боли, в диапазоне 5-7 баллов — умеренной, более 8 баллов — сильнейшей.

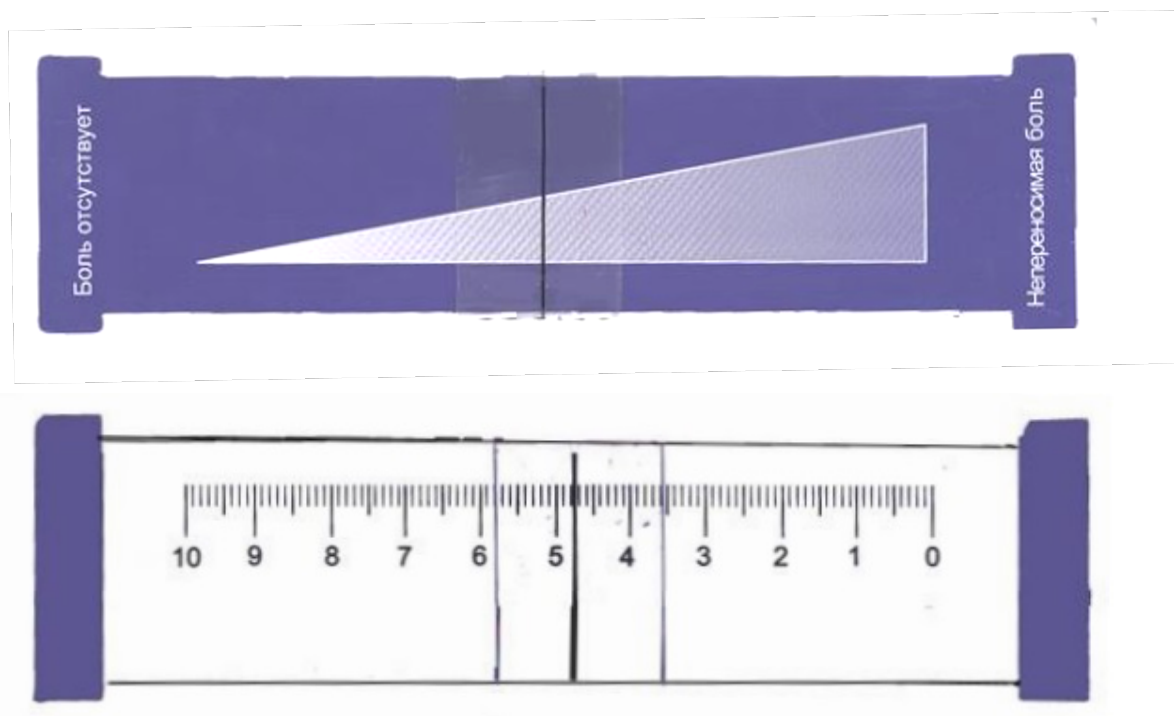


Рисунок. 9 Визуально-аналоговая шкала боли (ВАШ). Сверху изображена сторона, обращенная к пациенту, снизу – сторона, обращенная к врачу.

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.).

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

Миорелаксация является третьей составляющей многокомпонентной анестезии, оптимизация которой необходима для достижения раннего пробуждения и раннего восстановления после операции. Предотвращение остаточного нейромышечного блока остается актуальной проблемой для всех областей хирургии, однако в нейрохирургии этот аспект анестезии имеет целый

ряд особенностей, поскольку, с одной стороны, интракраниальная хирургия не столь требовательна к миорелаксации, как, к примеру, абдоминальная, а с другой, широкое внедрение методик интраоперационного нейрофизиологического мониторинга делает вопрос контроля сохранности нейромышечной проводимости принципиально важным для адекватной верификации функционально важных зон мозга и локализации черепно-мозговых нервов, а значит для исхода хирургического лечения в целом.

Данное обсервационное проспективное когортное исследование было направлено на оценку текущего состояния проблемы остаточного нейромышечного блока в НМИЦ нейрохирургии. В исследование было включено 80 взрослых пациентов (старше 18 лет), которым проводилось плановое нейрохирургическое вмешательство при различной нейрохирургической патологии. Клинико-демографическое описание набранной группы представлено в Таблице 4.

Таблица 4. Демографические показатели пациентов

Параметр	
Количество пациентов	80
Возраст (годы)	50±15
ИМТ (кг/м <sup>2</sup> )	26±4
Пол (мужчины/женщины)	37/43
Физикальный статус по ASA:	
I-II	73 пациента (91%)
III	7 пациентов (9%)
Тип операции	
Интракраниальные вмешательства	44
Спинальные вмешательства	26

Прочие операции	10
-----------------	----

Анестезию проводили по однотипной схеме. В большинстве случаев от седативной премедикации отказывались. Далее следовала стандартная индукция анестезии на основе пропофола (2-2,5 мг/кг) и фентанила (1-2 мкг/кг). Миорелаксацию для интубации трахеи выполняли рокуронием (50 мг) или комбинацией пипекурония бромидом (1-2 мг) для прекурарезации и сукцинилхолина (2 мг/кг). Поддержание анестезии осуществляли инфузией пропофола (4-5 мг/кг/ч), обезболивание достигали путем болюсного введения фентанила при гемодинамических признаках недостаточности аналгезии. В зависимости от предпочтений анестезиолога могло быть использовано повторное введение поддерживающих доз рокурония, либо пипекурония бромидом.

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, как показано на Рис. 10. 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.



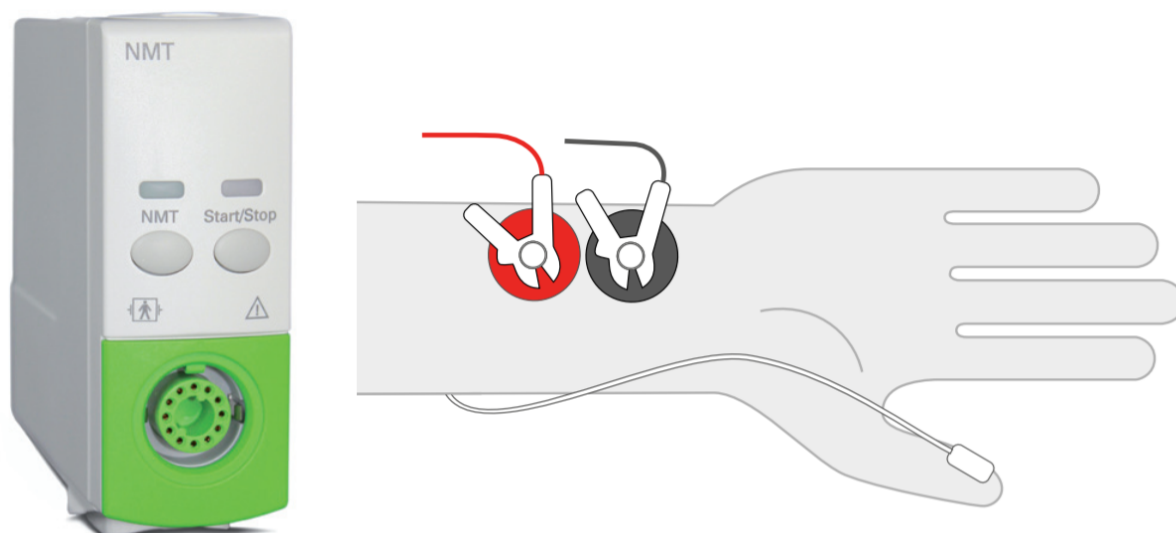


Рисунок 10. Модуль контроля нейромышечной проводимости (слева) и схема расположения электродов и датчика для проведения мониторинга.

Калибровка проводилась до введения миорелаксантов, но после введения пропофола и фентанила. В дальнейшем контроль нейромышечной проводимости осуществлялся в автоматическом режиме с частотой 1 раз в 30 сек. Фиксировались данные о нейромышечной проводимости после введения релаксанта перед интубацией трахеи, через полчаса после индукции, затем через каждый час после индукции, по окончании операции и перед экстубацией.

Дополнительные контролируемые параметры включали продолжительность действия введенного перед индукцией 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 (эпизоды гемодинамической нестабильности, массивная кровопотеря др.).

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

Помимо стремления к ускорению пробуждению и экстубации пациентов в контексте реализации концепции ускоренного восстановления в нейрохирургии, принципиально важно обеспечить безопасность такого пробуждения. Одной из важнейших целей в этом смысле является предотвращение артериальной гипертензии, как одного из ключевых факторов риска развития острых послеоперационных гематом.

Для оценки потенциальных возможностей надежного решения этой задачи 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 дексметомидина, использовавшейся в течение всего интракраниального вмешательства. В каждую группу 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 группе пациентов, получавших эсмолол в конце операции, инфузия останавливалась при пробуждении пациента, в остальных группах отключение происходило в конце операции, перед переводом в палату пробуждения.

В ходе исследования использовались следующие дозировки препаратов: для дексметомидина – 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 дексметомидина.

В исследование включались взрослые пациенты (старше 18 лет), которым планировалось проведение первичной плановой краниотомии для удаления

супратенториальной опухоли головного мозга. Важным критерием включения являлся также прогнозируемый перевод пациента после операции в палату пробуждения отделения анестезиологии. Это позволяло врачу, проводившему анестезию и наблюдавшему пациента в раннем послеоперационном периоде точно фиксировать момент отключения инфузии препаратов, момент пробуждения и экстубации пациента в условиях непрерывного измерения инвазивного АД и исключить процесс транспортировки пациента в ОРИТ, как фактор, влияющий на время и качество послеоперационного пробуждения.

Критериями исключения являлись интраоперационные хирургические осложнения, обуславливающие нестабильность гемодинамики и перевод пациента в отделение реанимации и интенсивной терапии, наличие неврологического дефицита в виде афазии или парезов, сниженного уровня сознания в пред- и послеоперационном периоде, не позволяющие пациенту отвечать на вопросы исследователя. В исследование, ввиду неэтичности ослепления и риска потенциальных побочных эффектов, также не включались пациенты с выраженной сопутствующей соматической патологией (выше III класса по ASA).

Исходя из этих критериев, были сформированы 5 групп, характеристики которых представлены в Таблице 5.

Таблица 5. Распределение пациентов по демографическим признакам и соматическому статусу (ДексДл – группа инфузии дексмететомидина в течение всей операции, Плац – группа плацебо, ДексКр – группа инфузии дексмететомидина в конце операции, Кло – группа инфузии клонидина в конце операции, Эс – группа инфузии эсмолола в конце операции).

	<b>Группа ДексДл</b>	<b>Группа Плац</b>	<b>Группа ДексКр</b>	<b>Группа Кло</b>	<b>Группа Эс</b>
<b>Количество пациентов</b>	20	20	20	20	20
<b>Возраст (лет)</b>	41,5±13,9	45,9±15	45,8±14,6	46,1±12	48,2±16
<b>Пол (М/Ж)</b>	9/11	6/14	11/9	14/6	9/11
<b>Вес (кг)</b>	75,5±18,9	78,4±19,3	76,2±13	81,4±18	72,5±12
<b>ASA I</b>	6	6	7	8	3
<b>ASA II</b>	13	13	13	12	17
<b>ASA III</b>	1	1	0	0	0

Анестезиологическое обеспечение базировалось на тотальной внутривенной анестезии пропофолом и фентанилом. Пациент прибывал в операционную без седативной премедикации. Устанавливался периферический венозный катетер, обеспечивался стандартный интраоперационный мониторинг (ЭКГ, пульсоксиметрия, неинвазивное измерение АД), дополненный мониторингом глубины анестезии (BIS). До индукции анестезии пациенту устанавливался артериальный катетер в лучевую артерию недоминантной руки. Датчик давления устанавливался и калибровался на уровне наружного слухового прохода пациента, что соответствует уровню Виллизиева круга. Миоплегия обеспечивалась рокуронием, восстановление нейромышечной проводимости контролировалось датчиком TOF. После установки системы для жесткой фиксации головы и разметки хирургического доступа проводилась

инфильтрационная анестезия линии кожного разреза 0,75% раствором ропивакаина.

Во время анестезии, а также по ходу раннего послеоперационного периода производилось инвазивное измерение артериального давления, что позволяло в реальном времени регистрировать изменение параметров гемодинамики. Эти данные (АД систолическое, АД диастолическое, ЧСС) 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/тахикардии.

Для оценки качества послеоперационного пробуждения использовались специализированные шкалы. Непосредственно перед экстубацией исследователь оценивал пациента по шкале возбуждения-седации Ричмонда (Richmond Agitation-Sedation Scale, RASS). Этот инструмент используется для описания степени возбуждения или, напротив, угнетения сознания больного. Шкала предполагает выставление цифровой оценки в диапазоне значений от – 5 до +4, каждое из которых соответствует состоянию пациента (Таблица 6). После экстубации пациент оценивался аналогичным образом по модифицированной шкале ALDRETE, что демонстрировало качество посленаркозного пробуждения. Данная шкала предполагает комплексную оценку состояния пациента по следующим критериям: двигательная активность, характеристика дыхания, уровень артериального давления, уровень сознания и сатурация (Таблица 7).

Таблица 6. Шкала возбуждения-седации Ричмонда (Richmond Agitation-Sedation Scale, RASS).

<b>Баллы</b>	<b>Термин</b>	<b>Описание</b>
+4	Агрессивен	Больной очень агрессивен, представляет непосредственную опасность для медицинского

		персонала
+3	Крайне возбужден	Тянет или удаляет трубки и катетеры или демонстрирует агрессивное поведение по отношению к медицинскому персоналу
+2	Возбужден	Частые нецеленаправленные движения и\или десинхронизация с аппаратом ИВЛ
+1	Беспокоен	Взволнован, но движения не энергичные и не агрессивные
0		Бодрствует, спокоен, внимателен
-1	Сонлив	Потеря внимательности, но при вербальном контакте не закрывает глаза дольше 10 секунд
-2	Легкая седация	При вербальном контакте закрывает глаза меньше чем через 10 секунд
-3	Умеренная седация	Любое движение, но не зрительный контакт, в ответ на голос
-4	Глубокая седация	Никакой реакции на голос, но есть движения в ответ на физическую стимуляцию
-5	Отсутствие пробуждения	Никакой реакции на голос и физическую стимуляцию

Таблица 7. Модифицированная шкала ALDRETE

Критерий	Балл
Двигательная активность – способность двигаться по команде: <ul style="list-style-type: none"> <li>• 4 конечностями</li> <li>• 2 конечностями</li> <li>• Не двигается</li> </ul>	2 1 0
Дыхание:	

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Способен дышать глубоко и свободно откашливаться</li> <li>• Одышка, поверхностное дыхание</li> <li>• Апноэ</li> </ul>	<p>2</p> <p>1</p> <p>0</p>
<p>Кровообращение – в сравнении с предоперационным уровнем АД:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>\pm &lt; 20</math> мм.рт.ст.</li> <li>• <math>\pm 20-50</math> мм.рт.ст.</li> <li>• <math>\pm &gt; 50</math> мм.рт.ст.</li> </ul>	<p>2</p> <p>1</p> <p>0</p>
<p>Сознание:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Полностью проснулся</li> <li>• Говорит с трудом</li> <li>• Не отвечает</li> </ul>	<p>2</p> <p>1</p> <p>0</p>
<p>Сатурация:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Поддерживает <math>SpO_2 &gt; 92\%</math> при дыхании воздухом</li> <li>• Требуется инсуффляция <math>O_2</math> для поддержания <math>SpO_2 &gt; 92\%</math></li> <li>• <math>SpO_2 &gt; 92\%</math> даже при инсуффляции <math>O_2</math></li> </ul>	<p>2</p> <p>1</p> <p>0</p>

Для оценки послеоперационной боли использовалась визуально–аналоговая шкала (ВАШ). Оценка боли выполнялась через 2 часа, через 6 часов и через сутки после пробуждения. Одновременно оценивалось также наличие послеоперационной тошноты и рвоты. Помимо этого фиксировались клинικο-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.), исход лечения на момент выписки.

## *2.5 Определение частоты встречаемости и возможностей профилактики послеоперационной тошноты и рвоты*

Еще одним важным фактором обеспечения безопасности ускоренного восстановления пациента после операции является предупреждение развития послеоперационной тошноты и рвоты (ПОТР). В нейрохирургии значение этого аспекта обусловлено, прежде всего, риском повышения внутричерепного и системного артериального давления на фоне рвоты, что может привести, как отмечалось выше, к развитию острой внутримозговой гематомы в послеоперационном периоде.

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.

### *2.5.1 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). Критериями исключения стали: сниженный уровень сознания в пред и послеоперационном периоде, когнитивные/мнестические расстройства у больного, афазия, развитие ранних послеоперационных осложнений (гематома, отек-набухание мозга, дислокация и вклинение мозга), некупированный болевой синдром (5 и более баллов по ВАШ), сохраняющийся подряд на двух и более временных промежутках наблюдений за больными, беременные женщины, пациенты, подвергшиеся химиотерапии/лучевой терапии в течение 7 суток до вмешательства, пациенты, имеющие тяжелую почечную/печеночную недостаточность. Характеристики группы представлены в Таблице 8.

Таблица 8. Демографическая структура включенных в исследование пациентов.

Средний возраст пациентов – 39±21 лет (диапазон от 0 до 79 лет)			
Взрослые (18-79 лет) – 186 (77,5%)		Дети (до 18 лет) – 54 (22,5%)	
Мужчины	Женщины	Мальчики	Девочки
76 (40,9 %)	110 (59,1 %)	37 (68,5%)	17 (31,5%)
В возрасте от 3 до 50 лет – 139 человек; до 3 и старше 50 лет – 101 пациент			
Масса тела 66±26кг			
Статус по ASA			
I	II	III	IV
23 (9,6%)	145 (60,4%)	66 (27,5%)	6 (2,5%)

Большинству пациентов анестезию проводили по однотипной схеме: стандартная индукция на основе пропофола (2-2,5 мг/кг) и фентанила (1-2 мкг/кг), миорелаксацию для интубации трахеи обеспечивали рокуронием (0,6 мг/кг). Поддержание анестезии осуществляли инфузией пропофола (4-5 мг/кг/ч),

обезболивания достигали путем болюсного введения фентанила при гемодинамических признаках недостаточности анальгезии. При необходимости использовали повторное введение поддерживающих доз рокурония, либо пипекурония бромида.

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.

#### *2.5.2 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 (от 18 до 70 лет), имеющие физикальный статус по ASA I-II, которым в плановом порядке предполагалось выполнить субтенториальную краниотомию продолжительностью более 60 минут с прогнозируемым пробуждением и экстубацией в первые сутки после операции.

После рандомизации, выполненной с помощью генератора случайных чисел, пациенты были распределены на 2 группы по 20 человек в каждой.

Клинико-демографические характеристики полученных групп представлены в Таблице 9.

Таблица 9. Демографические и клинические показатели пациентов, включенных в исследование оценки эффективности стимуляции срединного нерва.

Показатель	Группа стимуляции	Контрольная группа
Количество пациентов	20	20
Возраст, лет	48±13	44±12
Пол, ж/м	15/5	16/4
Масса, кг	77±12	72±8
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	27,2±3,7	25,8±3,2
Факторы риска ПОТР по Apfel:		
• Женский пол	75%	80%
• Некурящий статус	85%	95%
• Анамнез морской болезни или ПОТР	30%	40%
• Опиоиды в раннем послеоперационном периоде	15%	20%
Гистологический диагноз:		
• Невринома слухового нерва	55%	65%
• Менингиома	20%	20%
• Другие опухоли	25%	15%

В исследуемой группе в течение операции (после индукции анестезии и до отключения анестетика) проводили чрескожную электрическую стимуляцию 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 (Рисунок 11). Ток подавали через стандартные электроды, используемые для интраоперационной оценки нейромышечной проводимости. 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* (или одна шестая часть расстояния между дистальной складкой запястья и локтевым сгибом). Один электрод помещали между двумя сухожилиями на 1 см проксимальнее точки, второй электрод располагали на 2 см дистальнее. В группе контроля электроды накладывали аналогично, но стимуляцию не производили.

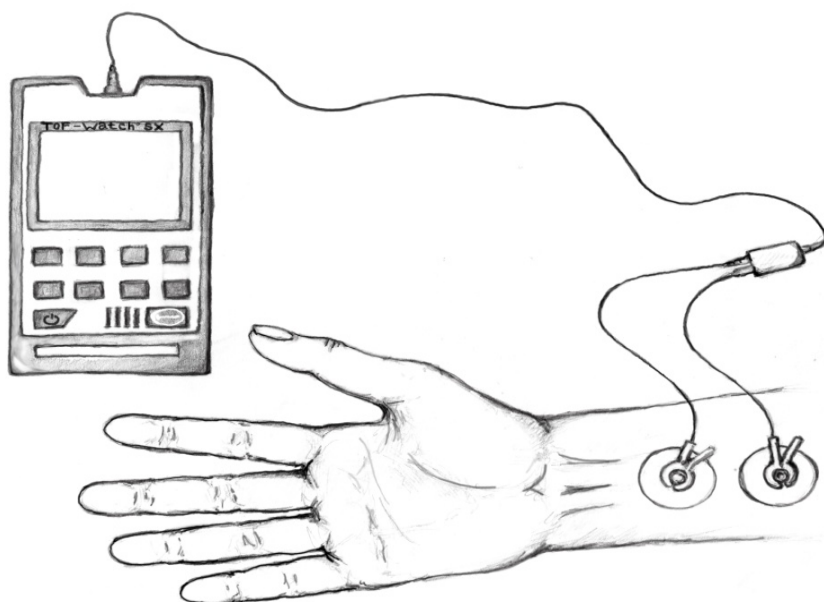


Рисунок 11. Схема установки электродов для электростимуляции срединного нерва.

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). После окончания операции инфузию пропофола прекращали, и пациента

переводили в палату пробуждения или отделение интенсивной терапии для пробуждения и послеоперационного мониторинга.

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.

### *2.5.3 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 вошли пациенты от 18 до 70 лет, имеющие физикальный статус по ASA I-II, которым в плановом порядке производили субтенториальную краниотомию с прогнозируемым пробуждением и экстубацией в первые сутки после операции. При этом абсолютными противопоказаниями для назначения дроперидола считали наличие у пациентов болезни Паркинсона, а также удлинение интервала QT на ЭКГ.

Рандомизацию выполняли с помощью генератора случайных чисел, в результате чего больные были распределены в 2 группы по 20 человек в каждой, причем с предустановленным равным соотношением женщин и мужчин (по 10 человек). Первой группе в начале операции после индукции анестезии вводили фосапрепитант (Эменд™, Merck Sharp & Dohme, B.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. Характеристики полученных в ходе набора пациентов групп представлены в Таблице 10.

Таблица 10. Демографические и клинические показатели пациентов

Показатель	Группа дроперидола	Группа фосапрепитанта
Количество пациентов	20	20
Возраст, лет	52±12	51±10
Возраст до 50 лет	10	9
Пол, ж/м	10/10	10/10
Масса, кг	72±12	80±23
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	25,5±4,1	27,6±6,6
Факторы риска ПОТР по Apfel:		
• Женский пол	50%	50%
• Некурящий статус	75%	70%
• Анамнез морской болезни или ПОТР	35%	25%
• Опиоиды в раннем послеоперационном периоде	25%	15%
Гистологический диагноз:		
• Невринома слухового нерва	50%	75%
• Менингиома	30%	10%
• Другие опухоли	20%	15%

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).

*2.6 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 (т.е. пациенты были разбужены в условиях палаты пробуждения и через 1-2 часа в удовлетворительном состоянии переведены в профильное отделение, минуя ОРИТ),
- 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 обсервационных проектов, направленных на оценку различных аспектов периоперационного ведения и исходов лечения. Применительно к рассматриваемой теме наиболее интересен анализ исходов хирургического лечения, проведенный в рамках международного проекта ISOS (International Surgical Outcome Study), суммировавшего данные без малого 45 тысяч пациентов в 474 клиниках в 27 странах мира.

## 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 среднее  $\pm$  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.



### **Глава 3. Выбор оптимального анестетика для проведения интракраниального вмешательства.**

Для решения вопроса о выборе оптимального седативного компонента общей анестезии в интракраниальной нейрохирургии, соответствующего идеологии ускоренного послеоперационного восстановления, была проведена, как экспериментальная клиническая оценка особенностей препаратов, так и всестороннее изучение существующих литературных данных, полученных в рамках многочисленных многоцентровых и одноцентровых исследований, проведенных по стандартам доказательной медицины. Экспериментальная часть проекта, как описано в Главе 2, фокусировалась на оценке потенциальных преимуществ ксеноновой анестезии для обеспечения качественного и быстрого пробуждения пациентов.

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

В данное исследование в период с 2012 по 2016 годы было включено 80 пациентов: 40 из них общая анестезия в рамках проведения краниотомии в сознании проводилась на основе ингаляции ксенона, и 40 – на основе инфузии пропофола. Сформированные группы оказались сравнимы по демографическим и клиническим показателям (Таблица 2, Раздел 2.1).

В основном, в исследование попали пациенты среднего возраста без выраженных сопутствующих заболеваний, что закономерно, учитывая характер патологии, которая традиционно является показанием к проведению краниотомии в сознании – в подавляющем большинстве случаев операция была нацелена на удаление распространенных опухолей глиального ряда в речедоминантном полушарии головного мозга, которые проявляются, в большинстве случаев, именно у пациентов среднего возраста. Гистологическая природа патологии объясняет и высокий процент дооперационных эпилептических приступов в анамнезе у пациентов в обеих группах. Высокая же

доля присутствия нарушений речи различной степени выраженности до операции связана с локализацией патологического очага в функционально важных зонах головного мозга.

Рациональность выбора модели краниотомии в сознании по протоколу “asleep-awake-asleep (сон-пробуждение-сон)” для сравнения подходов к общей анестезии при интракраниальном вмешательстве обусловлена рядом факторов, уже отмеченных в Главе II:

- Клинической нацеленностью на раннее и полноценное пробуждение пациента после выполнения хирургического доступа,
- Отсутствием влияния послеоперационных хирургических факторов на скорость пробуждения после анестезии (травмирование мозговой ткани, напряженная пневмоцефалия и т.д.).

Именно поэтому в рамках этой модели можно полноценно оценить влияние выбора основного средства для наркоза и его влияние на скорость полноценного восстановления сознания для раннего контроля сохранности неврологических функций, что принципиально важно для нейрохирургической практики.

В рамках данного исследования мы старались сохранить максимально возможный объем речевых функций, не отказываясь, в отличие от практики многих других клиник в мире, от проведения картирования у пациентов с уже существующими афатическими нарушениями. Такой подход определял повышенные требования к качеству и контролю уровня анестезии на стадии до картирования, поскольку остаточная седация почти неизбежно приводит к усилению нарушений речи и снижению информативности картирования.

Во многом из-за такой узкой трактовки противопоказаний к краниотомии в сознании в обеих группах нами были отмечены случаи неэффективного картирования. В группе ксеноновой анестезии неудача при проведении краниотомии в сознании отмечена в 3 случаях: в 2-х случаях надежный речевой контакт с пациентом после отключения ксенона так и не был достигнут,

несмотря на длительное ожидание, а в одном – процедура картирования была прервана в связи с генерализованным судорожным приступом. В группе пропофола неудача была отмечена также в трёх случаях: в одном это было связано с генерализованным судорожным приступом, в одном – с выраженным пролабированием мозга в краниотомое отверстие, что, как выяснилось впоследствии, было связано с образованием гематомы в строме опухоли, и от попытки пробуждения было решено воздержаться, еще один случай был связан с выраженной болезненностью в операционной ране после начала тестирования, которая не позволила информативно судить о наличии ошибок при стимуляции коры.

В случаях, когда пробуждение было осуществлено успешно, важнейшим результатом сравнения методик явилось очевидное превосходство ксеноновой анестезии перед пропофолом по скорости восстановления сознания после прекращения поступления анестетика. В группе ксенона скорость пробуждения была достоверно выше и составила  $5\pm 3$  минуты, а в группе пропофола –  $16\pm 7$  минут ( $p < 0,05$ ) (Рис.12).

В обеих группах было отмечено лишь по одному случаю, когда оперирующий хирург жаловался на повышенное напряжение ткани мозга после трепанации. Оба случая связаны с проведением вмешательства на крупных опухолях, вызывавших смещение срединных структур, поэтому такое напряжение было ожидаемо и купировано введением 250 мл 20 % раствора маннитола.

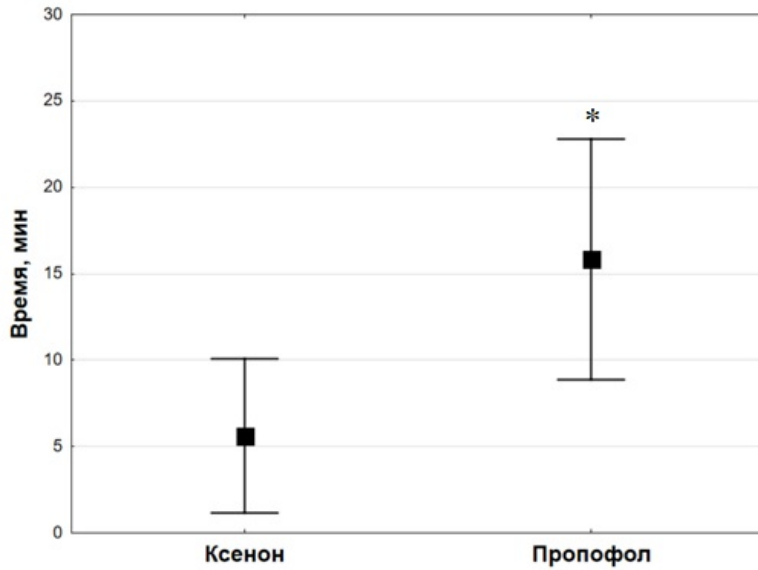


Рисунок 12. Скорость пробуждения после анестезии ксеноном и пропофолом.

Интересно также сопоставление динамики гемодинамических параметров по ходу операции в обеих группах (Рис. 13, 14, 15, 16)

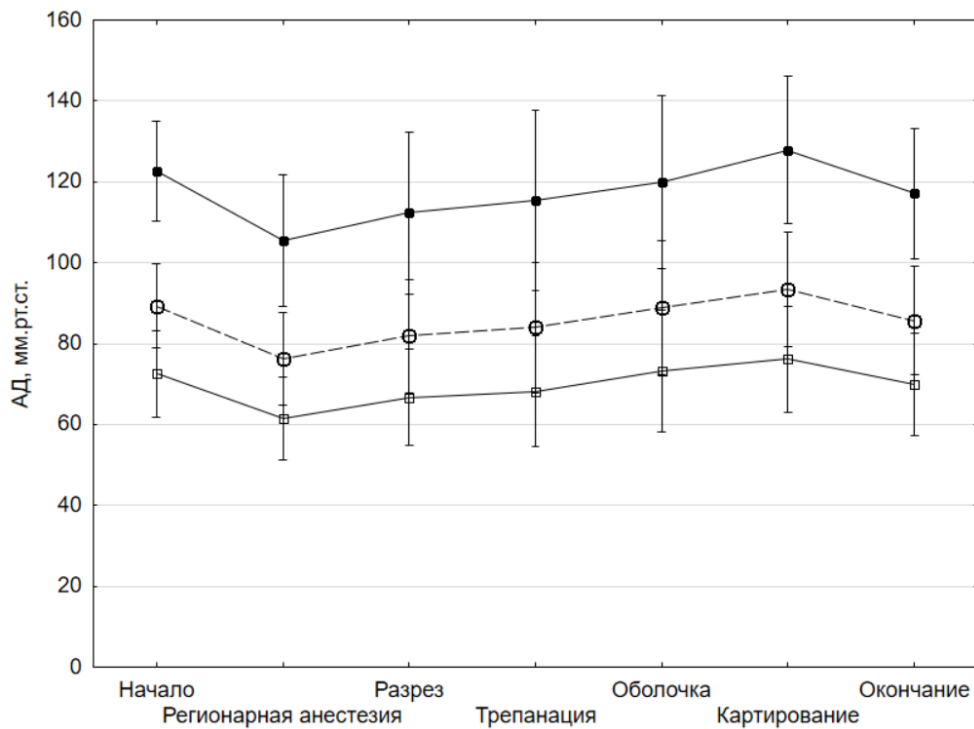


Рисунок 13. Динамика уровня артериального давления по ходу операции в группе пропофола (-•- – систолическое АД; --°-- – среднее АД; -□- – диастолическое АД).

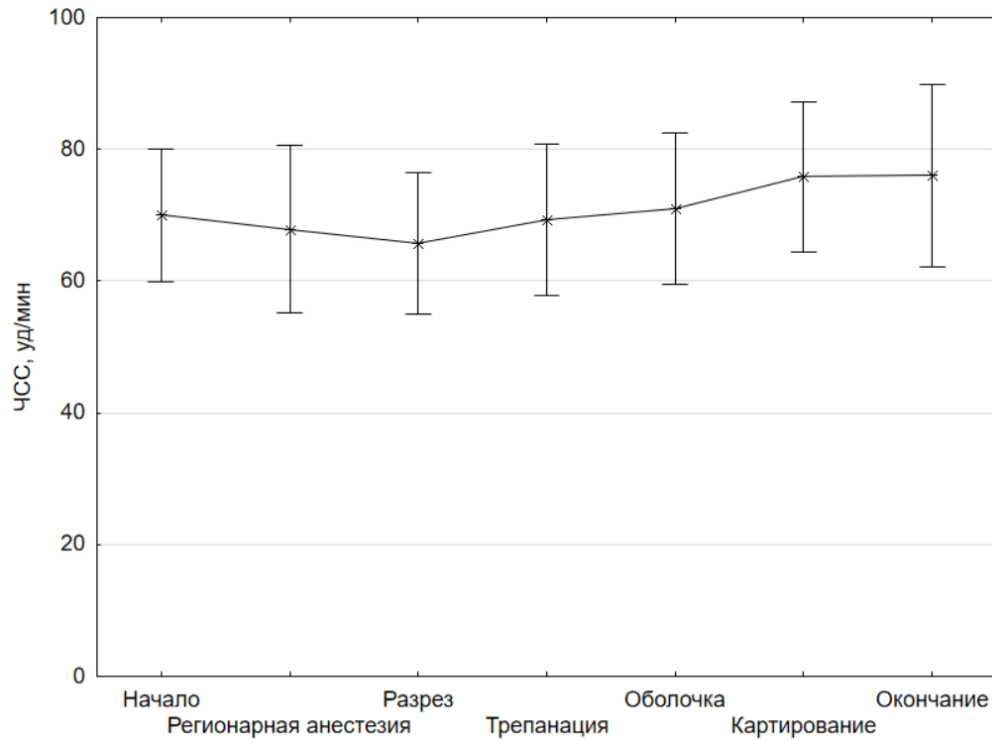


Рисунок 14. Динамика частоты сердечных сокращений по ходу операции в группе пропофола.

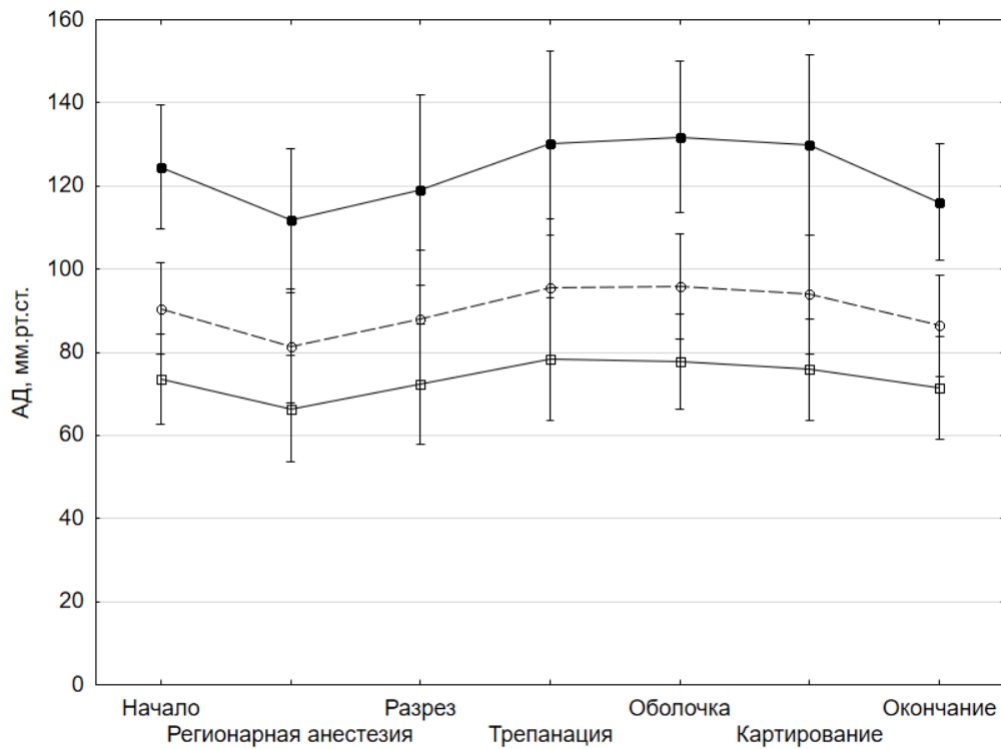


Рисунок 15. Динамика уровня артериального давления по ходу операции в группе ксеноновой анестезии (-•- — систолическое АД; --°-- — среднее АД; -□- — диастолическое АД).

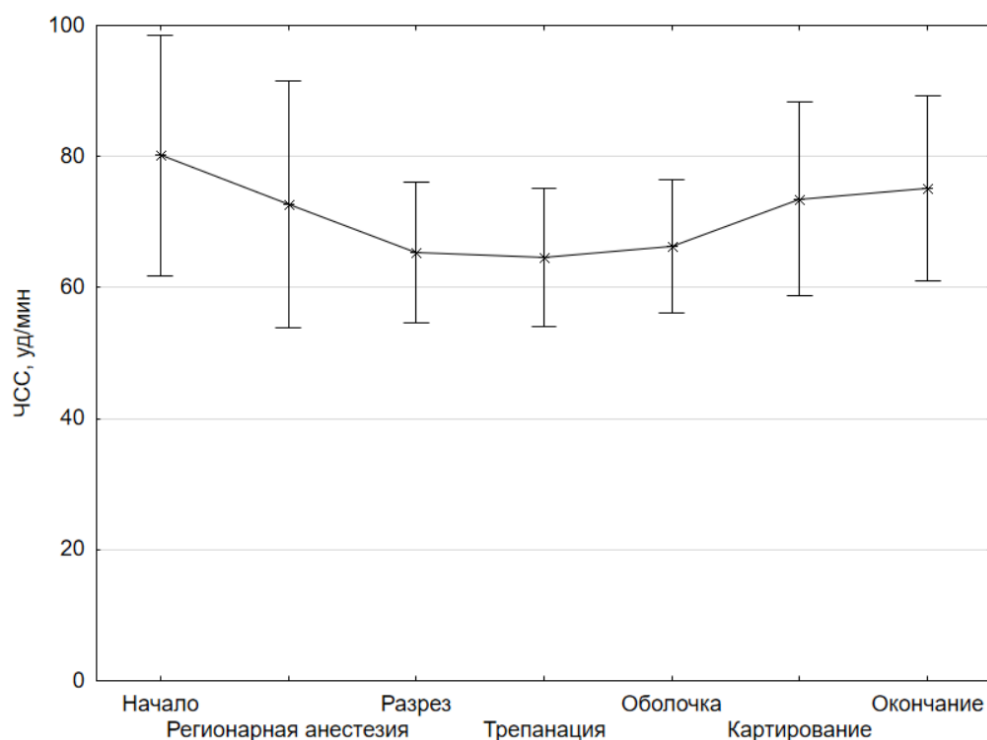


Рисунок 16. Динамика частоты сердечных сокращений по ходу операции в группе ксеноновой анестезии.

Обращает на себя внимание, что в обеих группах происходило закономерное снижение АД после индукции анестезии пропофолом на 10% и 14%, соответственно. По абсолютным показателям это снижение далеко от критического уровня среднего АД ниже 60 мм.рт.ст, что соответствует безопасному уровню изменения даже для пациентов с сопутствующей АГ и ИБС [161]. Динамика ЧСС также была благоприятна и соответствовала стабилизации гемодинамики на фоне анестезии, попадая в диапазон 60-80 уд/мин.

В то же время дальнейшее течение анестезии было связано с более высокими показателями АД в группе ксеноновой анестезии по мере развития его эффекта (Рис.17). В период выполнения трепанации, т.е. когда пациент находился под действием моноанестезии ксеноном, а остаточное действие индукции пропофолом было исчерпано, среднее АД в группе ксенона было выше на 14% ( $p < 0,05$ ). После пробуждения для картирования в конце операции, уровень среднего АД в обеих группах были закономерно идентичны. Важно, что независимо от этапа операции, ЧСС в обеих группах значимо не отличался, не

выходя за пределы нормальных значений, что косвенно свидетельствует об соответствии уровня анестезии степени хирургической агрессии в обеих группах.

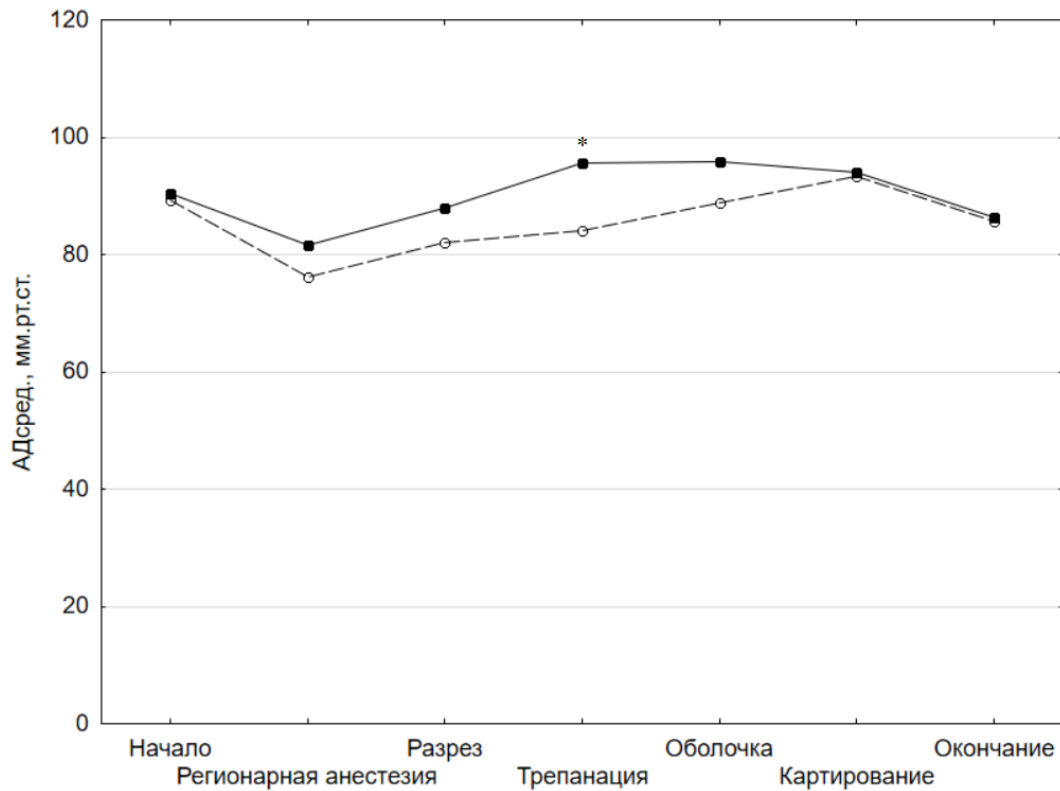


Рисунок 17. Среднее АД по ходу операции в сравниваемых группах (-●- – ксеноновая анестезия; --<sup>o</sup>-- – пропофол).

Закономерно, что в структуре осложнений частота артериальной гипертензии, которую определяли, как, по крайней мере, кратковременный эпизод повышения систолического АД выше 150 мм.рт.ст., была достоверно выше в группе ксеноновой анестезии ( $p < 0,05$ ; RR (относительный риск) = 2,5; 95% ДИ 1,25-4,99). Частота развития гипотензии (эпизоды АДсис < 90 мм.рт.ст.), тахикардии (ЧСС > 100 уд/мин) и брадикардии (ЧСС < 45 уд/мин), которые также в рамках это исследования отмечались даже при кратковременном наблюдении феномена на любом этапе анестезии, статистически значимо между группами не отличалась. То же касается и таких осложнений, как развитие интраоперационных судорог и тошноты и рвоты после пробуждения для

картирования. Следует отметить, что иногда эпилептические припадки носили генерализованный характер, что приводило к срыву проведения картирования по одному разу в каждой группе, остальные эпизоды носили парциальный характер и их генерализация была успешно предотвращена за счет прекращения стимуляции и ирригации ткани холодным физиологическим раствором (Таблица 11).

Таблица 11. Частота интраоперационных осложнений краниотомии в сознании.

<b>Осложнение</b>	<b>Ксенон</b>	<b>Пропофол</b>
Гипертензия (n(%))	20 (50%)	8 (20%)*
Гипотензия (n(%))	14 (35%)	12 (30%)
Тахикардия (n(%))	5 (12,5%)	1 (2,5%)
Брадикардия (n(%))	1 (2,5%)	0
Судороги (n(%))	3 (7,5%)	2 (5%)
Тошнота и рвота (n(%))	3 (7,5%)	1 (2,5%)

Выбор фармакологического подхода к анестезии не сказался на продолжительности как всего оперативного вмешательства ( $297 \pm 67$  минут в группе ксенона и  $286 \pm 49$  минут в группе пропофола), так и первой фазы – до картирования ( $111 \pm 29$  минут в группе ксенона и  $106 \pm 19$  минут в группе пропофола). В период до картирования на фоне применения регионарной анестезии скальпа дополнительное введение фентанила (50 мкг) на этапе доступа потребовалось в 13 случаях на фоне ксеноновой анестезии и 12 случаях на фоне инфузии 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, что соответствует  $61 \pm 16$  мл стандартного 1% раствора препарата. Исходя из закупочных цен рассматриваемых препаратов



по состоянию на 2018 года стоимость использованного пропофола (рассматривая оригинальный препарат Пропофол Каби™ (Fresenius, Германия) в ампулах по 20 мл) составляет чуть более 320 рублей. Объем же ксенона, необходимого для реализации данной методики, на тот же период потребовал расходов в размере более 13 тысяч рублей. Таким образом, даже не учитывая стоимость необходимого оборудования, в рамках рассматриваемого исследования стоимость ксеноновой анестезии превышала стоимость пропофоловой анестезии для проведения первого этапа краниотомии в сознании более чем в 40 раз.

Суммируя полученные результаты можно говорить о выраженном превосходстве ксенона перед пропофолом по скорости пробуждения, а также способности поддерживать более высокий уровень АД на фоне анестезии, вероятно, за счет меньшего подавления функциональной активности миокарда, что соотносится с данными, полученными при анализе эффекта ксеноновой анестезии в доклинических исследованиях на животных и клинических исследованиях в общей хирургии [82, 221].

Планируя данное исследование и практическое внедрение ксеноновой анестезии, как компонента анестезиологического пособия при краниотомии в сознании, мы возлагали на него большие надежды в плане ведения сложных пациентов. В контексте данного типа вмешательства эта трудная группа формируется прежде всего больными с предсуществующими речевыми нарушениями различной степени выраженности, а также пациентами с обширными опухолями, влияющими на общий уровень сознания пациента до операции. Наша гипотеза имела целый ряд предпосылок.

Во-первых, ксенон, как инертный газ, не проявляет токсических свойств [164]. У пациентов, перенесших анестезию ксеноном, была показана чрезвычайно высокая скорость пробуждения после отключения подачи ксенона [110, 230], причем вне зависимости от продолжительности операции [109]. Более того, в целом ряде экспериментальных исследований как *in vitro*, так и *in vivo*, были показаны определенные нейропротективные свойства ксенона. В частности, на культуре нейрональных клеток была продемонстрирована его

способность уменьшать степень ишемического повреждения, связанного с депривацией поступления кислорода или развития глутаматной эксайтотоксичности [275], а также препятствовать запуску апоптоза нейронов, подавляя экспрессию генов раннего ответа (c-Fos), стимулируя синтез антиапоптотических факторов (Bcl-2) и нейротрофического фактора мозга (BDNF) при повреждающем воздействии на мозг крыс [83, 184, 185]. Эти позитивные свойства ксенона оказались справедливыми и для традиционно непростой группы пожилых пациентов, где этот тип анестезии не вел к повышению уровня маркеров повреждения нейронов (S100  $\beta$ ) в крови [61, 70].

Действительно, практическое использование ксеноновой анестезии характеризуется весьма своеобразной клинической картиной. Наглядной иллюстрацией её преимуществ может являться приведенный ниже пример проведения краниотомии в сознании у десятилетнего ребенка – пациента, выполнение протокола интраоперационного картирования мозга у которого, безусловно, представляет трудности.

*Мальчик Р.А., 10 лет, поступил в НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко для удаления опухоли задней трети верхней височной извилины слева. В анамнезе в последние два года отмечаются судорожные приступы в правой руке, эпизоды замиранья. В последние полгода парциальные приступы осложнялись генерализацией, несмотря на хронический прием противоэпилептических препаратов (вальпроевая кислота (депакин-хроно), затем топирамат 150 мг/сутки).*

*Учитывая локализацию, было принято решение об удалении опухоли в условиях интраоперационного пробуждения и картирования речевых зон мозга. В качестве анестезиологического обеспечения была выбрана схема с ксеноновой анестезией.*

*Подготовка к картированию включала две беседы с пациентом в палате отделения с подробным разъяснением последовательности мероприятий в операционной: индукция анестезии и период нахождения в условиях*

*медикаментозного сна, пробуждение с закрепленной головой, удаление ларингеальной маски, возможность болевых ощущений в ране и готовность к их купированию, выполнение тестов (перечисление цифр, дней недели, месяцев, узнавание предметов на экране монитора, беседа с психологом), окончание операции вновь в условиях медикаментозного сна. Это подход позволил удачно выстроить взаимопонимание между анестезиологом, мальчиком, а также его родителями.*

*Пациент поступил в операционную без премедикации. После установки периферического венозного катетера, была проведена индукция анестезии с помощью пропофола (2,5 мг/кг) и фентанила (100 мкг). В ходе первой стадии операции, продолжительностью 130 минут, была выполнена регионарная анестезия скальпа (15 мл ропивакаина 7,5 мг/мл) и линии разреза, фиксация головы в скобе Мэйфилда, 10-минутная денитрогенизация 100% кислородом. Под контролем показателей BIS-мониторинга на фоне заполнения контура ксеноном производилось снижение скорости инфузии пропофола вплоть до полного отключения при достижении содержания ксенона 65% в дыхательной смеси.*

*Хирургический доступ был выполнен без особенностей, гемодинамических признаков недостаточной глубины анестезии не отмечалось. После вскрытия твердой мозговой оболочки, предварительно анестезированной нейрохирургом, была прекращена подача ксенона, а газовая смесь вымыта из контура. Пробуждение произошло спустя пять минут после отключения подачи препарата, ларингеальная маска была удалена. Ребенок практически сразу в ясном сознании, спокоен, ориентирован в месте и времени, готов к разговору. Мальчик уверенно выполнял простые тесты на перечисление, узнавал картинки (Рис. 18). Речевая зона была выявлена при стимуляции угловой извилины и помечена. Удаление опухоли выполнялось на фоне продолжающейся беседы с пациентом в течение 40 минут. На этапе гемостаза речевая функция была сохранна.*

*После гемостаза была произведена повторная индукция анестезии с помощью пропофола и фентанила, установлена ларингеальная маска. Окончание операции в условиях внутривенной анестезии пропофолом без особенностей. Пациент проснулся после операции в палате пробуждения. На следующие сутки речевая функция была также сохранна, негативных воспоминаний о перенесенной операции пациент не отмечал, судорожные приступы в послеоперационном периоде не отмечались.*



Рисунок 18. Положение пациента на операционном столе при проведении картирования.

Таким образом, в данном примере, нам удалось реализовать наиболее очевидные преимущества ксеноновой анестезии. Пациент был своевременно разбужен в течение 5 минут, именно в тот момент, когда это было необходимо. Эта высокая воспроизводимость скорости пробуждения подчеркивается множеством исследований. В частности, в мета-анализе, построенном на 31 исследовании, сравнивающем результаты более 1200 ксеноновых анестезий с аналогичным количеством пропофоловых и ингаляционных наркозов, показали почти двукратное превосходство ксенона по таким показателям, как открывание

глаз, экстабуация, восстановление ориентации в окружающем пространстве, речевой продукции и выполнению команд перед пропофолом, севофлураном и, особенно, изофлураном [171]. Преимуществом по этому показателю ксенон обладает и перед десфлураном, который считается лидером по скорости пробуждения среди галогенсодержащих препаратов [70].

Важным является также характер пробуждения пациента после ксеноновой анестезии: в отличие от пропофола, после которого пациент нередко постепенно приходит в сознание, восстанавливая полноценный контакт и реакции на окружающие внешние стимулы в течение 20-30 минут [153, 211], зачастую провоцируя сомнения в полноценности пробуждения и готовности к проведению тестирования, ксенон обычно приводит к быстрому и резкому восстановлению речевых способностей.

Возможно, этот трудно формализуемый эффект минимального торможения когнитивных функций может быть связан с механизмом действия этого анестетика, связанного с блокадой NMDA-рецепторов [185]. Однако в отличие от других препаратов с похожим механизмом действия (кетамин, закись азота) психотический эффект не вызывается, вероятно, из-за отсутствия стимуляции ксеноном выделения дофамина, и проявляется в форме некоторого «благодушия», «хорошего настроения» и готовности взаимодействия с врачом.

Все это чрезвычайно привлекательно с позиции, как проведения краниотомии в сознании, так и общего подхода к реализации ускоренного послеоперационного восстановления. Однако, упомянутая выше многократная разница по стоимости между ксеноном и остальными анестетиками, остается главной причиной низкого проникновения этого типа анестезии в широкую клиническую практику. Расчеты по критерию «затраты-эффективность» (CER – cost-effectiveness ratio), на основании приведенных выше данных о прямых расходах на приобретение только самих препаратов, показывают, что стоимость ускорения пробуждения при использовании ксеноновой анестезии по отношению к стандартной пропофоловой методике составляет около 1150 рублей за минуту. Безусловно, не вполне корректно соотносить стоимость той

или иной анестезии со скоростью послеоперационного пробуждения, однако очевидно, что в глобальном понимании выигрыш в 11 минут не перекрывает многократное превышение стоимости, т.к. эта величина составляет лишь 3% от продолжительности всей операции и, как и произошло в рамках нашего сопоставления, фактически она не сказалась на общей длительности вмешательства, а значит эффективности работы операционного блока.

Экономическая обоснованность рутинного использования ксенона еще более сомнительна поскольку даже на примере нашего исследования очевидно, что позитивные фармакологические свойства ксенона не всегда гарантируют отличный результат: у двух пациентов пожилого возраста с предрасполагающими речевыми нарушениями нам так и не удалось выполнить программу тестирования, несмотря на использование этого «щадящего» подхода к анестезии. Иными словами, ксенон нельзя назвать панацеей для «трудных» пациентов при проведении краниотомии в сознании и обоснованно судить о целесообразности его использования в определенной группе пациентов пока нельзя. К сожалению, не удастся пока в клинической практике доказать и благоприятный эффект ксеноновой анестезии на частоту развития послеоперационной когнитивной дисфункции даже у пожилых пациентов, находящихся в зоне наибольшего риска [70].

Существуют и объективные недостатки ксенона для проведения нейрохирургических операций. Среди них можно отметить общую для всех ингаляционных препаратов способность повышать внутричерепное давление, впрочем, не выходя за нормальные границы у пациентов без предрасполагающей ВЧГ, а также сохраняя реакцию сосудов на гипервентиляцию, которая может быть использована для коррекции этого эффекта [27]. Кроме того, у ксенона описана большая частота ПОТР, чем у пропофола и, даже, севофлурана [171].

В практическом аспекте использования этой методики также следует иметь в виду некоторые принципиальные особенности. Учитывая отличный от пропофола механизм анестетического действия, надежность данных, получаемых с помощью спектрального анализа ЭЭГ, в частности, BIS-

мониторинга, не абсолютна, поскольку стандартизация этих индексов производилась разработчиками на основе типичных изменений корковой активности именно при воздействии пропофола и севофлурана. Впрочем, опыт нашей клиники указывает, что несмотря на это, BIS-мониторинг на фоне анестезии ксеноном может быть очень полезен в комплексной оценке состояния пациента [28].

Применительно к краниотомии в сознании, еще одной особенностью ксеноновой анестезии является выбор типа протекции дыхательных путей. Дело в том, что традиционно для этой цели в рамках краниотомии в сознании по протоколу “asleep-awake-asleep” используется ларингеальная маска, которая снижает риск повреждения голосовых связок, что особенно важно при проведении интраоперационной оценки речевой функции, и позволяет уменьшить потребность в анестетиках. Однако при использовании ксенона нужно иметь в виду риск утечки газовой смеси через края маски, что еще более повышает стоимость анестезии.

Учитывая перечисленные особенности, можно признать, что ксенон, несмотря на целый ряд преимуществ, остается сегодня «нишевым» анестетиком, использование которого обоснованно только в отдельных случаях. На первый план, в этом контексте, вышли пациенты с тяжелым поражением сердца и сниженной сократительной способностью миокарда. Отсутствие подавляющего воздействия на миокард, косвенно проявившаяся, в том числе, в нашем исследовании, определили смещение фокуса внимания к использованию ксенона именно к этим пациентам [240, 243]. В нашей клинике ксенон закрепился в качестве основной опции при необходимости проведения нейрохирургической операции пациентам со сниженной фракцией выброса [234]. Несомненно, что в данной ситуации данный препарат, помимо благоприятного гемодинамического профиля, позволяет сократить время нахождения в условиях ИВЛ и вернуть этих пациентов к дооперационному статусу, в полном соответствии с принципами ускоренного послеоперационного восстановления. Данный тезис хорошо иллюстрирует следующий клинический пример:

*Пациентка С., 64 года поступила в НМИЦ нейрохирургии в 2017 году для удаления менингиомы средней трети верхнего сагиттального синуса слева.*

*Заболевание проявилось в форме периодических фокальных судорог в правой руке, которые отмечались пациенткой в течение полугода. Впрочем основные жалобы были связаны не с основным заболеванием, а с сопутствующей патологией: регулярное повышение артериального давления, несмотря на прием  $\beta$ -блокаторов, ингибиторов АПФ и блокаторов кальциевых каналов, периодические боли сжимающего характера, ощущения перебоев в работе сердца, отечность голеней, общая слабость.*

*В анамнезе: в 2003 дважды перенесла инфаркт миокарда, с формированием аневризмы левого желудочка, в 2004 г – аортокоронарное шунтирование и пластику аневризматического выпячивания, с 2011 года наблюдается постоянная форма мерцательной аритмии, в 2015 году отмечались несколько эпизодов желудочковой экстрасистолии и тахикардии, в связи с чем был установлен дефибриллятор-кардиовертер. Кроме того, общий объем движений у пациентки ограничен в связи с коксартрозом, по поводу которого в 2011 году произведена замена правого тазобедренного сустава.*

*По данным ЭКГ на момент поступления отмечается фибрилляция предсердий, единичные желудочковые экстрасистолы. Признаки нарушения коронарного кровообращения в передне-боковой и задней стенке левого желудочка. По данным ЭхоКГ фиксируется значительное расширение обоих предсердий, умеренное расширение левого желудочка. Миокард желудочков не утолщен, передняя стенка истончена и фиброзирована. Локальная сократимость ЛЖ значительно снижена, со снижением показателей насосной функции ЛЖ, на фоне нормосистолической формы фибрилляции предсердий, ритма ЭКС, фракция выброса 37%. Умеренно выраженная недостаточность митрального клапана, трикуспидального клапана. Признаки умеренного стеноза аортального клапана, начальной стадии легочной гипертензии. Отмечается минимальное скопление избыточной жидкости в полости перикарда.*



*Учитывая прогрессирующее перифокальное отека и нарастание частоты фокальных судорожных припадков было принято решение об удалении опухоли головного мозга.*

*Пациентка поступила в операционную без премедикации. Индукция проводилась пропофолом и фентанилом под контролем BIS-мониторинга. На фоне индукции было отмечено снижение АД с уровня 140/90 мм.рт.ст. до 100/65 мм.рт.ст. Учитывая высокий риск гемодинамических нарушений и кровопотери был установлен центральный венозный катетер во внутреннюю яремную вену справа и артериальный катетер в левую лучевую артерию, начато прямое измерение АД. Также была выполнена регионарная анестезия скальпа. После подготовительных мероприятий и денитрогенизации в течение 20 минут, была начата подача ксенона в контур. На фоне анестезии АД стабилизировалось на уровне 130/90 мм.рт.ст. Удаление опухоли прошло без особенностей, кровопотеря не превысила 500 мл. В ходе операции эпизодов гипотензии не отмечалось. Дополнительного использования фентанила, помимо индукционной дозы по ходу операции не потребовалось.*

*После ушивания операционной раны подача ксенона была прекращена. Пациентка проснулась на операционном столе спустя 5 минут и была экстубирована. В условиях самостоятельного и эффективного дыхания была переведена в ОРИТ для мониторинга основных жизненных показателей в первые сутки после операции. Ранний послеоперационный период протекал без особенностей, симптомы ишемии миокарда не наблюдались. На следующее утро пациентка была переведена в отделение, активизирована.*

В данном примере нам удалось с успехом использовать ксенон, как препарат, обеспечивающий стабильно высокий уровень АД и предотвратить гипотензию, являющуюся основным патогенетическим компонентом периоперационного инфаркта миокарда [161, 244]. При этом не потребовалось использование вазопрессорных препаратов, способных нарушить хрупкое равновесие эндогенного управления гемодинамикой у столь сложного пациента.

Одновременно схема анальгезии на основе регионарной анестезии скальпа позволила ограничить использование опиоидов. Быстрое пробуждение и восстановление самостоятельного дыхания обеспечили защиту от негативного воздействия периоперационных факторов.

Подводя итог, следует еще раз отметить, что экономическая составляющая ксеноновой анестезии на сегодняшний день в большинстве случаев делает использование этого подхода экономически необоснованным, однако также несомненно, что для отдельных категорий пациентов этот подход может быть чрезвычайно выгоден. Четкое определение этих категорий должно явиться предметом дальнейших исследований этой своеобразной и по-прежнему весьма перспективной методики анестезии.

### *3.2 Сравнительная характеристика внутривенной и ингаляционной анестезии в качестве базового подхода к проведению анестезии в нейрохирургической практике.*

В Главе I уже были представлены основные литературные данные, посвященные сравнению клинической эффективности пропофола и ингаляционных анестетиков, лидирующим препаратом на рынке среди которых на сегодняшний день можно назвать севофлуран. Представляется оправданным вернуться к этой проблеме в рамках обсуждения практических критериев выбора оптимального анестетика для проведения плановой краниотомии на основе синтеза литературных данных в контексте клинической практики НМИЦ нейрохирургии.

Многочисленные РКТ и сформированные на их основе мета-анализы, несмотря на гетерогенность включенных в них исследований, убедительно показывают отсутствие принципиальных отличий между пропофолом и севофлураном по клиническим исходам анестезий при плановой краниотомии. Ни скорость пробуждения, ни клинический исход не отличаются при использовании каждой из методик. Различия фиксируются лишь в частоте ПОТР

(в группе пропофола она развивается реже) и по уровню ВЧД (в группе пропофола ниже), которое, однако, не реализуется в форме более частого повышенного напряжения мозговой ткани в группе севофлурана [66, 220]. Интересно, что и сопоставление пропофола с более современным десфлураном, который, как считается, способен обеспечить более быстрое пробуждение по сравнению с севофлураном [50, 188], не выявляет существенного преимущества десфлурана перед пропофолом [44, 49, 257]. Авторы приходят к заключению о равной эффективности и приемлемости всех трех подходов (пропофол, севофлуран и десфлуран) к проведению плановой краниотомии.

Именно поэтому, предпочтения по использованию той или иной методики из перечисленных, на сегодняшний день базируются, в основном, на индивидуальных предпочтениях и исторических особенностях формирования анестезиологической службы в различных странах и конкретных клиниках. В частности, в Северной Америке исторически более развита ингаляционная анестезия, что определяет большую распространенность этого подхода в анестезиологии, в Европе же интерес к внутривенной анестезии был традиционно выше, а потому здесь чаще используется пропофол в качестве базового препарата.

К преимуществам ингаляционных анестетиков относят эффект ишемического preconditionирования миокарда, определяющий повышенный интерес к ним в кардиохирургии и, вообще, при ведении пациентов с сопутствующей ИБС [255]. Однако ключевое значение в популярности ингаляционной анестезии играет устоявшееся представление о более высокой экономической эффективности данного подхода. Оценки, проведенные в общей и амбулаторной хирургии, как уже отмечалось, показали отсутствие клинически значимой разницы между методиками по скорости пробуждения и длительности пребывания в клинике, но одновременно показали, что пропофоловая анестезия по суммарным затратам дороже ингаляционной в среднем на 8 евро (10\$) на каждого пациента [163, 251].

Непосредственно в нейрохирургии исследователи также фиксируют преимущество севофлурана по стоимости анестезии по сравнению с пропофолом. В исследовании *Sneyd et al.* на базе университетской клиники Плимута (Великобритания) общие затраты на гипнотический и анальгетический компоненты анестезии при проведении краниотомии составили в среднем 58,63 фунтов стерлингов в группе пропофола и 39,03 фунтов стерлингов в группе севофлурана (при потоке свежего газа 1,5 л/мин) [252]. Схожие результаты были получены и в исследовании стоимости анестезии при хирургическом лечении межпозвоночных грыж [213]. Естественным ограничением в использовании результатов данных исследований в контексте реалий отечественного здравоохранения является их проведение вне нашей страны. Кроме того, сбор данных для этих работ проводился уже почти 20 лет назад, но они продолжают цитироваться, в том числе, и в отечественной литературе [25]. Между тем, представляется, что ситуация за эти годы могла существенно измениться.

Безусловно, скрупулёзный фармакоэкономический анализ требует всесторонней оценки не только прямых расходов на конкретный препарат, но и оценки всех возникающих вспомогательных расходов. Для пропофола это прежде всего шприцы, переходники и венозные линии, необходимые для удобного проведения внутривенной анестезии, а для севофлурана – испаритель, адсорбент, расходы на современную анестезиологическую станцию. Впрочем, стоит отметить, что на сегодняшний день организация рабочего места анестезиолога мало зависит от преимущественно используемого типа анестезии. В связи с этим, постараемся оценить только те расходы, которые непосредственно связаны с анестетиком (на момент середины 2019 года).

Воспользуемся моделью пациента 80 кг, которому необходимо провести плановую краниотомию, которая в нашем центре в среднем длится около 5 часов. При проведении анестезии пропофолом примерный расход анестетика составит 20 мл на индукцию и примерно 50 мл/ч для поддержания анестезии (вероятно, даже меньше, если используется BIS-мониторинг), т.е. суммарно 270

мл пропофола. При использовании препарата Пропофол Каби™ (Fresenius, Германия) в ампулах по 20 мл, исходя из цены одной ампулы равной 105 рублей, сумма расходов по данной статье составит около 1470 рублей.

Расход севофлурана на поддержание анестезии такой же продолжительности может достигать 55-60 мл [2, 7]. Исходя из цены препарата Севоран™ (Abvie, Великобритания) – 8963 рубля за флакон 250 мл – стоимость поддержания анестезии составит около 2000 рублей. Безусловно, расход севофлурана может быть ограничен за счет снижения потока свежего газа, который, впрочем, исходя из инструкции, не должен быть ниже 1 л/мин. Тем не менее, очевидно, что тезис о более низкой стоимости ингаляционной анестезии по сравнению с пропофолом, на сегодняшний день нельзя признать неоспоримым.

Отдельного обсуждения заслуживает проблема клинической значимости выявленных в рандомизированных исследованиях различий между пропофолом и ингаляционными анестетиками, касающихся влияния на ВЧД и частоту ПОТР. Представляется, что они не столь малозначимы, как кажется на первый взгляд. Ведь ПОТР, частота которой выше при использовании ингаляционных анестетиков, это не только неприятное ощущение после операции – это неизбежный эпизод повышения АД и ВЧД, а значит и связанный с этим риск развития острой послеоперационной гематомы, которая в нейрохирургии носит жизнеугрожающий характер.

Что касается прямого влияния ингаляционных анестетиков на ВЧД, то не вызывает сомнений, что свойственное им повышенное кровенаполнение мозга, обусловленное расширением сосудов, может быть успешно компенсировано гипервентиляцией или гиперосмолярными растворами [44, 237]. Однако стоит ли рисковать проявлением этого свойства в виде повышенного напряжения мозговой ткани у конкретного пациента, которое может препятствовать аккуратной работе хирурга в операционной ране, если мы выбираем ингаляционный анестетик в качестве базовой методики? На наш взгляд, нерационально выглядит планирование анестезии на основе ингаляционной

анестезии, при котором в резерве остается пропофол на случай выявления повышенного напряжения мозговой ткани – зачем по ходу операции переключаться между методиками, если можно выбрать более физиологически обоснованный подход, обеспечивающий лучшие условия. Важно также помнить, что мероприятия, направленные на улучшение релаксации мозга, сами несут в себе риск побочных эффектов. Гипервентиляция при длительном применении может привести к ишемическому поражению мозга [75], а гиперосмолярные растворы – к гиповолемии и электролитным нарушениям [232]. Наш собственный опыт рутинного использования пропофола говорит о невысокой частоте повышенного напряжения ткани мозга при таком подходе к анестезии – наблюдательное исследование, выполненное в нашем центре и включившее около 300 краниотомий, показало, что жалобы на недостаточную релаксацию мозга, препятствующую работе хирурга, поступают лишь в 4% случаев при использовании пропофоловой анестезии.

Еще один специфический аспект, определяющий, на наш взгляд, некоторый приоритет пропофола перед ингаляционными методиками в нейрохирургии, это воздействие на электрофизиологическую активность мозга. В первую очередь пропофол характеризуется противозепилептическими свойствами, в отличие от ингаляционных средств [56, 159]. Учитывая высокую распространенность симптоматической эпилепсии среди пациентов с опухолевым поражением мозга, это свойство пропофола создает дополнительный элемент безопасности, по крайней мере, в раннем послеоперационном периоде. Возможно еще более важным в практическом плане свойством пропофола является меньшее влияние на показатели нейрофизиологических методов контроля сохранности анатомической целостности структур ЦНС [189, 236]. В последние годы высокотехнологичную нейрохирургическую помощь уже трудно представить без применения интраоперационного нейрофизиологического мониторинга в виде соматосенсорных вызванных потенциалов, моторных вызванных потенциалов, транскраниальных моторных потенциалов, картирования ядер ствола или

электрокортикографии. При этом использование ингаляционных анестетиков в дозировках выше 0,5 МАК приводит к существенному подавлению амплитуды вызванных ответов и повышению латентности, что снижает информативность исследования [18, 117]. В отдельных работах даже использование столь низких концентраций не позволяло провести нейрофизиологический мониторинг, что заставляло анестезиолога перейти на внутривенную анестезию [250].

Таким образом, на наш взгляд, несмотря на отсутствие абсолютных доказательств преимущества внутривенной или ингаляционной анестезии в нейрохирургии, комплекс физиологических и фармакологических свойств пропофола делает его более универсальным средством, в большей степени подходящим для рутинного использования, по крайней мере, в интракраниальной хирургии. Среди его основных преимуществ перед севофлураном и десфлураном, которые следует отметить:

- Меньшую частоту послеоперационной тошноты и рвоты,
- Более низкий уровень внутричерепного давления на фоне его применения,
- Антиконвульсантную активность,
- Обеспечение лучших условий для интраоперационного нейрофизиологического мониторинга.

Кроме того, на сегодняшний день не существует доказательств превосходства ингаляционных анестетиков по показателям скорости пробуждения, гемодинамической стабильности, исходов лечения. Это приводит нас к заключению, что не существует объективных причин предпочесть ингаляционную анестезию в качестве базового подхода к реализации концепции ускоренного послеоперационного восстановления в нейрохирургии.

## **Глава 4. Анальгетический компонент анестезии и послеоперационное обезболивание после краниотомии.**

Анальгетический компонент анестезии не менее важен, чем седативный, поскольку в контексте ускоренного послеоперационного восстановления, наличие боли после операции является наиболее частым препятствием к активизации пациента, подавляющим мотивацию пациента к наращиванию собственной активности. Традиционно в рамках концепции ускоренного послеоперационного восстановления внимание специалистов фокусируется на возможностях снижения применения опиоидных анальгетиков, как препаратов, способных излишне потенцировать и пролонгировать седацию, приводить к подавлению дыхания, а также вызывать негативное воздействие на эффективность борьбы с послеоперационной болью, вызывая гипералгезию [125, 256]. Этот вектор исследований справедлив и для нейрохирургии. Как отмечалось в Главе 2, в зоне нашего внимания в рамках данного проекта были вопросы возможности периоперационного использования НПВС (а именно, лорноксикама) при проведении краниотомии, а также вопрос оптимального применения регионарной анестезии скальпа (до операции или в конце вмешательства) для обеспечения послеоперационного обезболивания.

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

В данное исследование в 2014 году было включено 20 пациентов, которым было проведено плановое интракраниальное вмешательство, направленное на удаление опухоли головного мозга.

Введение лорноксикама по упреждающей схеме, описанной в Главе 2, обеспечило удовлетворительное обезболивание у всех пациентов рассматриваемой группы. Трамадол, который был выбран в качестве резервного



препарата для обезболивания, не применялся ни у одного пациента. Уровень послеоперационной боли по ВАШ не превышал 5 баллов ни у одного пациента в первые сутки после операции и был ниже 4 баллов на всех последующих этапах исследования.

Функциональная оценка состояния системы гемостаза по ТЭГ не выявила развития гипокоагуляции на фоне применения лорноксикама ни у одного пациента ни на одном этапе исследования (Рис. 19-23). Статистически значимого изменения показателей ТЭГ на разных этапах исследования зафиксировано не было ( $p>0,05$ ).

В частности, это касается ключевого показателя ТЭГ, которым является коагуляционный индекс (CI), суммирующий вклад различных компонентов кривой ТЭГ в общую картину сохранности системы. На рисунке 19 представлена динамика изменений средних значений данного показателя в группе пациентов, получавших терапию лорноксикамом в плановом порядке на протяжении трёх дней после операции.

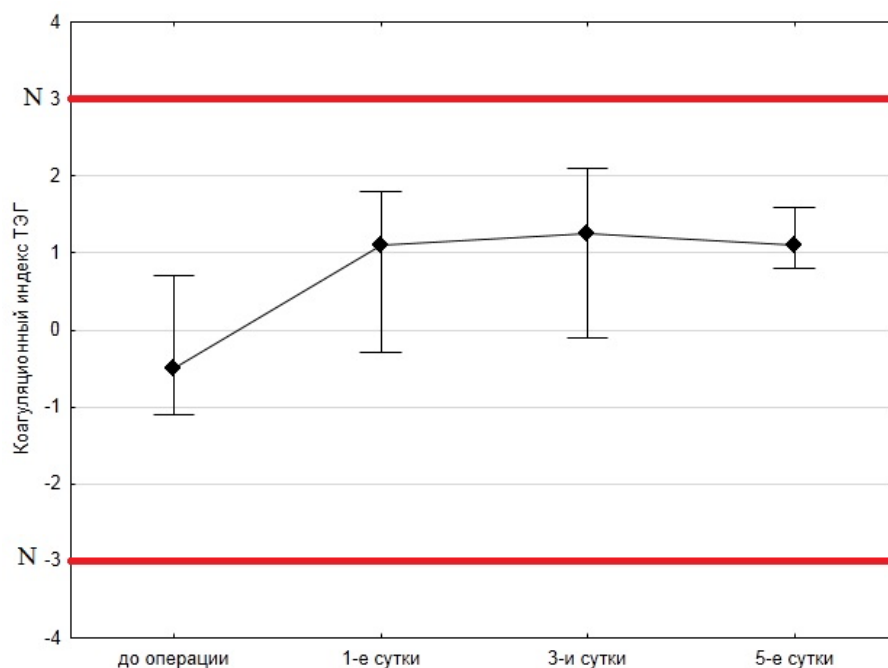


Рисунок 19. Динамика коагуляционного индекса (интервал нормы от -3 до +3, на рисунке обозначен толстыми линиями).

Аналогичное отсутствие негативной динамики проявляется и при анализе динамики прочих показателей ТЭГ: R, K, угла  $\alpha$ , максимальной амплитуды (МА).

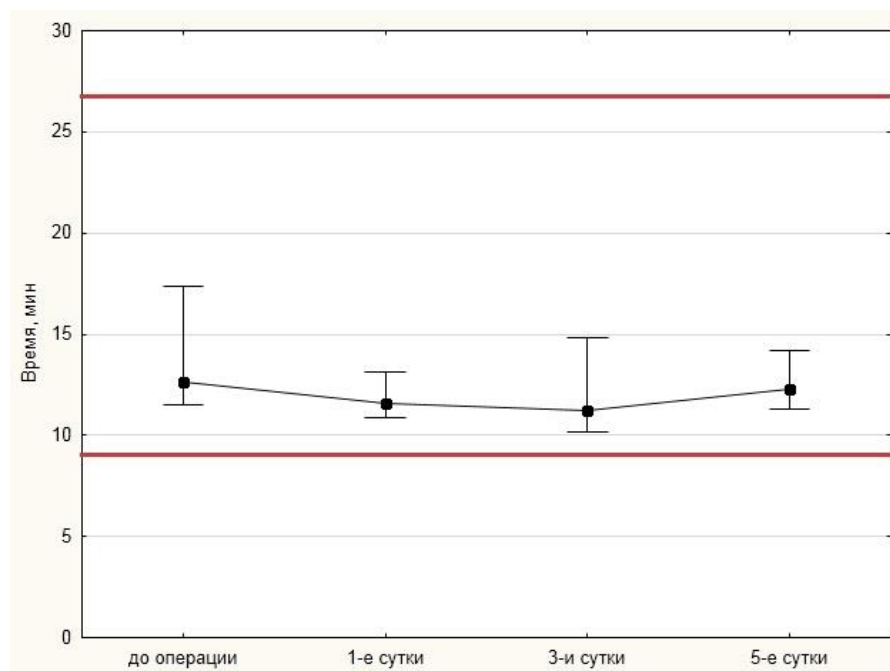


Рисунок 20. Динамика показателя R по ТЭГ на этапах исследования (интервал нормы – от 9 до 27 мин, на рисунке обозначен толстыми линиями).

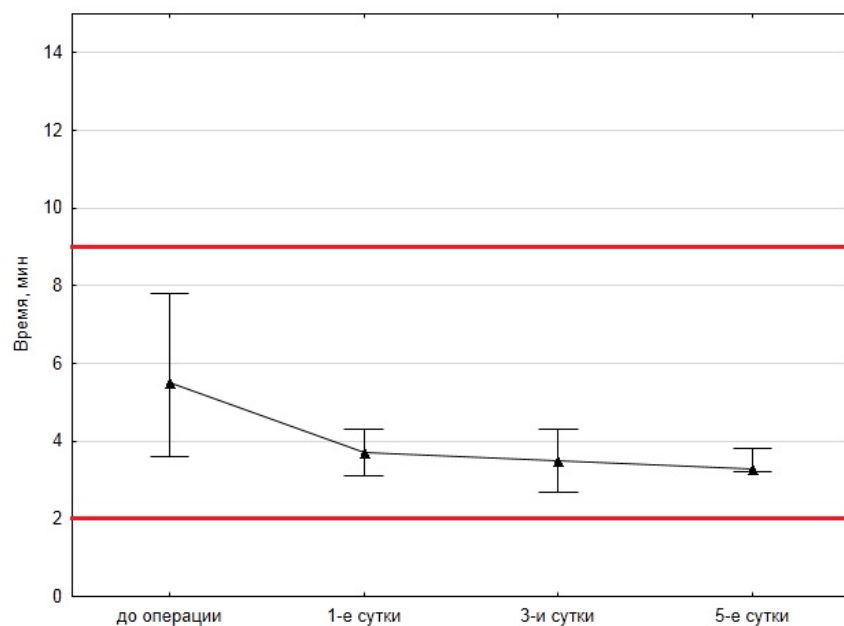


Рисунок 21. Динамика показателя K по ТЭГ на этапах исследования (интервал нормы – от 2 до 9 мин, на рисунке обозначен толстыми линиями).

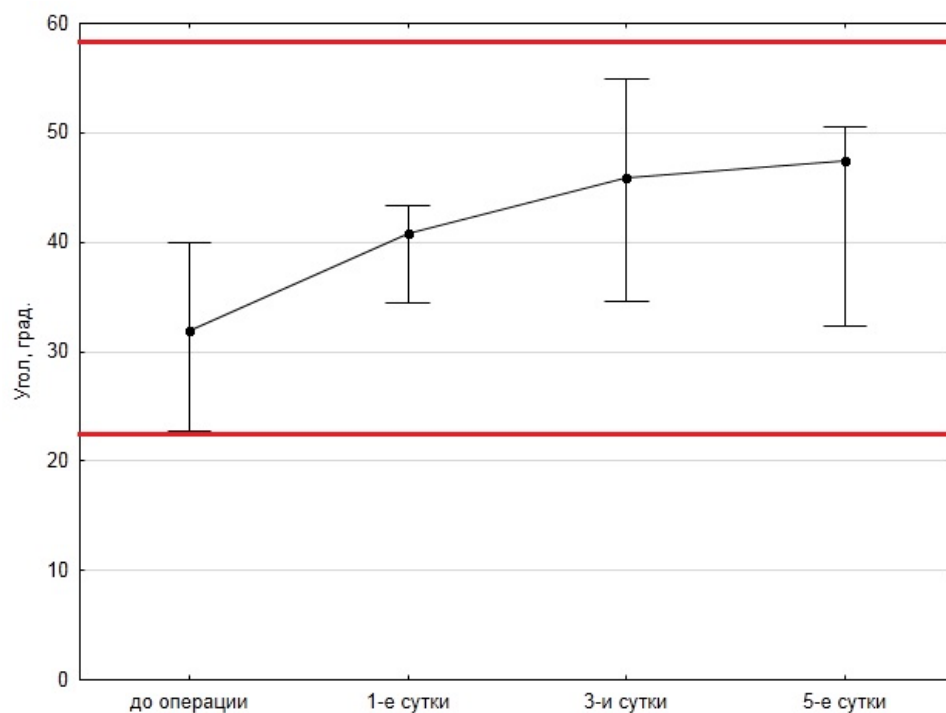


Рисунок 22. Динамика угла расхождения ( $\alpha$ ) на различных этапах исследования (интервал нормы – от 22 до 58 градусов, на рисунке обозначен толстыми линиями).

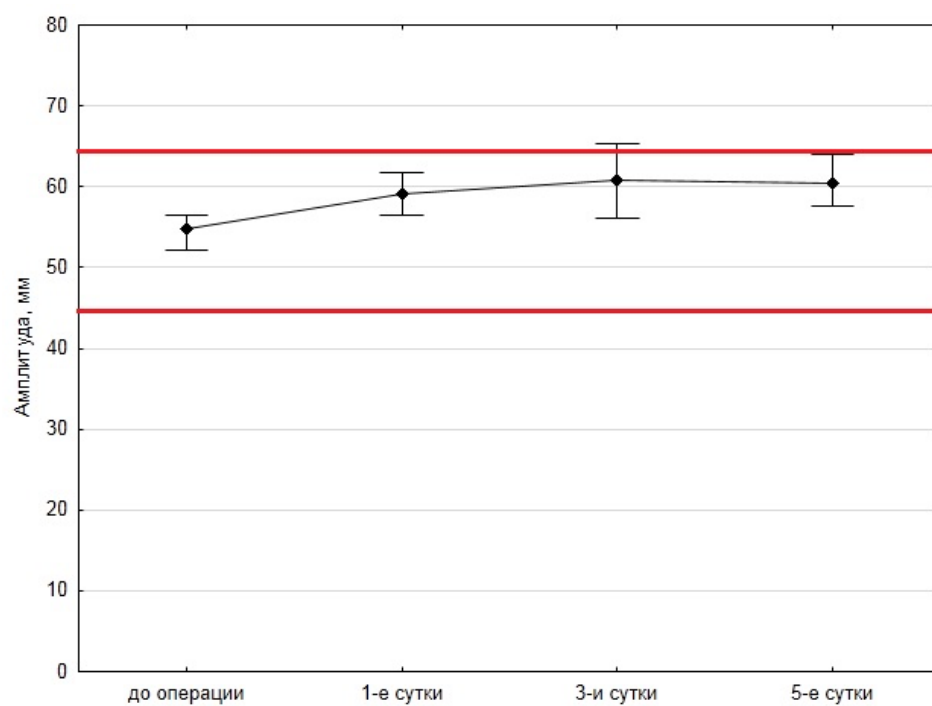


Рисунок 23. Динамика показателей максимальной амплитуды (МА) на этапах исследования (интервал нормы – от 44 до 64 мм, на рисунке обозначен толстыми линиями).

Последний показатель особенно важен, поскольку в наибольшей степени коррелирует с сохранностью тромбоцитарного звена гемостаза и эффективностью формирования фибриновых сгустков. Как хорошо заметно на графике, плотность сгустка в послеоперационном периоде не имеет тенденцию к уменьшению, а скорее наоборот.

Важнейшим подтверждением сохранности функциональной активности тромбоцитов в рассматриваемой группе пациентов являются результаты более селективного теста их агрегационной активности (коллаген-эпинефриновый тест по методике PFA). Эта методика, несмотря на то, что в литературе можно найти указания на некоторые недостатки и ограничения в воспроизводимости показателей [95, 172], в частности зависимость от уровня гематокрита, количества тромбоцитов и содержания фактора Виллебранда в крови, остается весьма специфичным методом оценки сохранности тромбоцитарной составляющей гемостаза. Данный подход традиционно используется для контроля эффективности применения ацетилсалициловой кислоты (аспирина), а поскольку все НПВС имеют общий механизм воздействия на состояние рецепторов тромбоцитов, этот тест можно считать релевантным и для оценки эффекта лорноксикама. Результаты исследования данной функции, которые свидетельствуют об отсутствии значимого эффекта подавления лорноксикамом в послеоперационном периоде агрегации тромбоцитов, представлены на рисунке 24.

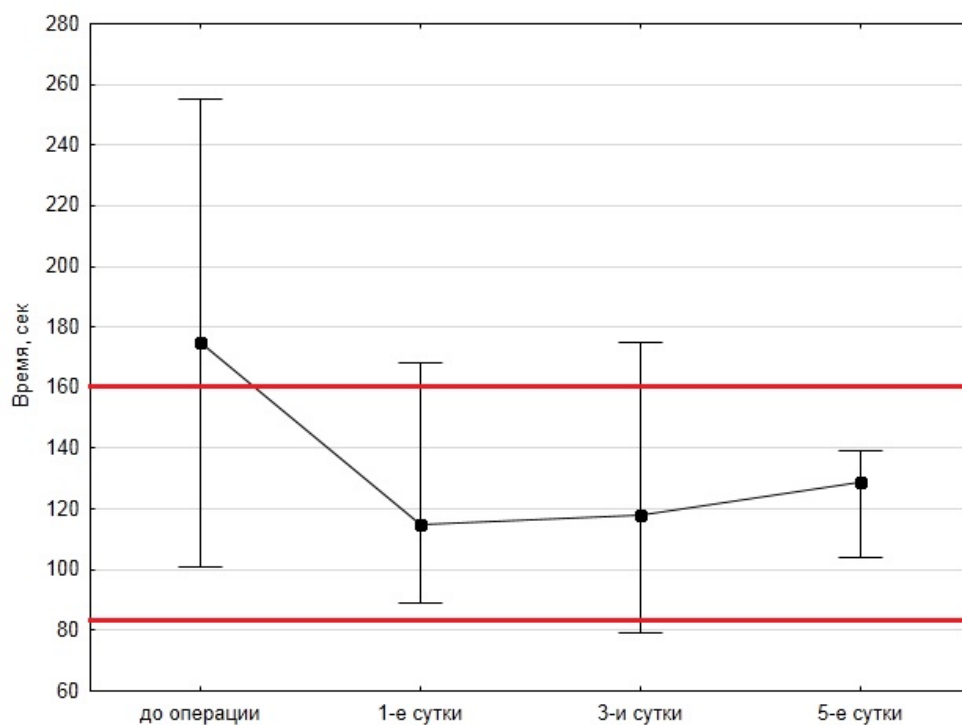


Рисунок 24. Динамика функции тромбоцитов по коллаген-эпинефриновому тесту (интервал нормы – от 84 до 160 сек, на рисунке обозначен толстыми линиями).

Вопрос влияния НПВС на состояние гемостаза достаточно подробно рассмотрен в мировой литературе. Прежде всего, это, конечно, касается первого препарата из этой группы – ацетилсалициловой кислоты, т.е. аспирин [239]. В отличие от остальных одногруппных препаратов, его первоначально рассматриваемое как побочное антиагрегантное действие, в итоге стало одним из основных показаний к использованию – для профилактики тромботических осложнений у пациентов с хронической ИБС. На сегодняшний день клиническими рекомендациями признается отсутствие необходимости в прерывании приема аспирина перед большинством типов оперативных вмешательств [78, 161]. В то же время рекомендует отказаться от использования аспирина, если риск кровотечения перевешивает риск потенциальных сердечно-сосудистых осложнений. Несомненно к разряду такого рода ситуаций относится интракраниальная нейрохирургия.

Принципиальным отличием аспирина от прочих НПВС является необратимый характер блокирования циклооксигеназы в тромбоцитах [242]. То есть для восстановления нормальной функции необходима замена самих тромбоцитов, подвергшихся воздействию аспирина на вновь синтезированные. В норме этот процесс может занимать 14 дней после отмены препарата. Действие же большинства других НПВС, в том числе лорноксикама, диклофенака, ибупрофена, кеторолака, индометацина и т.д. оканчивается после выведения препарата из кровотока. Именно поэтому риск их воздействия на систему гемостаза традиционно рассматривается как менее выраженный.

В то же время есть данные о том, что этот эффект может быть значительным. В частности, в работе *Blaicher et al.*, основанной на использовании той же методики, что и в нашем исследовании (PFA), у 44 добровольцев было зафиксировано увеличение времени закрытия апертуры в кассете прибора, т.е. подавление агрегации тромбоцитов, в группах, получавших аспирин, диклофенак и лорноксикам через 3 и 12 часов после приема препарата (в исследовании были использованы пероральные формы). Интересно, что в группе, получавшей рофекоксиб, т.е. НПВС с селективным подавлением циклооксигеназы 2 типа, эффекта подавления не отмечалась, поскольку в мембране тромбоцитов отсутствует этот подтип ферментов [52]. Авторы делают вывод о большей безопасности рофекоксиба в плане сохранности гемостаза, что однако не спасло этот препарат от фактического вывода из клинического оборота в связи с повышенным риском инфарктов и инсультов при его хроническом приеме [55, 59].

Наше исследование прямо противоречит результатам *Blaicher et al.* – все измеренные показатели демонстрируют тенденцию вовсе не к гипокоагуляции в первые несколько суток после операции, которую можно было бы ожидать и которой мы опасаемся при использовании препаратов из группы НПВС в нейрохирургии [214], а наоборот – пусть незначимую статистически, но все же тенденцию к гиперкоагуляции. Это касается и скорости появления первых сгустков фибрина в пробе, как маркера эффективности работы плазменных

компонентов гемостаза (параметр R), и укорочения времени достижения максимальной плотности сгустка (параметр K) и скорости образования прочного фибринового сгустка (показатель  $\alpha$ ), и параметры, в формирование которых вносит решающий вклад агрегация тромбоцитов (МА и коллаген-эпинефриновый тест).

Принципиально этот феномен можно объяснить конкурирующим и более выраженным эффектом собственно прокоагуляционного воздействия хирургической травмы, которой не было в исследовании *Blaicher et al.* [249]. В рамках запуска естественного физиологического репарационного механизма, антикоагуляционный эффект лорноксикама просто остается незаметен для методик, оценивающих функциональное состояние гемостаза.

Наверное, с этим связано совпадение наших данных с результатами *Thwaites et al.* [262]. В это исследование было включено 30 пациентов, которым выполнялись артроскопические вмешательства на коленном суставе. Периоперационное использование кеторолака, близкого по действию к лорноксикаму препарата, не привело к увеличению ни времени кровотечения, ни изменения показателей агрегометрии, ни показателей ТЭГ. При этом измеренный уровень тромбосана указывал на высокую эффективность действия НПВС.

Подводя итог нашего исследования можно смело говорить об отсутствии доказательств негативного влияния лорноксикама, применяемого даже в значительных дозировках 24-32 мг/сутки, на систему гемостаза в первые несколько суток после перенесенной краниотомии. Основные функциональные показатели остаются в пределах нормальных значений, не вызывая развития клинически значимой гипокоагуляции.

Несмотря на такие результаты, следует подчеркнуть, что эти результаты справедливы для группы соматически сохранных пациентов без предрасполагающих нарушений коагуляции. Кроме того, важным фактором, который может изменить вклад НПВС в состояние системы гемостаза является объем интраоперационной кровопотери. В рассматриваемом исследовании этот

объем был небольшим. Однако в случае массивной кровопотери и большого интраоперационного потребления тромбоцитов, эффект лорноксикама на суммарные показатели гемостаза может оказаться не столь малым. Возможно в связи с этим значимое подавление функции тромбоцитов по данным агрегометрии на фоне преемтивного использования лорноксикама через 15 минут, 4 и 8 часов после внутривенного введения было отмечено в исследовании *Felfernig et al.*, проведенного на 20 пациентах, перенесших плановые торакальные операции со средней кровопотерей около 1 литра [97].

С целью упреждающей анальгезии в генеральной совокупности нейрохирургических пациентов, вероятно, все-таки более безопасным следует признать использование парацетамола. Лорноксикам целесообразно оставить для использования в послеоперационном периоде при наличии достоверных данных об отсутствии факторов, способных усугубить его антикоагулянтные фармакологические свойства.

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

В данное исследование в 2017-2018 годах было включено 56 пациентов, которым проводилось плановое удаление супратенториальной опухоли головного мозга. У 28 из этих больных регионарная анестезия скальпа выполнялась до разреза, а у 28 – после ушивания раны в конце операции. Демографические данные групп представлены в Таблице 3 (Раздел 2.2.2). Статистически значимых различий по клинико-демографическим данным между группами не было зафиксировано, что позволяет считать эти группы сравнимыми. Оценки боли по ВАШ были получены у всех пациентов в точках исследования 2, 6 и 24 часа. В точке 12 часов оценка была проведена только у 12 из 28 пациентов (43%) в группе «До разреза» и у 10 из 28 пациентов (36%) в группе «После операции», что обусловлено тем, что эта точка чаще всего



приходилась на ночное время и пациенты спокойно спали в палате отделения. В этом случае мы не будили больных и не собирали данные по ВАШ.

Ключевым результатом исследования является отсутствие разницы по оценке интенсивности болевого синдрома между двумя рассматриваемыми группами (Таблица 12). Через сутки после операции медиана распределения оценок боли по ВАШ как в группе «До разреза», так в группе «После операции» была равна нулю, интерквартильный размах также был практически идентичен.

Таблица 12. Оценка боли по ВАШ у пациентов на разных этапах исследования (медиана [интерквартильный размах]).

<i>Оценка по ВАШ</i>	<i>Группа «До разреза»</i>	<i>Группа «После операции»</i>
Через 2 часа	0 [0;2]	0 [0;1]
Через 6 часов	1 [0;2]	0 [0;1]
Через 12 часов	1 [0;2]	1 [0;2]
Через 24 часа	0 [0;2]	0 [0;3]

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. 25).

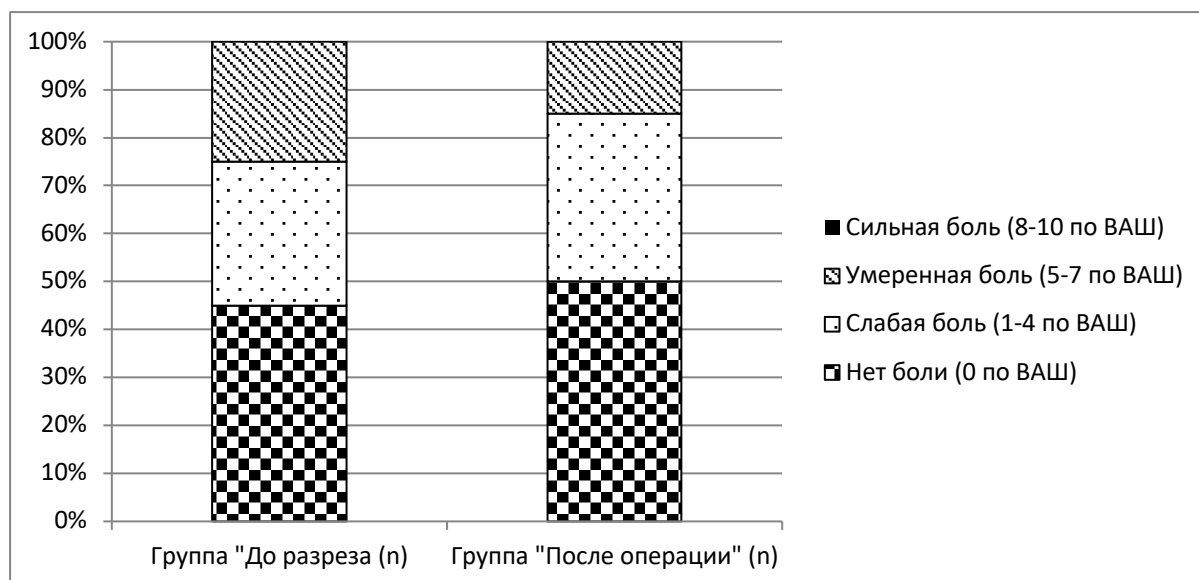


Рисунок 25. Распределение пациентов по уровню жалоб на послеоперационную боль в течение 24 часов после операции.

В случаях, когда пациенты обращались за дополнительным обезболиванием в послеоперационном периоде (12 пациентов (43%) в группе «До разреза» и 10 пациентов (38%) в группе «После операции»), эта проблема успешно была решена за счет дополнительного назначения парацетамола (1000 мг) или трамадола (100 мг). Время обращения за дополнительным обезболиванием варьировало чрезвычайно сильно в обеих группах и составляло, соответственно, 5 [1,5;8] и 2 [1;11] часов ( $p > 0.05$ ).

По интраоперационному расходованию пропофола разница между группами зафиксирована не была (Таблица 13). Однако потребление фентанила в группе «До разреза» было значимо меньше, чем в группе «После операции»:  $1,6 \pm 0,7$  мкг/кг/ч и  $2,4 \pm 0,7$  мкг/кг/ч ( $p = 0,01$ ). При этом время пробуждения после операции между группами значимо не отличалось ( $20 \pm 16$  минут в группе «До разреза» и  $29 \pm 21$  минут в группе «После операции» ( $p > 0,05$ )). Кроме того не было зафиксировано эпизодов артериальной гипертензии по ходу операции или при пробуждении (Таблица 13).

Таблица 13. Периоперационное использование препаратов и частота эпизодов гемодинамической нестабильности по ходу операции.

	<b>Группа «До разреза»</b>	<b>Группа «После операции»</b>	
Пропофол, мг/кг/ч	7.5±2.3	8.2±2.5	p>0.05
Фентанил, мкг/кг/ч	1.6±0.7	2.4±0.7	<b>p=0.01*</b>
Ропивакаин, мг/кг	1.9±0.6	1.8±0.8	p>0.05
Кристаллоиды, мл/кг/ч	4±2.1	4.4±2.6	p>0.05
Коллоиды, (n)	5/28	2/28	p>0.05
Атропин, (n)	4/28	1/28	p>0.05
Норадреналин, (n)	1/28	0/28	p>0.05
Гипертензия (повышение АД выше 20% от базового)	1/28	3/28	p>0.05
Гипотензия (АД<80/60 мм.рт.ст.)	2/28	0/28	p>0.05
Тахикардия (ЧСС >90 уд/мин)	1/28	1/28	p>0.05
Брадикардия (ЧСС <50 уд/мин)	2/28	0/28	p>0.05
Парацетамол	9/28	7/28	p>0.05
Трамадол	3/28	3/28	p>0.05

Суммируя все представленные результаты можно говорить о схожей эффективности, в контексте обеспечения послеоперационного обезболивания, обоих подходов к использованию регионарной анестезии скальпа при проведении супратенториальной краниотомии. Фактически оба подхода обеспечили отсутствие проблемы послеоперационной боли в первые сутки после операции у половины пациентов, включенных в исследование. Даже умеренная боль фиксировалась только в отдельных случаях.

Особенно очевидна высокая эффективность регионарной анестезии скальпа при сравнении наших результатов с данными, полученными в исследованиях, в которых в группах контроля не предусматривалась анальгетическая терапия [134, 138]. В таких работах средний уровень боли по ВАШ у пациентов достигал 30-60 мм. Показательно также, что по данным обсервационных исследований, в которых специальных мероприятий по контролю послеоперационной боли не проводилось, в первые сутки после супратенториальной краниотомии частота сильной боли могла достигать 25%, а умеренной – еще 30% [158]. Важно отметить, что боль – это одна из основных причин повышения АД в послеоперационном периоде, которое, в свою очередь, является одним из основных факторов риска формирования острой послеоперационной гематомы, с потенциально фатальными последствиями для пациента [43].

Важно, что в отличие от НПВС и опиоидных анальгетиков, регионарная анестезия, выполняемая с помощью современных местных анестетиков длительного действия (ропивакаин, левобупивакаин и т.д.) не обладает существенными побочными эффектами. Не отмечены какие-либо токсические эффекты этих препаратов и в нашем исследовании.

Основным преимуществом предоперационного использования регионарной анестезии является значимое снижение потребности пациента в использовании опиоидных анальгетиков по ходу операции. И, хотя, в рамках данного исследования это не привело к значимому ускорению пробуждения после операции, представляется, что при включении в исследование большего

количества пациентов эта разница в 45% могла стать статистически достоверной. В виду того, что в наше исследование включались только соматически сохранные пациенты, эпизоды гемодинамической нестабильности были редки в обеих группах. Однако, вне всякого сомнения, предоперационно выполненная регионарная анестезия способна подавлять гемодинамический ответ на хирургическую агрессию, обратной стороной которой и является уменьшение потребления опиоидов, интраоперационное дозирование которых, в основном, определяется динамикой гемодинамических показателей.

Следует отметить, что полученные в данном исследовании данные не могут быть просто экстраполированы на ситуацию субтенториальной краниотомии, поскольку характер иннервации и объем мышечной ткани этой области, не всегда позволяют добиться столь же высокой эффективности регионарной анестезии. Специалисты сходятся во мнении, что болевой синдром после такого типа краниотомии может быть более выражен [111, 256]. Тем интереснее результаты, полученные в исследовании Akcil et al., проведенного на 47 пациентах, перенесших плановую субтенториальную краниотомию [35]. После сравнения двух методик – регионарной анестезии и инфильтрации линии разреза – с группой плацебо, авторы приходят к выводу о высокой эффективности регионарной методики для предотвращения гемодинамического ответа на установку шипов скобы Мэйфилда, а также на разрез. Более того, в той же группе отмечались более низкие оценки боли по ВАШ в раннем послеоперационном периоде и меньшее потребление опиоидов по ходу операции. Даже использование просто инфильтрации линии разреза без введения анестетика в точках выхода чувствительных нервов скальпа приводило в данном исследовании к проявлению клинически значимых позитивных результатов в смысле контроля боли, не достигая, впрочем, эффективности полноценной регионарной анестезии.

Ряд авторов указывают на целесообразность использования как раз более простого подхода в форме только инфильтрации длительно действующим анестетиком линии разреза при краниотомии [219]. Однако нам представляется,

что полноценная регионарная анестезия скальпа не настолько сложна в выполнении, чтобы отказаться от нее в пользу инфильтрации. Тем более что эффективность последней даже при супратенториальной краниотомии по-видимому меньше. В частности в исследовании Song et al. [254], включившем 60 пациентов, перенесших супратенториальную краниотомию, в состав анальгетического компонента анальгезии у которых была включена инфильтрация линии разреза ропивакаином, средние оценки по ВАШ в первые сутки после операции были выше, чем в проведенном нами исследовании.

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. Эти свойства и отсутствие клинически значимых побочных эффектов, на наш взгляд делает рассматриваемую методику необходимым стандартом анестезиологического сопровождения, по крайней мере, супратенториальной краниотомии.

## **Глава 5. Проблема миорелаксации и остаточного нейромышечного блока в нейрохирургии.**

Остаточный нейромышечный блок представляет собой общую для любой хирургической специальности проблему, которая не только может привести к замедлению скорости восстановления после операции, но и, что еще более важно, может стать причиной развития послеоперационных дыхательных осложнений (ателектазов, пневмонии и т.д.). Учитывая большой риск внутрибольничных инфекций в современной клинической практике, а также возможное нарушение регуляции дыхания и глотания после интракраниальных вмешательств, вопрос контроля и управления нейромышечным блоком в нейрохирургии характеризуется особой актуальностью. Это обсервационное исследование было направлено на оценку текущего подхода к обеспечению миорелаксации и частоты встречаемости остаточного нейромышечного блока в нашей клинике.

Исследуемую группу составили 80 пациентов, демографические показатели которых представлены в Таблице 4 (Раздел 2.3).

В подавляющем большинстве случаев в нашей клинике миорелаксация обеспечивалась введением рокурония, лишь у двух пациентов использовалась комбинация суксаметония и пипекурония. В связи с этим, при анализе полученных данных мы сфокусировались на показателях только пациентов, у которых был использован первый вариант обеспечения нейромышечного блока.

При проведении большинства операций анестезиолог ограничивался только однократным введением рокурония в начале анестезии для проведения интубации трахеи. Повторное введение рокурония проводилось лишь в 16% случаев. Продолжительность операций в исследуемой группе варьировала от 100 до 420 минут, в среднем составляя  $246 \pm 81$  минут, т.е. более 4-х часов. Расход анестетиков по группе составил, с учетом индукционных доз,  $6,32 \pm 1,31$  мг/кг/ч пропофола и  $2,5 \pm 0,7$  мкг/кг/ч фентанила.

Несмотря на указанный подход к миорелаксации, факт остаточного нейромышечного блока на момент окончания операции был зафиксирован в 5 случаях (6%) (показатель менее 90% по данным ТОФ-мониторинга). При этом продолжительность указанных вмешательств составляла в двух случаях 100 и 110 минут, а в трех оставшихся более 200 минут. Повторное введение рокурония производилось в трех случаях из пяти. Во всех случаях остаточный нейромышечный блок был успешно устранен с помощью сугаммадекса 200 мг.

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. Распределение продолжительности блока в группе представлено на Рисунке 26.

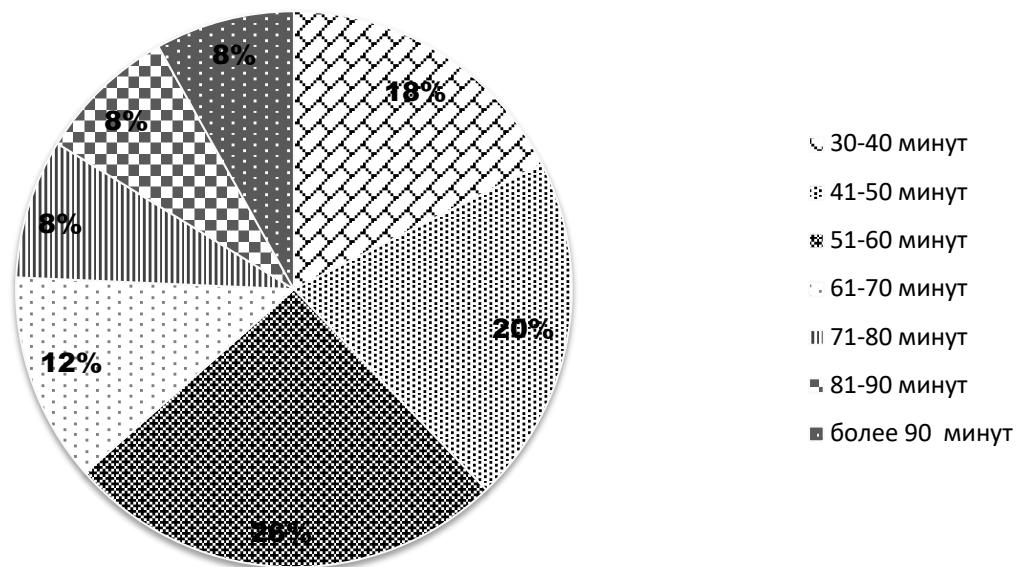


Рисунок 26. Распределение длительности действия рокурония у пациентов в исследуемой группе.

Как видно на диаграмме, 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 большинством анестезиологов 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. Интересно, что если по ходу анестезии рокуроний вводился дополнительно (чаще всего, в половинной дозе 0,3 мг/кг), время восстановления после повторного введения соответствовало времени восстановления после первой инъекции, т.е. не отмечалось кумуляции и существенного увеличения продолжительности действия препарата.

По данным исследования отмечается наличие корреляции между скоростью восстановления и возрастом пациентов ( $p < 0,05$ ) (Рис. 27). При этом коэффициент Пирсона ( $r$ ) равнялся 0,44 (слабая корреляция). У пожилых пациентов (старше 60 лет) средняя продолжительность действия рокурония была значимо больше, чем у более молодых:  $82 \pm 47$  минут против  $53 \pm 16$  минут ( $p < 0,05$ ).

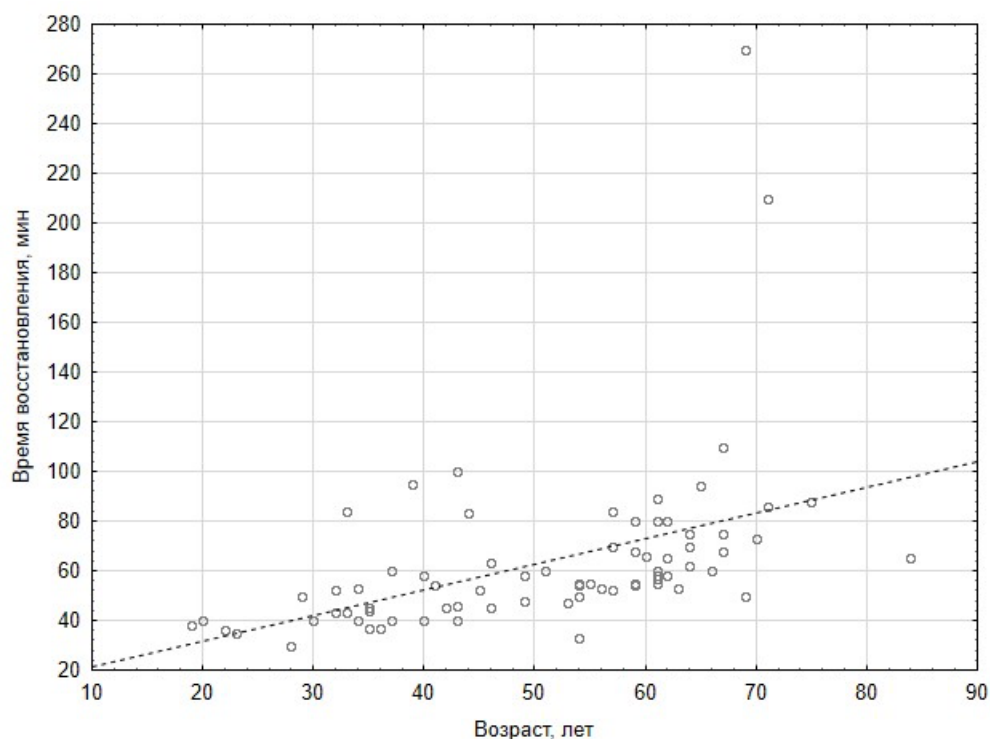


Рисунок 27. Соотношение возраста пациентов и скорости восстановления нейромышечной проводимости после однократного введения рокурония.

Аналогичной очевидной корреляции длительности действия рокурония и индекса массы тела пациентов (ИМТ) в нашем исследовании зафиксировано не было ( $p > 0,05$ ), как, впрочем, и связи с полом пациента. Однако, как и в случае с возрастом, пациенты с повышенной массой тела (ИМТ  $> 25$  кг/м<sup>2</sup>) 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.

Таким образом, можно констатировать, что проблема остаточного нейромышечного блока в нейрохирургии сохраняет свою актуальность, хотя и имеет ряд особенностей. Безусловно, распространенность этой проблемы не так велика, как, например, в абдоминальной хирургии, где при использовании рокурония, частота остаточного блока на момент экстубации по данным ТОФ может достигать 60% [40, 98]. Выявленная нами значительно более низкая частота 6%, очевидно, обусловлена взаимодействием двух факторов. Во-первых, большая средняя продолжительность нейрохирургической операции, по сравнению с абдоминальной хирургией, позволяет даже при пролонгированном действии миорелаксантов подойти к окончанию операции с восстановленной нейромышечной проводимостью, особенно, учитывая, что в нейрохирургии потребность в повторном введении этих препаратов не так выражена. Однако, с другой стороны, феномен аномально длительного действия рокурония у ряда пациентов, приводит к тому, что даже после очень длительных операций, не говоря о менее продолжительных (вентрикуло-перитонеальное шунтирование, трансназальные и эндовазальные операции и т.д.), вероятность столкнуться с остаточным блоком не равна нулю.

Полученные в ходе нашего исследования сведения о высокой вариабельности длительности действия рокурония и влиянии возраста пациента на этот показатель вполне согласуются с данными литературы [102, 201]. В частности, в работе *Furuya et al.*, в котором оценивалась скорость появления посттетанического ответа после инъекции рокурония 1 мг/кг, в группе пожилых пациентов восстановление нейромышечной передачи фиксировалось спустя 51 (27-100) минуту против 31,5 (21-45) минуты у молодых пациентов. Наша работа, основанная на оценке готовности пациентов к экстубации, демонстрирует еще большее отличие между группами и вариабельность показателей в группе пожилых пациентов.

Несмотря на то что результаты нашего исследования не позволяют говорить о наличии четкой корреляции между ИМТ и скоростью восстановления нейромышечной передачи, пациенты с аномальной длительностью действия миорелаксантов были выявлены именно в группе пациентов с избыточным весом. В связи с этим нам представляется обоснованным мнение, что данные пациенты требуют повышенного внимания и мониторинга на предмет наличия остаточного нейромышечного блока, как и отмечается в целом ряде исследований [233, 235].

Принципиально важно, что по данным больших популяционных исследований использование миорелаксантов, в связи с нарушением нормальной функции внешнего дыхания, определяет повышение риска послеоперационных, прежде всего, дыхательных осложнений [157]. Отмечается закономерно большая частота и длительность наблюдения в ОРИТ пациентов с остаточным нейромышечным блоком, что, безусловно, противоречит концепции ускоренного послеоперационного восстановления [113]. Поэтому весьма важным представляется поиск путей мониторинга и реверсии нейромышечного блока. Несмотря на то, что по данным огромного исследования POPULAR [157], важным недостатком которого, как и большинства подобных протоколов, была гетерогенность исследуемой группы, ТОF-мониторинг не обеспечивает снижение риска послеоперационных осложнений, нам представляется, что

наличие объективного критерия восстановления нейромышечной проводимости, который был использован в нашем исследовании, позволяет своевременно выявлять наличие блока и обоснованно прибегать к реверсии. Использование этой технологии особенно важно, учитывая, что надежно прогнозировать длительность действия миорелаксантов у конкретного пациента весьма непросто.

Важность обоснованного применения реверсии нейромышечного блока, во многом, определяется и экономической целесообразностью использования сугаммадекса. На сегодняшний день накопленные данные, в том числе приводимые в кохрейновском обзоре, не позволяют уверенно говорить об абсолютных клинических преимуществах этого препарата перед более традиционной комбинацией атропина и неостигмина [130], которые бы компенсировали драматическую разницу в стоимости (примерно 6000 против 7 рублей). Однако, несмотря на, по-видимому, низкую частоту тяжелых осложнений, как первого, так и второго подходов, появляется все больше работ, указывающих на заметно большую эффективность и надежность сугаммадекса [195], а также меньшую частоту легочных осложнений при его использовании [154]. В частности, в исследовании *Kheterpal et al.*, основанном на данных более 45 000 пациентов, которым проводилась некардиохирургическая плановая операция в 2014-2018 годах в одной из нескольких американских клиник, отмечается снижение частоты послеоперационных дыхательных осложнений на 30% в группе, где реверсия блока выполнялась сугаммадексом, а не неостигмином. Риск же пневмонии в первой группе был и вовсе ниже на 47% [154].

В практическом смысле, едва ли не более наглядным является очевидная любому практикующему анестезиологу лучшая переносимость сугаммадекса пациентом, в связи с отсутствием беспокойства и гиперсаливации, которые нередко сопровождают эффект неостигмина. Эти факторы определили и тенденцию к применению в нашей клинике сугаммадекса, под контролем ТОФ-

мониторинга, несмотря на неабсолютно доказанную экономическую эффективность.

В заключение стоит отметить, что проблема недопущения остаточного нейромышечного блока после операции пересекается с вопросом предотвращения нежелательных движений по ходу вмешательства, что в нейрохирургии, специальности требующей повышенной точности действий хирурга, может вести к крайне негативным последствиям для пациента. В связи с этим, вопрос рационального управления нейромышечным блоком по ходу вмешательства, обеспечивающим безопасность пациента, как с точки зрения возможности проведения нейрофизиологического мониторинга, так и с позиции отсутствия движения пациента, особенно на этапе удаления и гемостаза, требует дальнейшего изучения и обоснованной оптимизации в клинической практике.

## **Глава 6. Обеспечение гемодинамической стабильности по ходу краниотомии и при пробуждении пациента.**

В рамках реализации концепции ускоренного послеоперационного восстановления от анестезиолога в нейрохирургии требуется не только обеспечение быстрого восстановления сознания, дыхания и когнитивных функций, но и обеспечение безопасности такого рода быстрого перехода из интраоперационного в послеоперационный период. Ключевым элементом безопасности нейрохирургического пациента является обеспечение гемодинамической стабильности, поскольку артериальная гипертензия, с одной стороны, является одним из главных факторов образования острой внутримозговой гематомы в послеоперационном периоде, а гипотензия, с другой, остается опасной с точки зрения ишемических поражений, как областей мозга с нарушенной ауторегуляцией кровотока, так и других органов, в частности, сердца.

Для поиска путей решения этой проблемы в 2017-19 годах в нашем центре было проведено исследование, включившее 100 пациентов, составивших 5 групп, в соответствии с характером и заранее определенным режимом дозирования адьювантных препаратов для предотвращения развития гипертензионных проявлений: продленная инфузия дексметомидина (группа ДексДл), группа плацебо (группа П), короткая инфузия на финальных этапах операции дексметомидина (группа ДексКр), клонидина (группа Кло) и эсмолола (группа Эс). Демографические характеристики пациентов и исходный соматический статус представлены в таблице 5 (Раздел 2.4). Как видно из таблицы значимых различий между группами по этим показателям не отмечалось, что позволяет сделать вывод о сравнимости групп. Сопутствующая патология была невыражена, в соответствии с критериями включения в исследование.

Во всех пяти группах опухоли располагались супратенториально, все хирургические доступы были произведены в положении пациентов лежа на спине на операционном столе. Значительная часть патологии была представлена глиальными опухолями (49%) и менингиомами (31%), а также метастазами (10%). Во всех случаях в нашем исследовании операция завершились успешно, формирования интракраниальных гематом в послеоперационном периоде не отмечалось, реоперации не потребовалось.

Ключевым результатом описанного сопоставления методик явилась различная частота развития эпизодов артериальной гипертензии в раннем послеоперационном периоде, когда надежность достигнутого в конце операции гемостаза в ране еще остается не максимальной, а значит риск интракраниального кровотечения наиболее высок (Рис. 28).

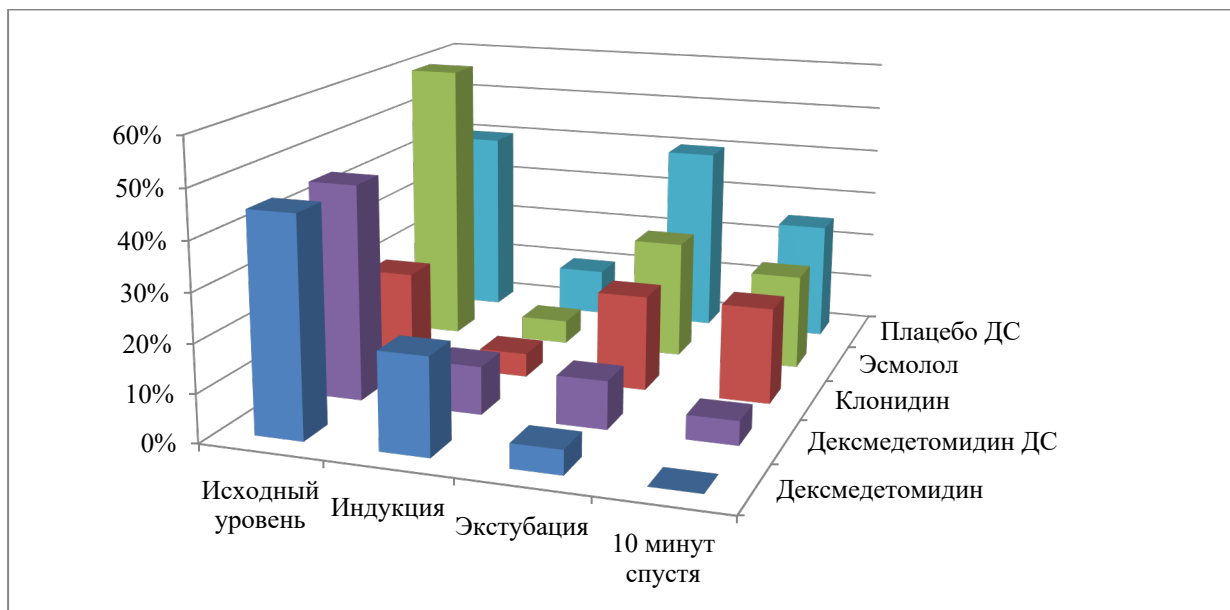


Рисунок 28. Частота развития эпизодов повышения систолического АД выше 140 мм.рт.ст. в исследуемых группах.

Как видно на рисунке такие эпизоды достоверно реже наблюдались в группе дексмедетомидина. Как продленная в течение всей операции 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), а спустя 10 минут после экстубации  $RR=0,09$  (95% ДИ 0-1,54). Важно, что одновременно в исследуемых группах не было зафиксировано эпизодов гипотензии со средним АД ниже 60 мм.рт.ст.

Вообще, общий тренд гемодинамики по ходу длительной инфузии дексмететомидина характеризовался большей стабильностью гемодинамических показателей по сравнению с группой плацебо. Интересно, что на начальных этапах операции в группе ДексДл отмечалась меньшая склонность к падению АД после индукции анестезии, а на основном этапе, в конце и при пробуждении отмечались более низкие показатели АД, не выходящие за пределы нормальных значений (Рис.29). Последнее относится и к динамике ЧСС по ходу всей операции. В соответствии с фармакологическими свойствами дексмететомидина наблюдалась сравнительно более низкая частота пульса по ходу вмешательства, при этом переход к клинически значимой брадикардии не происходит при использовании препарата в дозировке 0,5 мкг/кг/ч (Рис.30).



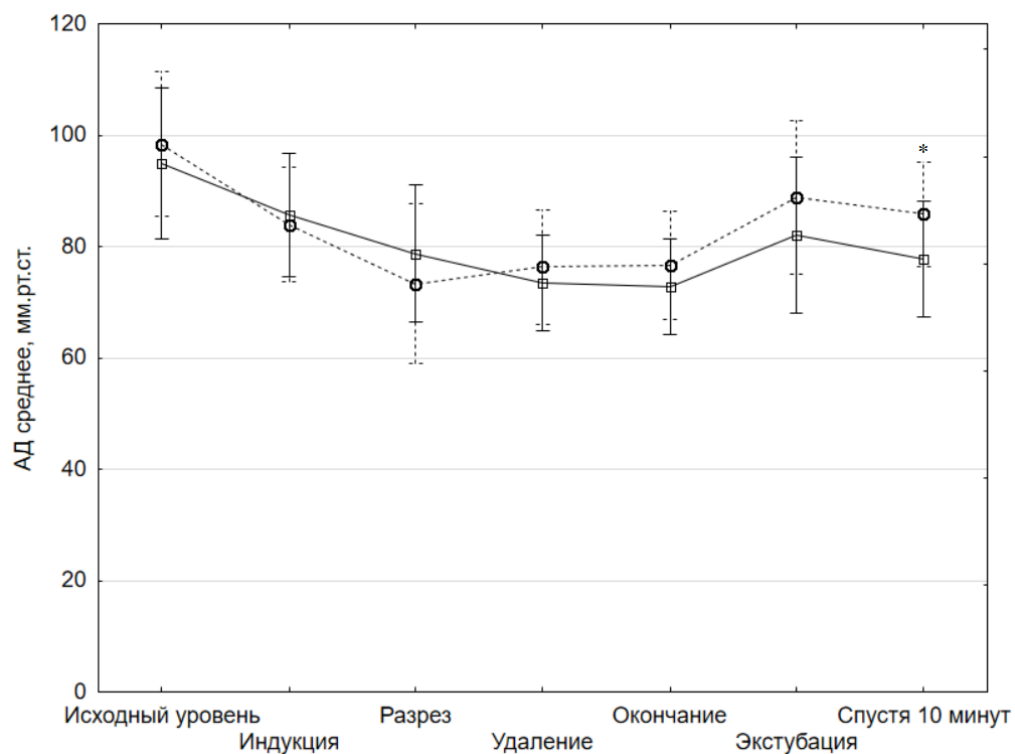


Рисунок 29. Динамика уровня среднего артериального давления по ходу операции (--°-- – группа плацебо; -□- – группа длительной инфузии дексмететомидина).

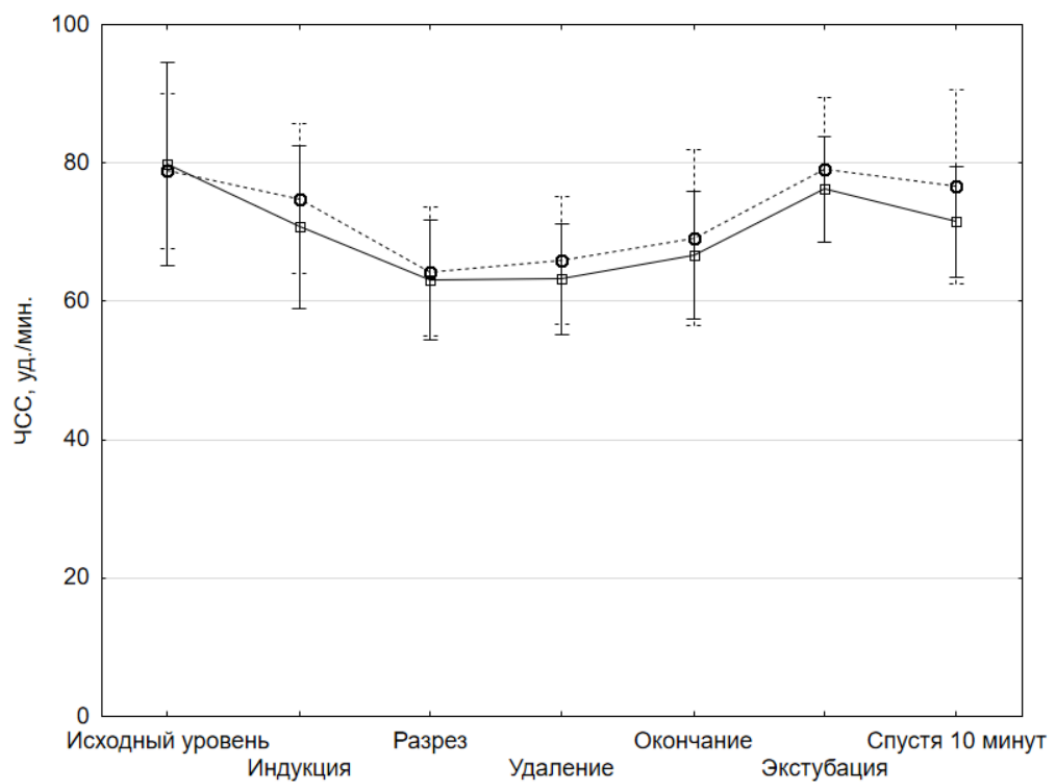


Рисунок 30. Динамика уровня ЧСС по ходу операции (--°-- – группа плацебо; -□- – группа длительной инфузии дексмететомидина).

Короткая инфузия дексмететомидина в конце операции также была ассоциирована с более низкими показателями АД при пробуждении и экстубации, но не в той степени, как пролонгированная на все вмешательство. Однако этот эффект всё же был более выражен, чем для короткой инфузии клонидина 1 мкг/кг/ч и эсмолола 1,5 мкг/кг/ч. Их эффекты по стабилизации параметров в конце операции статистически не отличались от группы плацебо (Рис. 31).

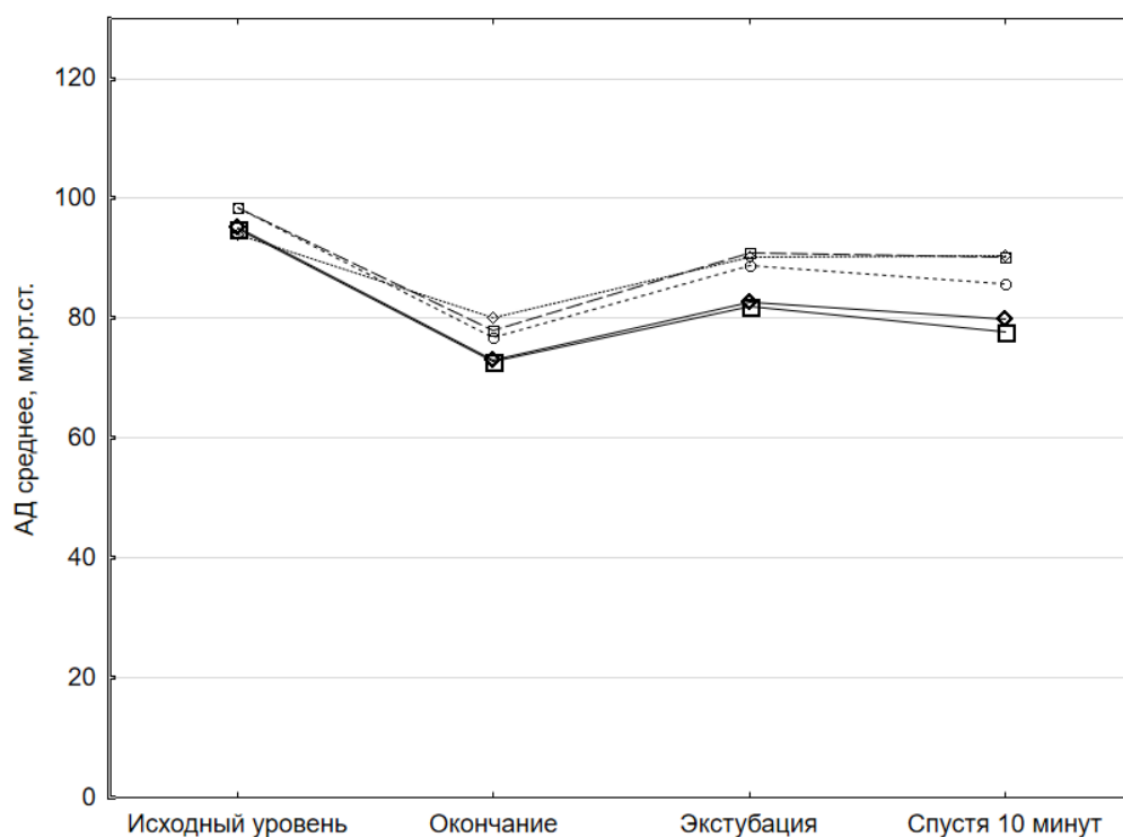


Рисунок 31. Динамика уровня среднего артериального давления в конце операции (---°--- – группа плацебо; -□- – группа длительной инфузии дексмететомидина; -◇- – группа короткой инфузии дексмететомидина; ---□--- – группа короткой инфузии эсмолола; ···◇··· – группа короткой инфузии клонидина).

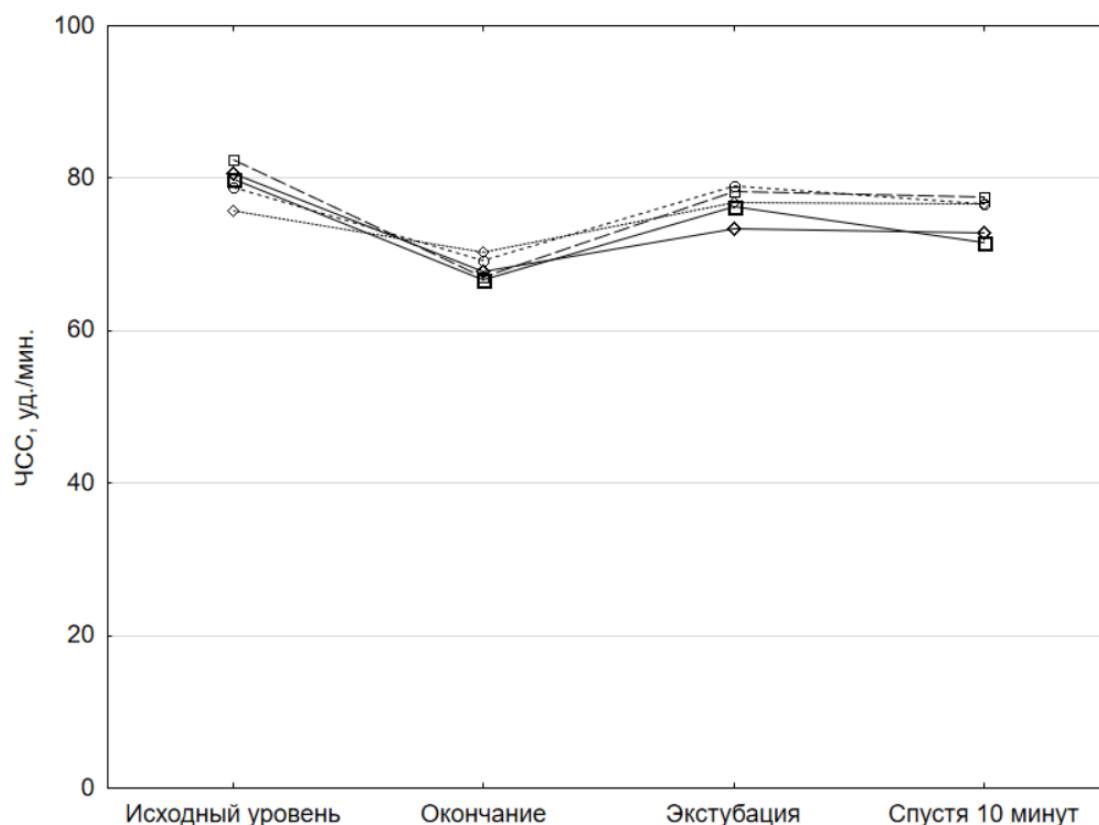


Рисунок 32. Динамика ЧСС в конце операции. (---°--- – группа плацебо; -□- – группа длительной инфузии дексмедетомидина; -◇- – группа короткой инфузии дексмедетомидина; --□-- – группа короткой инфузии эсмолола; ···◇··· – группа короткой инфузии клонидина).

Выраженных отличий по динамике ЧСС между группами не отмечалось (Рис. 32). При этом у пациентов, получавших инфузию эсмолола, наблюдалось самое широкое распределение показателя на этапе экстубации ( $78,3 \pm 16,8$  уд/мин), что в абсолютных значениях соответствовало самым высоким значениям ЧСС на этом этапе. Подобный результат в группе пациентов, получавших бета-блокаторы, можно объяснить тем, что подбор эффективной дозы препарата для каждого пациента должен быть ориентирован не только на массу тела, но и на клинический эффект при введении.

Вообще ЧСС менее 50 ударов в минуту наблюдалась в группе длительной инфузии дексмедетомидина у трех пациентов (15%); в группе короткой инфузии дексмедетомидина – у четырех пациентов (20%); в остальных группах эпизоды

брадикардии зафиксированы не были. Тем не менее, следует отметить, что инфузия дексмететомидина в применявшихся дозировках не приводила к устойчивому снижению ЧСС, что является хорошо известным возможным осложнением введения этого препарата [215, 246]. В нашем исследовании эти эпизоды носили транзиторный характер и не потребовали медикаментозной коррекции.

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) ( $p < 0,05$ ). Это связано с тем, что фоновая инфузия дексмететомидина позволила отказаться от излишнего введения фентанила за счет стабилизации гемодинамики и отсутствия подъемов АД при росте хирургической агрессии на отдельных этапах операции. Впрочем, меньшее потребление фентанила не привело к ускорению пробуждения пациентов (Таблица 14). В трёх группах, где применялись  $\alpha_2$ -адреноагонисты, пациенты просыпались достоверно позже, чем в группе плацебо и группе эсмолола ( $p < 0,05$ ). В группе длительной инфузии такая задержка в среднем длилась около 10 минут, что вряд ли можно признать клинически значимым показателем при продолжительности операции около 5 часов.

Случаи замедленного пробуждения более 30 минут после окончания операции также достоверно чаще случались в группах пациентов, получавших  $\alpha_2$ -адреноагонисты. Данные результаты, несомненно, свидетельствуют об определенном потенцирующем воздействии этих препаратов на седативный эффект пропофола, однако, следует отметить, что в ряде случаев отложенное пробуждение пациентов было связано не только с фармакологическим воздействием, но и с последствиями самой операции (хирургические манипуляции в области височной доли мозга, напряженная пневмоцефалия и т.д.). Интересно, что данные литературы говорят о том, что инфузия

дексмедетомидина наоборот способствует ускорению пробуждения пациентов, однако следует отметить, что эти работы касаются пациентов на длительной ИВЛ в ОРИТ, когда седативная нагрузка пациентов ниже, чем в интраоперационном периоде [209, 226].

Таблица 14. Характеристики пробуждения в исследуемых группах.

Группа	Группа ДексДл	Группа П	Группа ДексКр	Группа Кло	Группа Эс
Время пробуждения (мин)	23,9±10,4*	14,9±7,2	34,6±35,4*	27,1±22,7*	15,6±9,3
Более 30 мин (n)	6 (30%)*	0	8 (40%)*	7 (35%)*	2 (10%)
Бурная экстубация (n)	1 (5%)	4 (20%)	5 (25%)	4 (20%)	7 (35%)*

Бурная экстубация, сопровождаемая натуживанием и кашлем, была зафиксирована лишь у одного пациента в группе длительной инфузии дексмедетомидина, 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.

Разница показателей послеоперационной боли у пациентов всех групп не достигла статистической значимости, а среднее значение по ВАШ составило 2,6 балла после вмешательства, 3,1 спустя 6 часов и 3,5 балла на следующие сутки. Такой результат можно объяснить использованием местной анестезии линии разреза в нашем протоколе во всех группах, что способно обеспечить определенное послеоперационное обезболивание [254].

Суммируя полученные данные можно отметить, что в плане контроля и предотвращения артериальной гипертензии в раннем послеоперационном

периоде длительная инфузия дексмететомидина показала наибольшую эффективность и надежность. Этот подход обеспечил отсутствие проявлений АГ на фоне экстубации и, по крайней мере, в первые минуты после нее, за счет длительного «седативного» шлейфа, не связанного с подавлением дыхательных возможностей пациента. Несколько уступает этому подходу короткая инфузия дексмететомидина, однако и ее эффективность не вызывает сомнений, даже в рассмотренных группах соматически сохранных пациентов. Обратной стороной этого эффекта является некоторая задержка пробуждения, которая чаще не носит клинически значимого значения. Короткая инфузия клонидина несколько уступила дексмететомидину по эффективности предупреждения гипертензионных реакций в ходе данного сравнения, в группе эсмолола были получены наименее убедительные данные.

Иными словами, наши данные подтверждают приоритетность использования препаратов  $\alpha_2$ -адреноагонистов для обеспечения периоперационной гемодинамической стабильности. Преимущества данного подхода глубоко разработаны и обоснованы в работах наших коллег из РНХИ им. проф. А.Л. Поленова. В этой клинике многие годы стандартом ведения пациентов является включение клонидина в базовый протокол ведения нейрохирургических больных [16, 26]. Авторы этого подхода указывают на необходимость применения препаратов этой группы для достижения нейровегетативной стабилизации больного, выражающейся в физиологической согласованности между изменениями различных функциональных показателей: достаточный уровень седации, умеренная мышечная релаксация, отсутствие судорог, нормализация микроциркуляции, снижение температуры, стабилизация АД, ЧСС, ЧД, синхронизация с аппаратом ИВЛ. Такой комплексный эффект  $\alpha_2$ -адреноагонистов обусловлен воздействием на центральные структуры адренергической системы – голубое пятно, вентромедиальная часть покрышки и т.д. Закономерно, что использование препаратов из иных групп, воздействующих на периферические адренергические рецепторы пациента, не приводит к таким устойчивым и комплексным проявлениям.

Комплексность воздействия дексмедетомидина и клонидина в модуляции стресс ответа организма на хирургическую агрессию по данным литературы фиксируется и в своеобразной динамике лабораторных показателей: нормализация КЩС, глюкозы, КФК, осмоляльности, уровней АКТГ, кортизола. Наблюдается уменьшение содержания катехоламинов в крови и мозге, ведущее к уменьшению чувствительности нейронов к глутамату, что препятствует реализации глутаматной эксайтотоксичности, подавляется выделение кальция из нервных клеток, снижается уровень перекисного окисления липидов [88, 94, 132].

Все эти данные формируют пул доказательств рациональности использования  $\alpha_2$ -адреноагонистов в рутинной практике нейроанестезиологии. Однако, помимо теоретических предпосылок, имеется и целый ряд практических аспектов, принципиальных для безопасного клинического применения как дексмедетомидина, так и клонидина.

Прежде всего, при выборе подхода к ведению пациента следует иметь в виду, что каждый пациент поступает в операционную с различным исходным уровнем стресса и тонуса симпатической системы, поэтому развитие и выраженность эффекта  $\alpha_2$ -адреноагонистов сугубо индивидуально и дозозависимо. Соответственно этому, одинаковая доза препаратов может вызвать различный эффект даже у демографически и антропометрически схожих пациентов. Заметная гетерогенность полученных нами результатов в очередной раз подтверждает целесообразность цель-ориентированного подхода в назначении и использовании данных препаратов в анестезиологии.

Еще более важно, что длительная инфузия дексмедетомидина, а тем более клонидина, несмотря на признаки стабилизации гемодинамики по ходу вмешательства, способна помешать стремлению к поддержанию гемодинамики в отдельных клинических ситуациях. Например, при необходимости повысить АД в период пережатия кровоснабжающего мозговую ткань сосуда или при развитии осложнений по ходу операции, в частности, массивной кровопотери или венозной воздушной эмболии. Риски таких проблем должны быть оценены

анестезиологом и хирургом до начала инфузии этого препарата. В связи с этим, в рутинном плане нам кажется более безопасно использовать подход с короткой инфузией.

Последним по порядку, но, к сожалению, не по значению, аспектом использования рассматриваемого подхода является его экономическая составляющая. Несомненно, что дексмедетомидин за счет более мягкого воздействия на гемодинамику и более выраженного специфического седативного компонента действия, представленного выраженным анксиолитическим эффектом, является более предпочтительным препаратом, по сравнению с клонидином. Однако выраженная разница в стоимости терапии (в ценах 2019 года ампула дексмедетомидина стоит около 2 тысяч рублей, а ампула клонидина около 3 рублей), при отсутствии надежных доказательств критической разницы в эффективности и влиянии на исход лечения, определяет стремление к реализации перечисленных благоприятных эффектов  $\alpha_2$ -адреноагонистов именно с помощью клонидина в большинстве клиник мира.



## Глава 7. Профилактика развития ПОТР в нейрохирургии.

Последним фактором безопасности ускоренного послеоперационного восстановления в нейрохирургии, рассмотренным в рамках данного проекта, явилась послеоперационная тошнота и рвота. Вкупе с собственно артериальной гипертензией и послеоперационной болью, обсужденными выше, ПОТР в нейрохирургии не просто фактор дискомфорта для пациента – она несет в себе риски развития тяжелых осложнений в виде образования острых послеоперационных гематом в полости черепа и повторной операции, зачастую связанных с инвалидизацией или даже смертью пациента. В рамках данного проекта мы оценили распространенность и дополнительные факторы риска ПОТР в нейрохирургии, а также оценили эффективность двух новых подходов (стимуляции срединного нерва на запястье и фосапрепитанта) к предотвращению развития этого осложнения.

### *7.1 Распространенность послеоперационной тошноты и рвоты после нейрохирургической операции.*

Распространенность ПОТР в общей популяции нейрохирургических больных была оценена на основе данных 240 пациентов, обследованных на предмет развития этого осложнения в период с июля по ноябрь 2017 года. Демографические данные сформированной группы представлены в таблице 8 (Раздел 2.5.1).

Распределение включенных пациентов, в зависимости от зоны операции представлено на рисунке 33: закономерно, учитывая профиль работы нашего центра, что основную часть пациентов составила группа супратенториальных вмешательств, включающая обширный спектр операций по удалению опухолей данной локализации, клипированию аневризм и т.д. (50%), затем субтенториальные вмешательства (22%), спинальные операции (12%),

трансназальные вмешательства (8%) и операции, выполненные без манипуляций на структурах ЦНС (8%).



Рисунок 33. Распределение пациентов в зависимости от характера хирургического доступа.

В общей гетерогенной группе средняя продолжительность анестезии от момента индукции до окончания введения анестетика составила  $213 \pm 90$  минут; среднее время пробуждения с момента окончания операции до экстубации пациентов равнялось  $97 \pm 91$  минутам. Средняя интраоперационная доза фентанила составила –  $3,74$  мкг/кг/час.

В общей группе пациентов частота развития тошноты или рвоты, зафиксированных хотя бы однократно в течение 48 часов после операции, составила 39,6%. В возрастной группе от 3 до 50 лет (которая традиционно рассматривается, как группа повышенного риска) эта частота составила 42,4%, в сравнении с 35,6% больных, чей возраст был младше 3 и старше 50 лет ( $p > 0,05$ ). По времени наибольшее количество жалоб на ПОТР отмечалось в промежутке от 4 до 24 часов после экстубации (Таблица 15), при этом жалобы на тошноту были получены в 102 случаях, а рвота зафиксирована в 121 случае.

Таблица 15. Распределение жалоб на ПОТР и их характер в зависимости от времени, прошедшего после окончания операции (0 баллов – нет ни тошноты, ни рвоты; 1 балл – тошнота без рвоты; 2 балла – тошнота и рвотные позывы, 3 балла – рвота).

Степень выражен ности ПОТР, балл	Время после экстубации, ч						
	0	2	4	8	12	24	48
	Количество пациентов						
0	224	212	202	210	185	195	208
1	2	7	16	13	22	21	21
2	1	7	1	3	3	3	3
3	13	14	21	14	30	21	8
-	Всего больных с ПОТР						
	16 (6,6%)	28 (11,7%)	38 (15,8%)	30 (12,5%)	55 (22,9%)	45 (18,8%)	32 (13,3%)

При анализе традиционных общехирургических факторов риска (пол, курение, ПОТР или морская болезнь в анамнезе, использование опиоидов в послеоперационном периоде), выяснилось, что ПОТР развился: у 44,5% женщин и у 29% мужчин ( $p < 0,05$ ); у 40,7% некурящих против 29,3% у курящих ( $p > 0,05$ ); у 57% пациентов, имеющих в анамнезе ПОТР или/и укачивание в транспорте, и у 28% которых ранее не укачивало или/и не было ПОТР в анамнезе ( $p < 0,05$ ). При использовании трамадола в раннем послеоперационном периоде ПОТР отмечена у 51,2% больных против 34,5% в группе, где трамадол не использовался ( $p < 0,05$ ). У детей мы получили убедительные данные по более высокому риску развития ПОТР у детей 3 лет и старше, по сравнению с детьми младше трёхлетнего возраста (52,4% против 15%) ( $p < 0,05$ ), а также при указании на

послеоперационную рвоту у ребенка в анамнезе или ПОТР у родственников (89% против 22,2%) ( $p < 0,05$ ).

Среди специфических для нейрохирургии факторов риска наибольшее значение имела локализация оперативного вмешательства в области ЗЧЯ ( $p < 0,05$ ). Среди 53 пациентов этой группы ПОТР развилась у 68% (36 человек). Напротив, среди групп пациентов с самой низкой частотой тошноты и рвоты после операции выделяются внемозговые (экстракраниальные) вмешательства, при которых ПОТР отмечалась у 10,5% (2 больных из 19). Во всех остальных группах операций была отмечена близкая частота ПОТР (32-37%) (Рис.34).

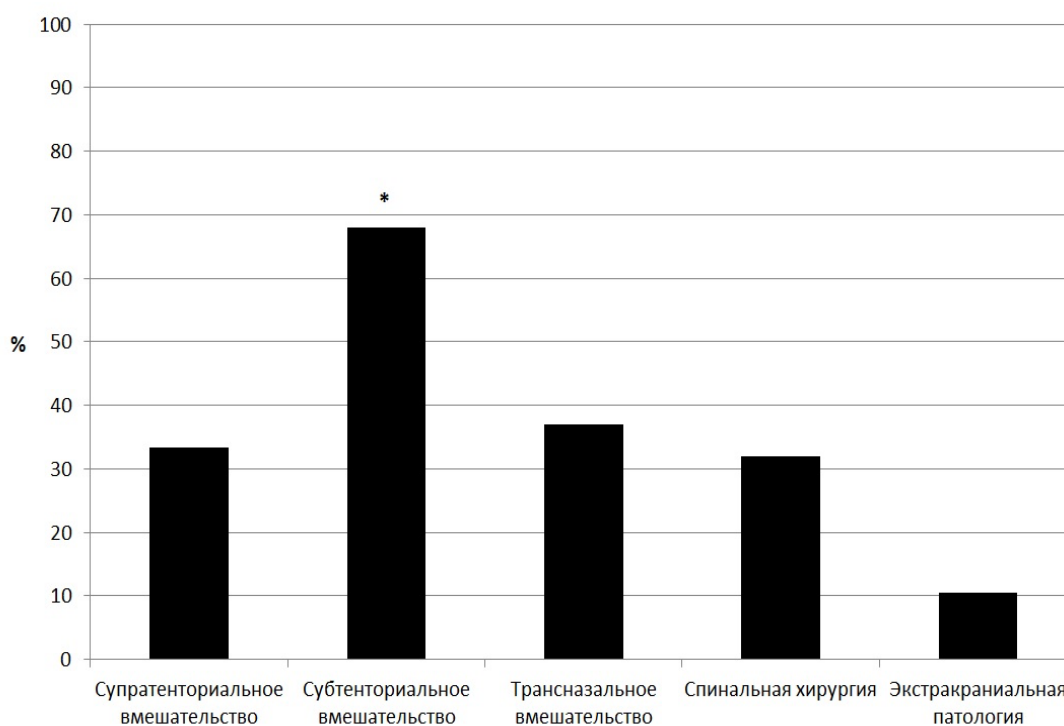


Рисунок 34. Влияние зоны операции на частоту развития ПОТР

Как отмечалось выше, в основе подхода к профилактике ПОТР в нашей клинике лежит использование ТВА на основе пропофола, дексаметазона и ондансетрона. В большинстве случаев при операции у взрослых больных он вводился однократно внутривенно в дозе 8 мг. Частота ПОТР при применении дексаметазона хотя бы однократно на одном из этапов наблюдений составила 39,9 % (75 из 188). Ондансетрон в нашем центре с профилактической целью

вводится в конце операции в дозе 8 мг или 0,1 мг/кг массы тела. По такой схеме препарат получили 67,5% (162 больных), из них ПОТР возникла у 36,4% (59 человек). В 78 случаях этот препарат не вводился, и ПОТР отмечалась у 46,2% (36 пациентов) ( $p>0,05$ ). Эффективность применения ондансетрона более наглядно демонстрируется при анализе частоты тошноты и рвоты в первые 8 часов после операции, где ПОТР была отмечена у 22,8% пациентов при применении ондансетрона и у 37,2% без его использования ( $p<0,05$ ). Оба препарата использовались интраоперационно у 49,2% (118 больных), и ПОТР наблюдалась у 33,9% (40 из них). Напротив, среди тех, кому во время операции комбинация вышеназванных препаратов не назначалась, ПОТР развилась у 45% (55 пациентов) ( $p<0,1$ ).

Интересно, что в ходе исследования не была зафиксирована существенная разница в частоте ПОТР в зависимости от интраоперационных дозировок опиоидов. Фентанил в дозе свыше 5 мкг/кг/ч были использованы у 41 пациента. Из них ПОТР возникла у 34% (14 больных), в группе с меньшими дозировками фентанила этот показатель был равен 41%.

Таким образом, результаты данного исследования показывают, что проблема ПОТР остается актуальной в нейроанестезиологии, несмотря на существенный прогресс в её фармакологической профилактике. Исключая группу экстракраниальных вмешательств мы зафиксировали частоту встречаемости ПОТР в нейрохирургии равную 42,1% (93 пациента из 221), что сопоставимо с литературными данными [169, 175, 190].

Результаты проведенного нами исследования хорошо согласуются с мировыми работами о влиянии неспецифических факторов риска на частоту ПОТР [20, 74, 169]. Компоненты прогностической системы по Apfel (пол, курение, ПОТР или морская болезнь в анамнезе, использование опиоидов в послеоперационном периоде) остаются важнейшими индикаторами повышенного риска развития этого осложнения, в том числе применительно к нейрохирургическим больным [37, 206].

Важнейшим результатом этого исследования следует признать доказанную эффективность медикаментозной профилактики ПОТР в общей популяции нейрохирургических больных. При использовании ондансетрона нами была отмечена более низкая частота развития ПОТР как в первые 8 часов (на 15%), так и в первые 48 часов (на 10%) после операции. Вероятно снижение эффективности профилактики связано с довольно быстрым выведением препарата из организма ( $T_{1/2} = 3$  ч).

С другой стороны, несмотря на широкое применение дексаметазона и ондансетрона в практике, частота развития этого осложнения в нейрохирургии остается высокой. В этой связи актуальным остается поиск новых подходов, повышающих эффективность профилактики и терапии ПОТР. Среди таких подходов, опираясь на данные мировой литературы, можно выделить внутривенное использование дроперидола, блокаторов NK-1 рецепторов или использование немедикаментозных методик (например, электростимуляции срединного нерва на запястье) [103, 120, 174, 264, 269]. Поэтому мы посвятили последующие исследования именно этим аспектам, сосредоточившись на группе наиболее высокого риска – пациентах, перенесших субтенториальные вмешательства.

### *7.2 Эффективность интраоперационной чрезкожной стимуляции срединного нерва для профилактики развития ПОТР у больных после субтенториальной краниотомии.*

В период с января по апрель 2018 года 40 пациентов было включено в исследование – 20 в группу стимуляции срединного нерва и 20 в группу контроля. Группы оказались сравнимыми по демографическим и клиническим показателям (Таблица 9, Раздел 2.5.2). Патология в обеих группах была представлена, в основном, невриномами слухового нерва и менингиомами ЗЧЯ. Продолжительность вмешательства в среднем составила  $195 \pm 87$  минут в группе стимуляции, против  $190 \pm 41$  минут в группе контроля. Период от окончания

операции до экстубации пациента в отделении интенсивной терапии равнялся  $115 \pm 69$  минут в группе стимуляции и  $119 \pm 73$  минут в группе контроля. Частота выявления традиционных неспецифических факторов риска ПОТР среди пациентов (по шкале Apfel) между группами значимо не отличалась.

В течение 48 часов после операции тошнота и рвота в группе стимуляции была отмечена в 9 случаях (45%), в том числе рвота была отмечена у 7 пациентов (35%); в группе контроля ПОТР зафиксирована у 15 пациентов (75%), из них у 12 отмечена рвота (60%). Несмотря на значительное снижение относительного риска ПОТР в группе стимуляции ( $RR=0,6$ ; 95% ДИ 0,34-1,04), разница между группами по данному показателю не достигла статистической значимости ( $p=0,05$ ). Более очевидная разница выявилась при оценке частоты ПОТР у пациентов в первые 12 часов после пробуждения: 7 против 14 случаев ПОТР ( $RR=0,5$ ; 95% ДИ 0,26-0,97) и 4 против 10 случаев рвоты ( $RR=0,4$ ; 95% ДИ 0,15-1,07) ( $p<0,05$ ).

Распределение случаев ПОТР в зависимости от времени после пробуждения указывает на то, что наибольшее количество жалоб поступало в период от 8 до 24 часов после операции (Рис. 35). Наиболее выраженный профилактический эффект стимуляции наблюдался в точке 12 часов после пробуждения ( $RR=0,25$ ; 95% ДИ 0,08-0,75). Обращает на себя внимание, что частота ПОТР была ниже в группе, где применялась электростимуляция во всех точках наблюдения.

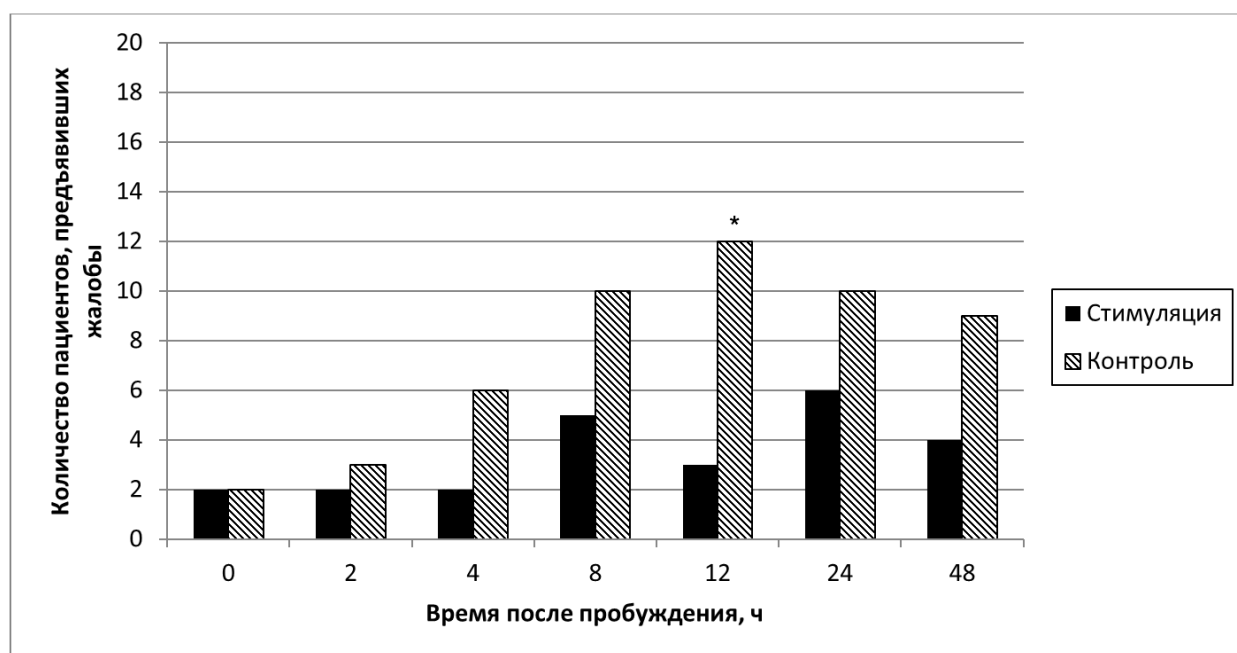


Рисунок 35. Распределение по времени случаев предъявления жалоб на тошноту или рвоту.

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.

Таким образом, наше исследование наглядно подтвердило эффективность и безопасность использования интраоперационной чрескожной электростимуляции срединного нерва на запястье в дополнение к стандартной фармакологической профилактике ПОТР ондансетроном и дексаметазоном у пациентов после удаления субтенториальных опухолей головного мозга. Несмотря на сравнительно небольшой объем выборки, отмечено двукратное снижение риска ПОТР в первые 12 часов после операции. Закономерно, что положительный клинический эффект стимуляции преобладает именно в ранний послеоперационный период и различия между группами постепенно исчезают в связи с тем, что стимуляция производилась лишь по ходу операции.

Особую ценность методике придает низкая экономическая нагрузка при внедрении этого подхода, поскольку электростимуляция может осуществляться стандартным оборудованием интраоперационного контроля нейромышечной



проводимости. Также важнейшей особенностью этого подхода является отсутствие потенциально тяжелых побочных эффектов, в отличие, к примеру, от дроперидола.

При планировании данного исследования мы предполагали, что профилактический эффект стимуляции срединного нерва, в основе которого, вероятно, лежит рефлекторная модуляция синдрома ПОТР, может оказаться более выраженным именно в группе пациентов, перенесших механическое раздражение ствола головного мозга в ходе удаления субтенториальной опухоли. Однако, полученное снижение относительного риска ПОТР ( $RR=0,5$ ; 95% ДИ 0,26-0,97) не выходит за пределы значений, полученных при использовании методики в общей популяции и описанной в тематическом кокрейновском систематическом обзоре [174]. Этот факт косвенно указывает на отсутствие специфического профилактического действия стимуляции в рассматриваемой когорте пациентов.

### *7.3 Эффективность фосапрепитанта в сравнении с дроперидолом для профилактики ПОТР в ходе анестезии у больных после субтенториальной краниотомии.*

В исследование в период с апреля по август 2018 года было включено 40 пациентов: по 20 в группу дроперидола и фосапрепитанта. Демографические характеристики включенных пациентов представлены в Таблице 10 (Раздел 2.5.3). В обеих группах патология была представлена, в основном, невриномами слухового нерва и менингиомами ЗЧЯ. Продолжительность вмешательства в среднем составила  $217\pm 52$  минут в группе дроперидола и  $201\pm 37$  минут в группе фосапрепитанта. Период от окончания операции до экстубации пациента в группе дроперидола составил  $119\pm 120$  минут, в группе фосапрепитанта  $115\pm 89$  минут. Таким образом, отличия между группами несут незначительный характер и позволяют признать группы сравнимыми.

В ходе исследования фосапрепитант продемонстрировал намного большую эффективность для профилактики ПОТР по сравнению с дроперидолом. Общая частота возникновения ПОТР в группе фосапрепитанта составила 20% (4 из 20), а в группе дроперидола достигла 55% (11 из 20) человек ( $p < 0,05$ ;  $RR = 0,4$ ; 95% ДИ 0,14-0,95). Послеоперационная тошнота и рвота встречаются реже при использовании фосапрепитанта во всех точках наблюдения (Рис.36).

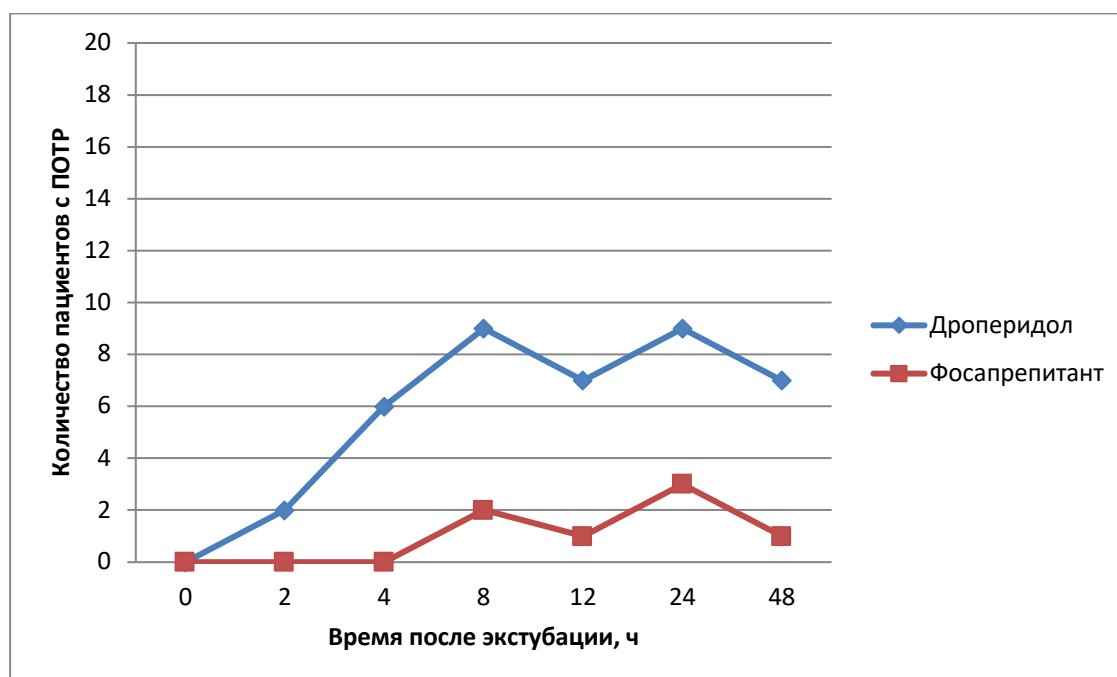


Рисунок 36. Количество пациентов с жалобами на ПОТР в группах дроперидола и фосапрепитанта в зависимости от времени, прошедшего после операции.

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). Важно, что фосапрепитант позволил практически полностью предотвратить рвоту у исследуемых больных, которая развилась в 5% случаев в группе фосапрепитанта по сравнению с 45% в группе дроперидола ( $p < 0,05$ ). Единственный эпизод рвоты в группе фосапрепитанта произошел у мужчины 59 лет, и был связан с провокацией рвотного рефлекса вследствие установки назогастрального зонда по

поводу нарушения глотания через 24 часа после экстубации. При этом ни до ни после этого эпизода пациент не предъявлял жалоб на тошноту и рвоту. Выявленная нами высокая эффективность фосапрепитанта подтверждается и рядом литературных данных [103, 120, 264].

Важно отметить, что по ходу исследования не было отмечено удлинения интервала QT на ЭКГ или экстрапирамидных нарушений, являющихся хорошо известными побочными эффектами дроперидола. После применения фосапрепитанта явных побочных эффектов, связанных с действием данного препарата также не отмечалось.

#### *7.4 Сравнительная оценка различных препаратов и методов профилактики ПОТР.*

В рамках проведенного исследования мы также сопоставили все изученные методики. Наши данные свидетельствуют о том, что рассмотренные методы профилактики ПОТР могут быть ранжированы в следующем порядке, начиная с наименее эффективной опции: стандартная профилактика, стандартная профилактика плюс дроперидол, стандартная профилактика плюс электростимуляция, стандартная профилактика плюс фосапрепитант (Рис. 37). Из семи временных точек исследования, лишь в двух стандартная профилактика (пропофол + дексаметазон + ондансетрон) показала себя наравне с другими методами, в других временных отрезках уступала всем остальным противорвотным мерам.

При сравнении эффективности фосапрепитанта с группой стандартной профилактики мы получили существенное снижение относительного риска ПОТР ( $RR=0,3$ ; 95% ДИ 0,11-0,66) в течение 48 часов и за первые 12 часов ( $RR=0,1$ ; 95% ДИ 0,04-0,55), которое в обоих случаях достигло статистической значимости ( $p<0,05$ ). При оценке эффективности действия дроперидола в сравнении с контролем статистическая разница недостоверна ( $p>0,05$ ) при

анализе за 48 часов ( $RR=0,7$ ; 95% ДИ 0,46-1,2), а также в течение 12 часов ( $RR=0,6$ ; 95% ДИ 0,31-1,05).



Рисунок 37. Количество пациентов с жалобами на ПОТР в четырех группах исследования в зависимости от времени, прошедшего после операции.

Все использованные в нашем исследовании виды профилактики ПОТР наиболее эффективны в течение первых 4 часов, далее следует повышение частоты возникновения тошноты и рвоты. Это связано, прежде всего, с прекращением действия интраоперационных профилактических мероприятий. Во всех группах четко прослеживается увеличение частоты ПОТР в период времени от 8 до 24 часов после вмешательства. Дальнейшее снижение частоты симптомов ко вторым суткам наблюдения можно объяснить уменьшением негативного влияния перенесенной анестезии и операции на рвотный центр и хеморецепторы триггерной зоны.

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. Чем более выражен исходный риск развития этого осложнения, тем больший набор методик должен быть использован, поскольку каждая методика потенциально способна снизить частоту ПОТР на 20-30%. При этом какой-либо специфической методики, действие которой позволяло бы полностью решить проблему у определенной категории пациентов нейрохирургического профиля, выявлено не было. В этом смысле полученные результаты полностью соотносятся с выводами консенсусных рекомендаций по ПОТР, выработанных для общей хирургии [104].

## **Глава 8. Принципы формирования протокола анестезиологического обеспечения в рамках реализации концепции ускоренного послеоперационного восстановления после нейрохирургических операций.**

Представленные в предыдущих главах экспериментальные данные, полученные в ходе собственных клинических исследований, и дополняющие накопленные в мировой литературе сведения, были положены в основу формирования собственного протокола проведения анестезии, направленного на ускоренное послеоперационное восстановление в нейрохирургии. В этой главе мы рассмотрим базовые и вспомогательные составляющие данного протокола с позиции анестезиолога.

Формирование описанных ниже общих подходов к анестезиологическому ведению пациентов происходило в нашем отделении постепенно, без резкого отказа от отработанных ранее методик. Необходимость же изменения традиционной тактики складывалась из нескольких предпосылок:

- Прежде всего, изменение глобального подхода к обеспечению высокотехнологичной помощью населения. За прошедшие годы запрос на проведение плановых нейрохирургических операций увеличился кратно (Рис.38). Если в 2005 году наш центр, располагавший 10 отделениями на 30 коек каждая, 13 операционными и отделением реанимации и интенсивной терапии на 38 мест осуществил менее 5000 операций, то в 2018 году уже более 9500 тысяч операций. Кадровый состав отделений в этот период существенно не менялся. Дополнительные операционные были открыты лишь в 2017 году.
- Накопление литературных и собственных данных о клинических преимуществах ускоренного проведения пациента через периоперационный период и позитивном влиянии такого подхода на общее качество лечения пациента.

- Рассмотренные выше клинические предпосылки к отходу от логики восприятия нахождения пациента в рамках стационара и отделения ОРИТ, как фактора наибольшей безопасности пациента.

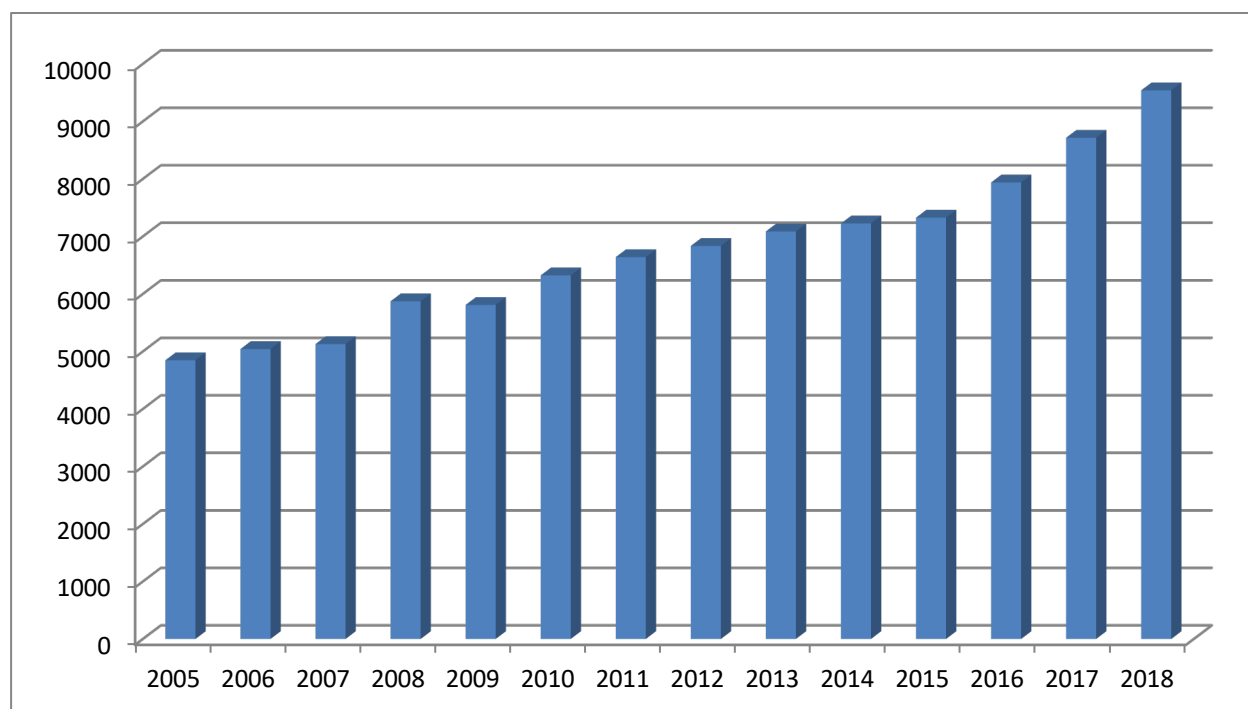


Рисунок 38. Динамика роста хирургической активности НМИЦ нейрохирургии год к году.

В рамках стремления к повышению качества лечения и соответствия объема реально оказываемой помощи запросу был проведен анализ текущих тенденций к проведению периоперационного периода с целью заимствования компонентов, справедливость которых доказана для всех разделов хирургии, проведен комплекс описанных выше исследований и на этой базе сформулированы основные принципы анестезиологического ведения нейрохирургических пациентов в нашей клинике.

Вопрос безопасности перевода пациента в отделение интенсивной терапии после плановой операции остается дискуссионным. Большие популяционные работы последних лет оставляют место для сомнений в необходимости такой опции. В частности, огромный проект ISOS, частью которого явилась и наша клиника приводит к выводу о том, что плановый перевод в ОРИТ не является

опцией обеспечивающей лучший исход лечения [135]. В это исследование было включено 44814 пациентов из 474 хирургических клиник различной специализации по всему миру. У 7508 пациентов (16,8%) были отмечены те или иные послеоперационные осложнения, а 207 (0,5%) умерли. Летальность в группе осложненных пациентов, естественно, была выше, чем в общей группе – 2,8%. В плановом порядке, по принятым в клиниках показаниям 4360 (9,7%) пациентов поступили в ОРИТ: в этой подгруппе осложнения были отмечены у 50,4% пациентов и летальность составила 2,4%. Еще 1233 (2,8%) пациента поступили в ОРИТ для лечения интраоперационных осложнений, летальность в этой подгруппе составила 9,7%. Анализ данных не выявил какой-либо статистически значимой зависимости исходов лечения от уровня развития системы здравоохранения в различных странах. Что еще более интересно, регрессионный анализ, выполненный на основе полученных данных не выявил каких-либо преимуществ от перевода в ОРИТ после операции по показателям выживаемости пациентов [142]. Интересно, что в структуре осложнений на первое место уверенно выходят инфекционные (9% в общей группе) с летальностью 2,6%, причем такие серьезные формы как пневмония (1,6% от всех пациентов) характеризуются летальностью 7,8%. Хорошо известно, что последняя опция напрямую связана с длительностью ИВЛ и продолжительностью нахождения в ОРИТ. Поэтому обоснованным представляется стремление к максимальному ограничению нахождения пациента в ОРИТ в отсутствие четких показаний к этому, сформулировать которые, впрочем, не так просто даже в общей хирургии, не говоря уже о нейрохирургии. Создание и валидизация таких критериев является одной из актуальных проблем, особенно, в таких направлениях хирургии высокого риска, как нейрохирургия [46]. В одной из последних работ, посвященных данной тематике среди показателей, на которые следует ориентироваться при принятии решения о переводе в ОРИТ были выделены исходно сниженный уровень сознания ( $\text{ШКГ} \leq 14$ ), повторный характер краниотомии, большой размер опухоли или смещение средней линии более 3 мм, интраоперационное использование



компонентов крови, эпизоды гипо- или гипертонии по ходу операции и продолжительность операции [67]. Сами авторы отмечают что этот подход далеко не идеален и прогностическая значимость остается небольшой, при этом отсутствие вышеупомянутых факторов риска, напротив, достаточно надежно говорит о низком риске послеоперационных осложнений и возможности отказаться от наблюдения пациента в условиях ОРИТ, тем самым сделав тактику более клинически и экономически обоснованной.

В нашем отделении вопрос противопоказаний к ускоренному пробуждению и ранней экстубации пациента после операции также претерпел существенные модификации. Круг пациентов, которые попадают в эту группу, постепенно сокращался и на сегодняшний день состоит из трёх категорий:

- Пациенты в исходно тяжелом состоянии, обусловленном декомпенсацией интракраниальной патологии (выраженная ВЧГ, отек мозга, существенное смещение срединных структур, гидроцефалия).
- Пациенты, перенесшие тяжелые интраоперационные осложнения (массивная воздушная эмболия, массивная кровопотеря, остановка сердечной деятельности и т.д.).
- Пациенты с тяжелой патологией задней черепной ямки, оперативное вмешательство у которых с высокой долей вероятности приведет к нарушению функции ЧМН каудальной группы, опасное нарушением глотания и развитием аспирационного синдрома (например, невринома слухового нерва Коос III-IV).

Нацеленность на быстрое прохождение периоперационного периода требует эффективного междисциплинарного взаимодействия членов коллектива, прежде всего, полноценного взаимопонимания анестезиолога и хирурга, и планирование их взаимодействия. Исследования в других областях хирургии показали рациональность целого ряда мероприятий в предоперационном периоде, которые обеспечивают сокращение времени пребывания пациента в стационаре [96].

Поэтому, переход от традиционного подхода ведения периоперационного периода у нейрохирургических пациентов к принципам ускоренного послеоперационного восстановления, помимо собственно клинических изменений анестезиологической тактики, потребовал внедрения и ряда административных элементов, важнейшими из которых являются организация палаты пробуждения и предгоспитализационное консультирование.

Палата пробуждения отделения анестезиологии на 6 коек заработала в нашей клинике в 2004 году. Целью ее открытия стало быстрое пробуждение и восстановление пациента после операции под контролем анестезиолога, проводившего анестезию, и квалифицированного среднего медицинского персонала, знакомого с тактикой ведения неосложненных плановых нейрохирургических пациентов. Перевод пациента из операционной в это подразделение в условиях остаточной медикаментозной седации позволяет ускорить оборот операционной и означает нацеленность на максимально быстрое пробуждение, экстубацию, минимальное симптоматическое лечение и наблюдение в период времени до 2-х часов, а затем перевод в отделение стационара под контроль лечащего врача и дежурных медсестер. Следует отметить, что такой подход не только сокращает период пребывания пациента на ИВЛ, предотвращает контакт пациента с осложненными больными в условиях ОРИТ, но и связан с несомненной экономической выгодой для клиники, поскольку организация наблюдения пациента в отделении существенно (на 40%) дешевле суток наблюдения в реанимации.

Вторым административным компонентом, направленным, прежде всего, на своевременное выявление потенциальных сложностей при периоперационном ведении пациента, а также на сокращение времени пребывания больного в стационаре, является предгоспитализационное консультирование анестезиологом (очно или по документам). В основе такой предоперационной оценки – догоспитализационный осмотр и стандартизированная анкета (checklist), заполняемая пациентом. Главная цель осмотра – сформировать заключение о наличии сопутствующих заболеваний у пациента, а если таковые

выявляются, определить степень декомпенсации их и возможности коррекции негативных клинических проявления в форме преабилитации. Данный подход может быть целесообразным у ослабленных в силу возраста или выраженной сопутствующей патологии пациентов. В частности для увеличения физиологических резервов и облегчения послеоперационного отлучения от ИВЛ полезным оказывается назначение дыхательной гимнастики в форме, например, инспираторных спирометрических упражнений, дозированно нарастающей физической активности (ходьба, простейшие физические упражнения), коррекция пониженного питания за счет сбалансированных смесей. Однако использование преабилитации в реальной нейрохирургической практике и отечественной системе здравоохранения практически всегда невозможно, поскольку требует запаса времени в 4-8 недель до плановой операции и компетентного сопровождения пациента врачом по месту жительства.

Лабораторная и инструментальная диагностика степени компенсации различных сопутствующих заболеваний, при их наличии, должна быть также выполнена на догоспитализационном этапе и должна быть нацелена на:

- Выявление анемии и ее характера с возможным назначением терапии препаратами железа при сниженном уровне гемоглобина, ферритина и трансферрина.
- Выявление признаков существующих нарушений свертывающей системы по данным анамнеза (синяки, высыпания, кровоточивость при чистке зубов или посещении стоматолога) и лабораторных тестов (АЧТВ, МНО, уровень фибриногена, D-димер, а при указании на выход за пределы нормальных значений – тромбоэластография (ТЭГ), проводимая в условиях нашей клиники).
- Выявление признаков печеночной или почечной недостаточности по данным биохимического анализа крови.
- Выявление степени декомпенсации сахарного диабета по уровню гликированного гемоглобина.

- Оценку риска послеоперационного тромбоза по данным УЗИ вен нижних конечностей, при уровне D-димера, превышающем нормальные значения.
- Оценку кардиологического риска у пациентов с выраженной хронической ИБС по данным анамнеза (способность подняться на 5 этаж, пройти квартал без одышки и т.д.) и ЭхоКГ.
- Оценку выраженности нарушений дыхания по данным анамнеза (одышка в покое, способность спать на спине и т.д.), дополненное, при необходимости, объективными методами инструментального контроля в виде теста внешнего дыхания и КТ грудной клетки.

Помимо оценки соматического статуса и выраженности сопутствующих заболеваний, определяющих специфические мероприятия предоперационной подготовки, важно уделить время психологической подготовке пациента к операции. А именно:

- обсуждение рисков операции,
- объяснение стремления к максимально комфортному проведению периоперационного периода, нацеленности на ускоренное пробуждение и быстрое восстановление самочувствия после операции,
- обсуждение возможностей послеоперационного ухода (взаимодействие с родственниками и/или персоналом),
- выяснение собственных представлений пациента о тяжести операции, формирование нацеленности пациента на быстрое восстановление после операции. Ключевым элементом беседы должно стать объяснение того, что мы стремимся к быстрой восстановлению не потому, что хотим сэкономить и быстрее избавиться от больного, а потому, что стремимся ограничить его контакт со стационаром, с реанимацией и свойственными им рисками инфекций.

Вопросы, которые должны четко быть разъяснены пациенту хирургом и/или анестезиологом по согласованию с хирургом:

- День госпитализации
- Наличие раны на голове и принципы ухода за ней после операции
- Предполагаемый метод обезболивания
- Режим питья и диеты
- Возможная установка катетеров (венозных, мочевых, раневых и пр.) и их удаление (не позднее следующего после операции утра)
- Принципы активизации пациента после операции, предполагаемая длительность постельного режима
- Ожидаемое время выписки
- Критерии для выписки

Одним из важнейших аспектов предоперационной подготовки в любой плановой хирургии является принцип воздержания от приема пищи и воды перед операцией. На сегодняшний день не вызывает сомнений отсутствие необходимости пролонгировать воздержание от приема прозрачной жидкости более 2-х часов до индукции анестезии, а также отказ от приема твердой пищи более 6 часов. Большая длительность голодания не только не уменьшает риска аспирации, но и способно провоцировать инсулинрезистентность и ограничивать репаративные процессы в раннем послеоперационном периоде [271].

В соответствие с международными рекомендациями возможно назначение обогащенных углеводами питательных смесей по схеме 600-800 мл (т.е. 100 г углеводов) вечером и 200-400 мл (т.е. 50 г углеводов) за 2 часа до операции. Данная схема безопасна даже для пациентов с контролируемым сахарным диабетом. В качестве примера подобных смесей на отечественном рынке – Нутридринк<sup>©</sup> (Nutricia) и Суппортан<sup>©</sup> (Fresenius). Впрочем, экономическая целесообразность такого рода подготовки в рутинном режиме по-прежнему неочевидна.

Еще один принцип ERAS подходов, справедливых для нейрохирургии, как и для других специальностей – это отказ от механической подготовки кишечника к плановому вмешательству.

Соблюдение указанных выше принципов подведения пациента к операции позволяет отказаться от госпитализации больного в стационар задолго до операции – обосновано поступление накануне вечером перед операцией, проводимой в первую очередь. Возможно и поступление с утра в день операции, если вмешательство планируется во вторую-третью очередь.

Принципиальное значение в реализации концепции ускоренного послеоперационного восстановления имеет также соблюдение протоколов тромбопрофилактики и антибиотикопрофилактики. Первый аспект включает рутинное использование компрессионных чулков у взрослых пациентов, а также устройств для перемежающейся пневмокомпрессии, при наличии указаний на повышенный риск тромбообразования (например, наличие нефлотирующих тромбов и хронической венозной недостаточности). Рутинный подход к антибиотикопрофилактике включает назначение цефазолина за 20-30 минут до разреза. В особых обстоятельствах специфического риска возможно использование амоксиклава или ванкомицина (при установке имплантируемых систем, включая ВПШ).

Собственно анестезиологическое пособие сфокусированно, как отмечалось выше, 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 соответствии с этими задачами, исходя из результатов описанных выше исследований и литературных данных, для проведения нейрохирургического вмешательства в нашем центре был сформирован базовый протокол анестезиологического обеспечения (Рис.39), который может дополняться различными опциями, в зависимости от исходного состояния пациента.

В основе базового подхода 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 [223], 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 [63, 225]. Особенно важно применение этой технологии у пациентов с потенциально измененным метаболизмом анестетиков, в частности, у пожилых больных. 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 анальгезии 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.



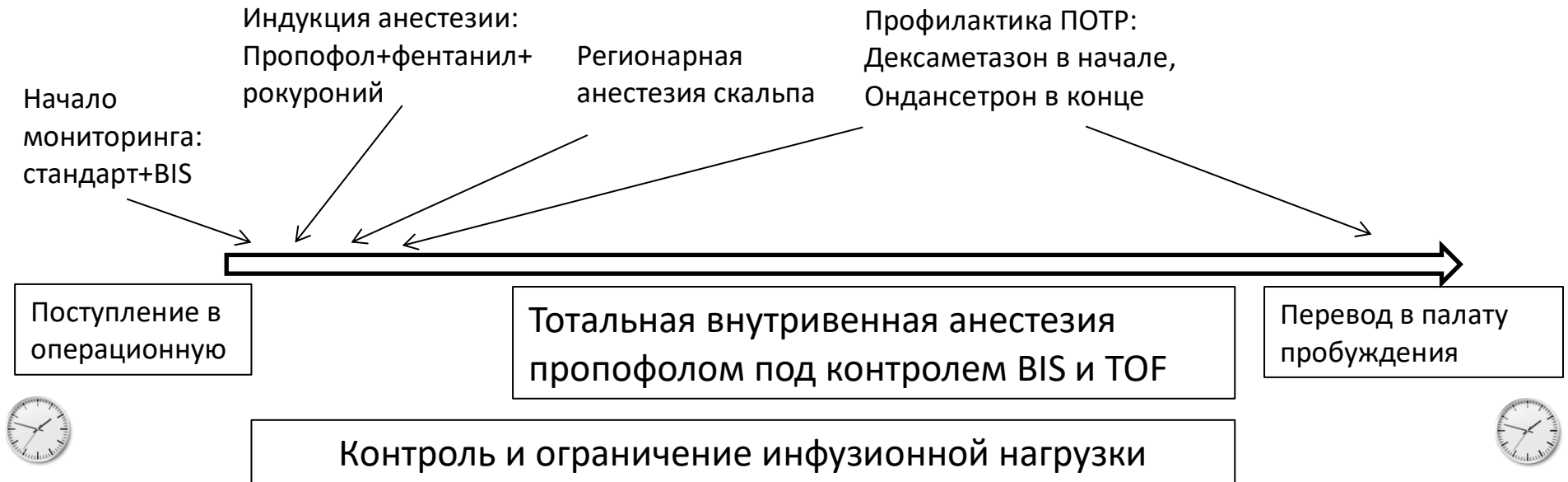


Рисунок 39. Схема базового анестезиологического обеспечения нейрохирургического вмешательства, направленного на раннее послеоперационное восстановление.

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 предсуществующим 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.

Как мы упоминали выше, 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

В послеоперационном периоде основные компоненты ERAS подхода в общей хирургии справедливы и для нейрохирургической практики:

- Возможно более раннее начало самостоятельного приема жидкости. Главным условием для этого является сохранное глотание. После начала самостоятельного приема жидкости внутривенная инфузия останавливается. Вечером после операции целесообразен легкий ужин, при условии отсутствия ПОТР. Утром – нормальный завтрак. Необходимо стимулировать пациента к восстановлению нормального режима питания.
- Возможно более раннее удаление всех катетеров, как потенциальных ворот инфекции.
- Стимулирование пациента к ранней постепенной мобилизации после операции. Важна возможность адекватной самооценки пациента при постепенном переходе от лежачего положения к сидячему, сидячему со спущенными с кровати ногами, положению стоя и, наконец, ходьбе.

Успех этого, безусловно, возможен только при условии надежного контроля болевого синдрома и ПОТР.

- Послеоперационное обезболивание более эффективно в плановом порядке на основе НПВС или парацетамола. При неэффективности - трамадол. Целесообразен ранний переход на таблетированные формы анальгетиков.

Традиционные критерии готовности к выписке из общехирургического стационара, справедливые и для нейрохирургии, включают:

- Контроль боли с помощью таблеток НПВС
- Отсутствие тошноты и рвоты
- Самостоятельное питье
- Самостоятельное потребление пищи (как минимум легкой)
- Нормальное мочевыделение и опорожнение кишечника
- Мобилизация
- Адекватная поддержка дома
- Доступность связи с пациентом

## **Заключение.**

Ускоренное восстановление после операции является одной из основных тенденций развития современной хирургии. В большей или меньшей степени идеи, заложенные в концепции ERAS, все глубже укореняются в различных разделах специальности, несмотря на сохраняющиеся сомнения в безопасности раннего оставления пациента без непосредственного контроля со стороны медицинского персонала. Возможные послеоперационные осложнения в нейрохирургии, особенно это касается интракраниального ее направления, сопряжены с критической опасностью для жизни пациента, поэтому многие специалисты в этой области хирургии традиционно скептически относятся к попыткам ускорения восстановления пациента после проведенного вмешательства на головном мозге.

Одним из ключевых элементов осознания возможности повышения скорости восстановления пациентов после нейрохирургических операций для нас, как и для многих нейрохирургических клиник в мире, явился многолетний опыт проведения краниотомии в сознании. Данный тип операций, в определенной степени, стал моделью быстрого восстановления пациента в нейрохирургии [53]. Основной целью, стоящей перед анестезиологом, проводящим эту операцию, является обеспечение полноценного и длительного речевого контакта с пациентом по ходу манипуляции непосредственно на мозговой ткани. Основным же направлением в достижении данной цели является максимальное ограничение фармакологической нагрузки и инвазивности пособия. Оказывается, что несмотря на внешнюю высокую травматичность этой операции, безопасное и эффективное проведение анестезиологического пособия не требует высоких доз анестетиков, если есть возможность мониторинга глубины анестезии, регионарная анестезия фактически нивелирует потребность в опиоидах, в большинстве случаев отсутствует потребность в миорелаксантах, а центральный венозный и мочевого катетер совершенно не являются необходимыми элементами контроля

периоперационной инфузионной терапии, а лишь создают излишний дискомфорт для пациента. При этом не только пробуждение по ходу вмешательства, но и послеоперационная активизация пациента происходит быстрее, по сравнению с традиционной схемой общей анестезии. Этот опыт, во многом, мотивировал нас к перенесению многих наработок, полученных на модели краниотомии в сознании, на общую когорту наших пациентов.

С этой целью, в полном соответствии с модульным подходом к модификации клинической практики, характерном для ERAS-концепции, мы проводили и проводим изыскания, направленные на совершенствование наших подходов к анестезиологической технике, с учетом того, что значение тех или иных модальностей анестезии для максимально быстрого восстановления пациентов разных категорий различно. Несомненно, блоки обеспечения седативного и анальгетического компонентов анестезии являются наиболее важными для всех больных. В этой связи наши исследования показали, что на сегодняшний день наиболее универсальной комбинацией для краниотомии является внутривенная анестезия пропофолом и регионарная анестезия скальпа и линии разреза. При этом для пациентов, которым принципиально важно максимально быстрое пробуждение и предупреждение эпизодов артериальной гипотензии может быть обоснована замена пропофола на более дорогостоящий ксенон. Дополнение пропофола дексмедетомидином, напротив, гарантирует отсутствие эпизодов артериальной гипертензии, как по ходу операции, так и, что еще более важно, в раннем послеоперационном периоде, обеспечивая мягкое пробуждение.

Выбор этих вспомогательных опций и рациональность их использования у конкретного пациента весьма непросто формализовать – очевидно, что данный вопрос останется в компетенции анестезиолога, проводящего данную конкретную анестезию. То же касается и вопроса использования вспомогательных методик для предупреждения послеоперационной боли и ПОТР. Несмотря на отсутствие угрожающих изменений в системе гемостаза у сохраненных пациентов на фоне применения лорноксикама, нельзя исключить

негативных последствий на фоне массивной кровопотери или у пациентов со скрытыми исходными нарушениями системы свертывания. Фосапрепитант хоть и показал впечатляющую эффективность в ходе нашего исследования, остается вне зоны рутинного использования, поскольку по инструкции предназначен только для пациентов, получающих химиотерапию в связи с онкологическими заболеваниями. С другой стороны у пациентов заведомо высокого риска, например, у некурящей пациентки женского пола с морской болезнью в анамнезе, готовящейся к плановой операции в области ЗЧЯ, баланс потенциального вреда-пользы явно смещен в сторону использования данной высокоэффективной опции. Вообще, в этом контексте, интересна трансформация отношения к применимости принципов ERAS к так называемым тяжелым пациентам, т.е. больным с выраженной сопутствующей патологией. Если первоначально такие пациенты казались неудачными кандидатами к ускоренному пробуждению и активизации, с течением времени стало очевидно, что именно они в большей степени выигрывают от быстрого проведения их через периоперационный период, поскольку больше других подвержены влиянию негативных факторов стационара и ОРИТ.

Надо 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.



Как отмечалось в предыдущей главе, в последнее десятилетие одним из ключевых изменений в практике работа нашего центра было резкое наращивание операционной активности (Рис. 40), 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 сыграло внедрение тактики раннего пробуждения пациентов в условиях палаты пробуждения отделения анестезиологии. Как видно на рисунках 41 и 42 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. 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 (Рис.43). 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%. В абсолютных цифрах это 50-

70 пациентов, которые, 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.

Определенный вклад изменения подходов к анестезиологическому ведению пациентов прослеживается и в динамике средней продолжительности пребывания пациентов в стационаре, остающейся, впрочем, по-прежнему на довольно высоком уровне, что закономерно, учитывая специфику работы нашей клиники (Рис.44). Несомненно, важное значение в снижении этого показателя имело внедрение в нашей клинике предгоспитализационного консультирования пациента анестезиологом, что позволило отказаться от излишнего пребывания пациента в стационаре для предоперационного дообследования.

Безусловно, однозначная трактовка приведенных выше данных, как доказательства эффективности внедрения анестезиологических компонентов ERAS концепции в клиническую практику нейрохирургии, является спекулятивной, поскольку не учитывает всю многофакторность такого влияния. Именно поэтому, мы отказались от формулировки далеко идущих выводов на основе этих данных. Однако неоспоримым представляется тот факт, что само по себе постепенное смещение акцента в проведении периоперационного периода и, в том числе, анестезиологического пособия, с консервативного, охранительного подхода, к идеологии стремления к раннему послеоперационному восстановлению, не оказало негативного влияния на качество лечения пациентов в нашем центре, при этом обеспечив условия для роста оперативной активности.

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.

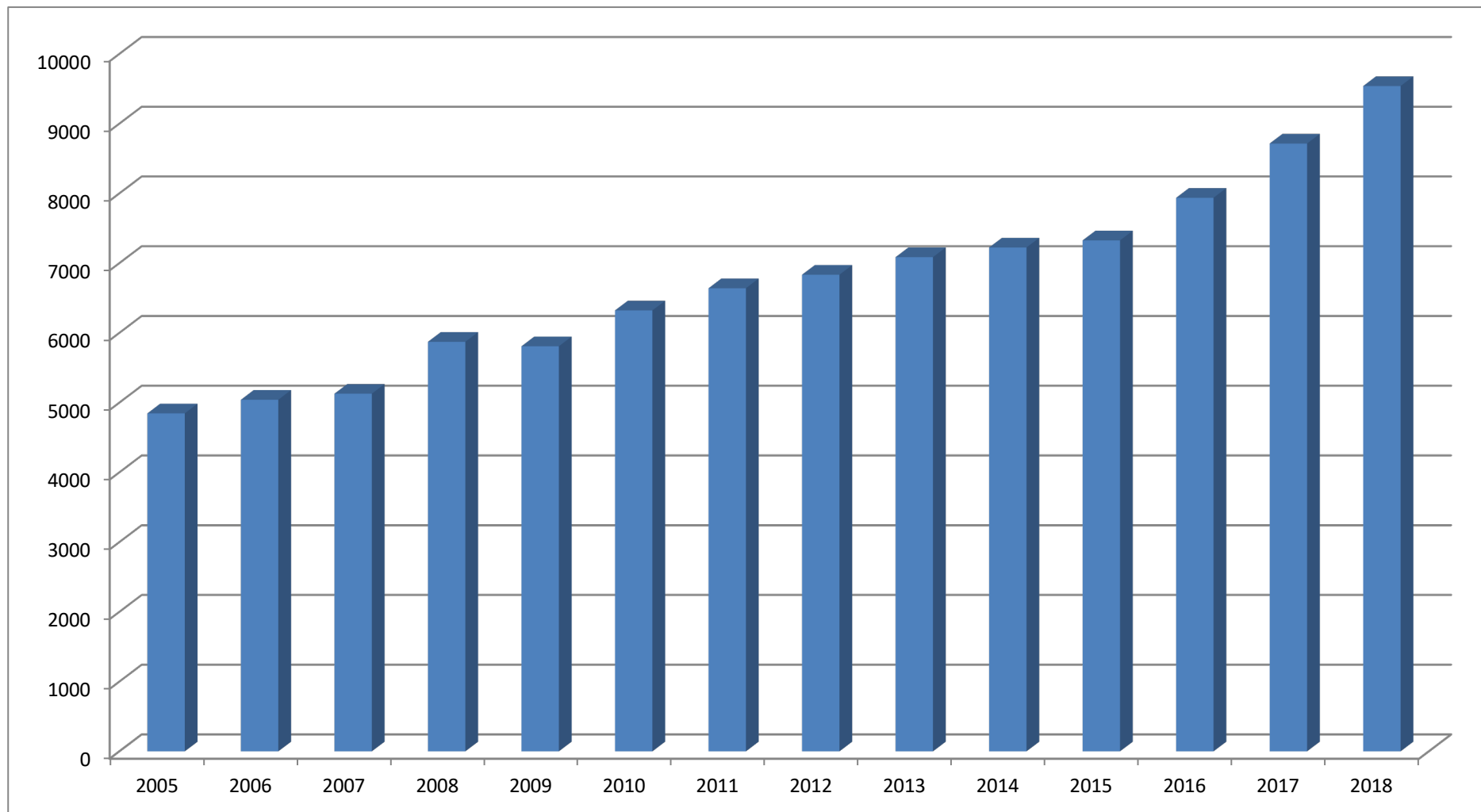


Рисунок 40. Рост операционной активности НМИЦ нейрохирургии им.ак. Н.Н. Бурденко

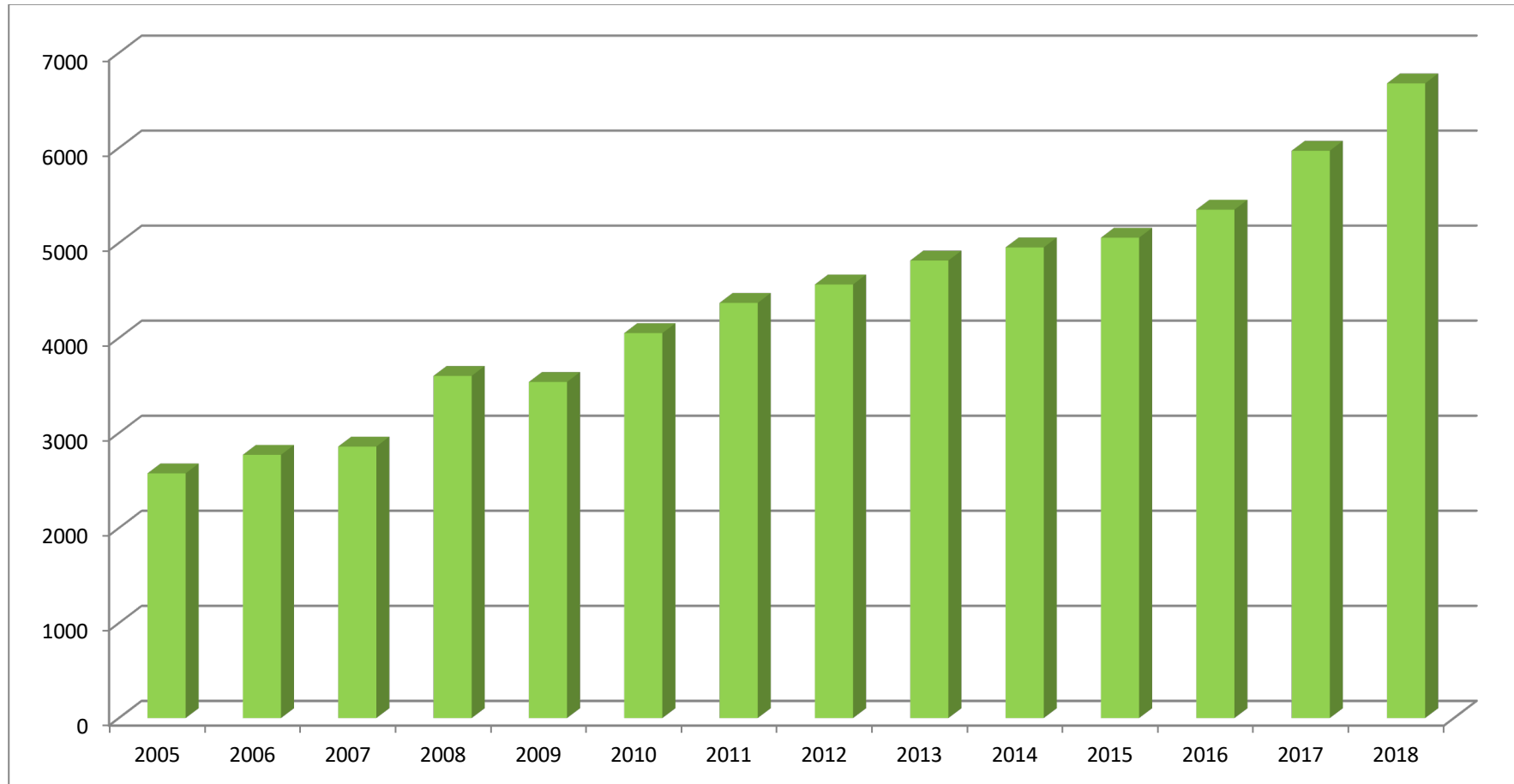


Рисунок 41. Количество пациентов, пробуждение которых проводилось в палате пробуждения отделения анестезиологии

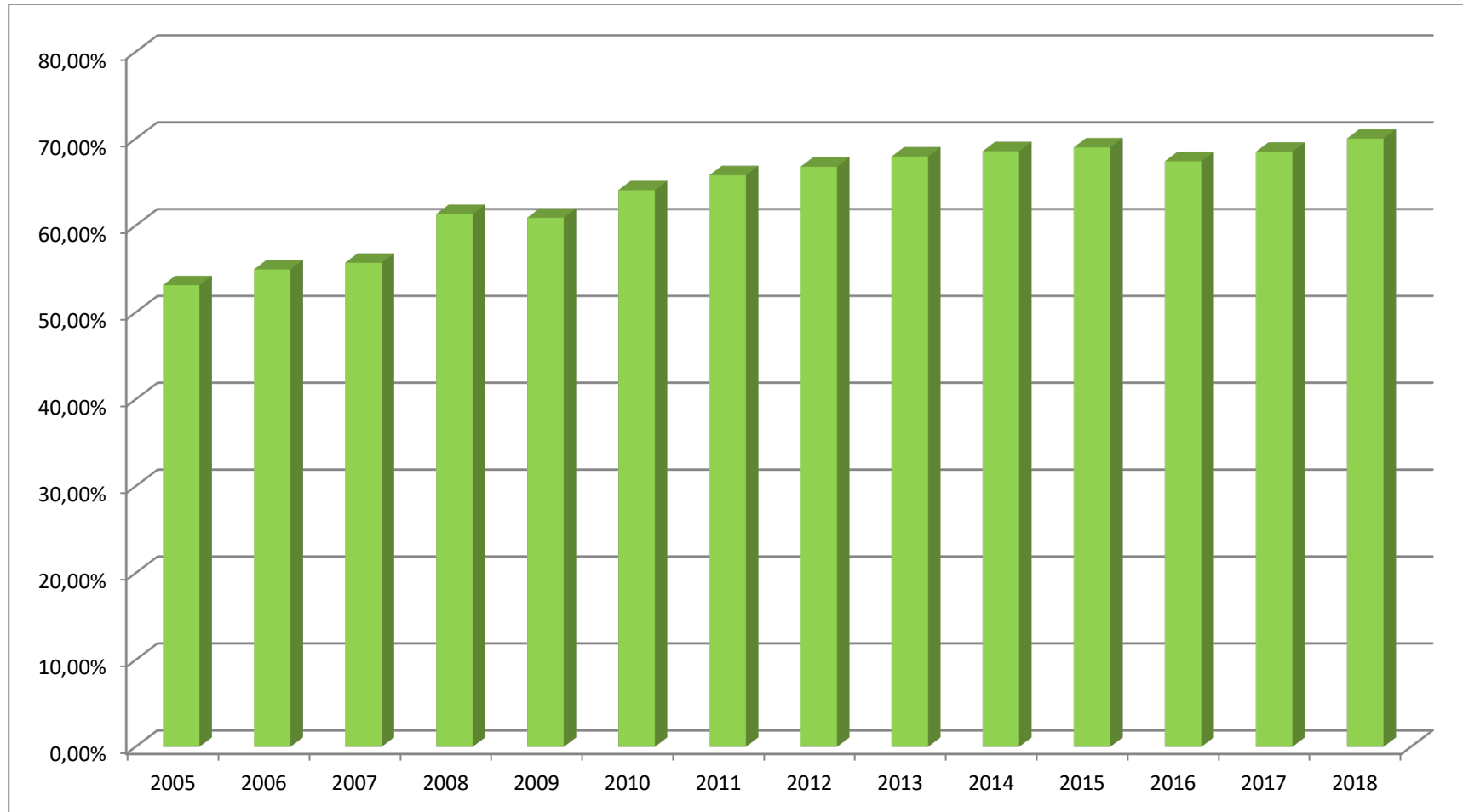


Рисунок 42. Доля пациентов, пробуждение которых проводилось в палате пробуждения отделения анестезиологии

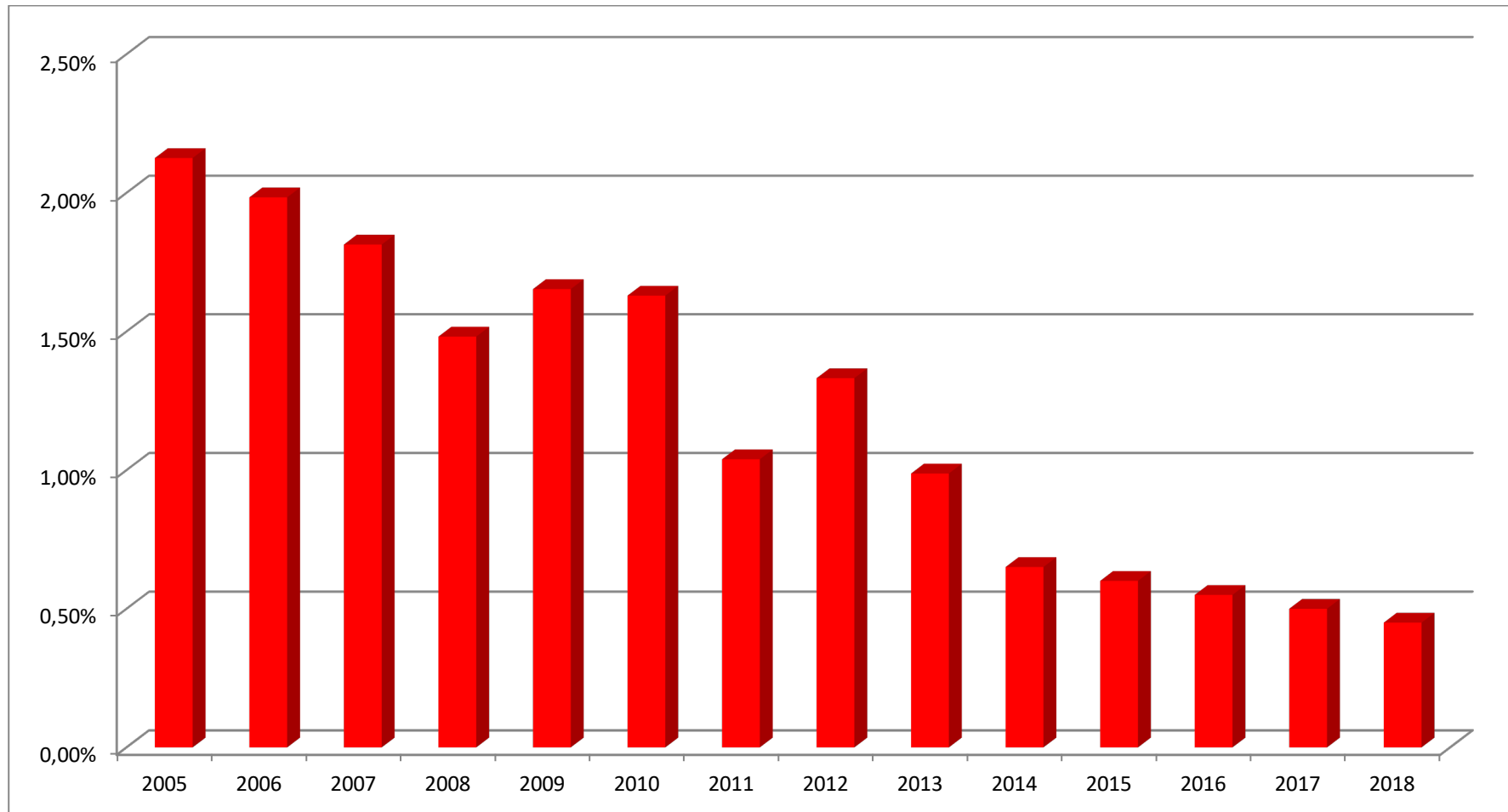


Рисунок 43. Послеоперационная летальность.

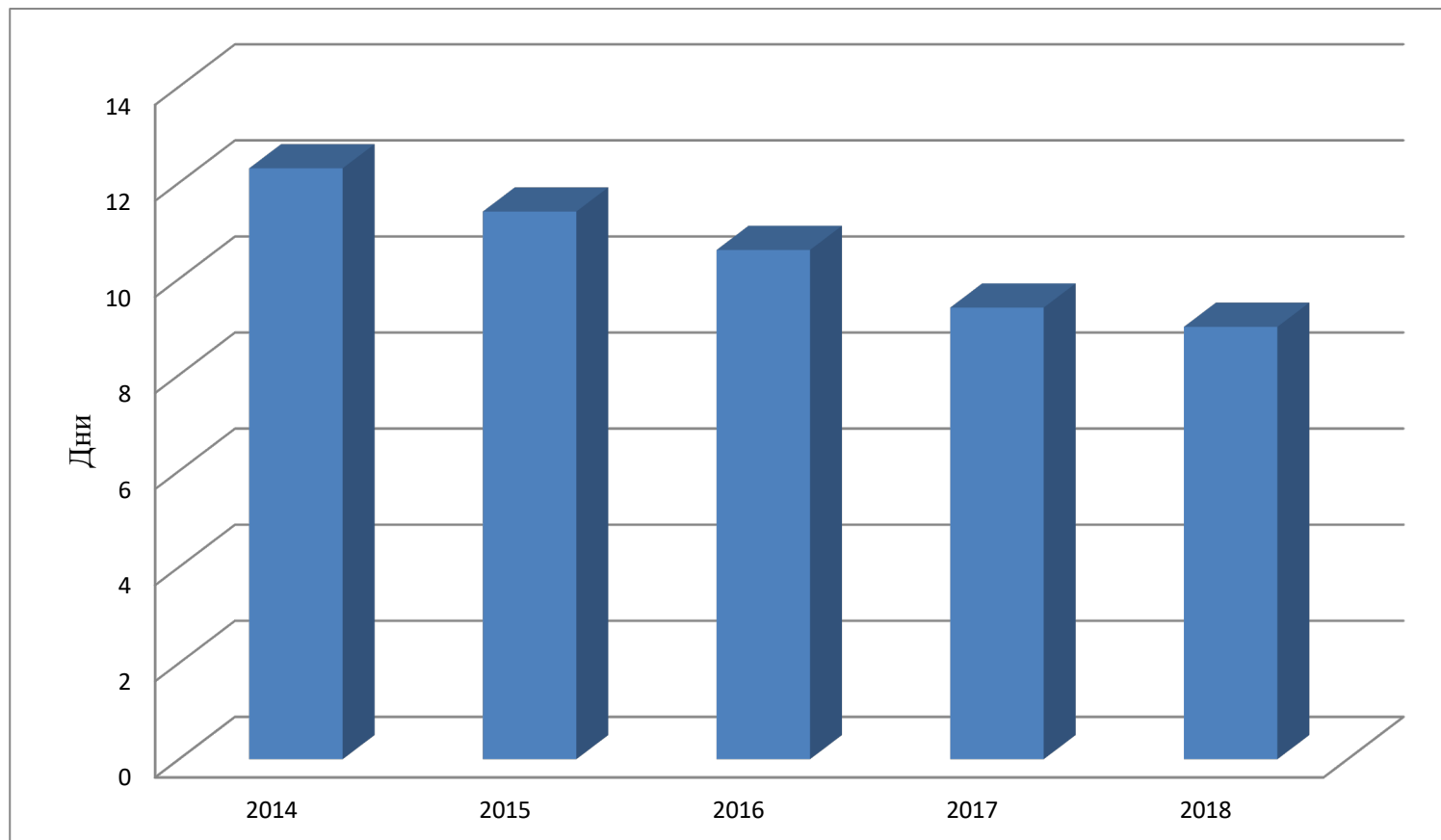


Рисунок 44. Средняя продолжительность госпитализации в последние 5 лет



## **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 сохраненных 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 ТОФ-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 дексмедетомидина, 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 наличие 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 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)

## Список литературы.

1. Анохин П.К. Общие принципы компенсации нарушенных функций и их физиологическое обоснование. Москва, 1955. 20 стр.
2. Белоусов Д.Ю., Афанасьева Е.В., Ефремова Е.А. Сравнительная оценка экономической эффективности применения современных ингаляционных анестетиков // Качественная клиническая практика. – 2014. – № 2. – с. 3-20.
3. Букарев А.Е., Субботин В.В., Ильин С.А., Сизов В.А., Камнев С.А. Анестезиологические аспекты протокола ускоренной реабилитации в хирургии брюшного отдела аорты. // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2018. – № 3. – с. 5-13.
4. Буров Н.Е., Потапов В.Н., Макеев Г.Н. Ксенон в анестезиологии. М.: "Пульс", 2000.
5. Ваневский В.Л., Ершова Т.Г., Азаров В.И. Об адекватности анестезии // Анест. и реаниматол. – 1984. – № 5. – с. 8-11.
6. Гологорский В.А., Гриненко Т.Ф., Макарова Л.Д. О проблеме адекватности анестезии // Анест.и реаниматол. – 1988. – № 2. – с. 3-6.
7. Губайдуллин Р.Р., Белоусов Д.Ю., Чеберда А.Е. Клинико-экономическая оценка использования ингаляционных анестетиков // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2017. – № 5. – с. 8-19.
8. Добродеев А.С., Салалыкин В.И., Тенедиева В.Д., Воробьев Ю.В., Лубнин А.Ю. Локорегионарная анестезия как анальгетический компонент анестезиологического обеспечения нейрохирургических вмешательств на головном мозге. // Анест. и реан. – 2005. – № 3. – с. 4-8.
9. Есаков Ю.С., Печетов А.А., Раевская М.Б., Хлань Т.Н., Сизов В.А., Маков М.А. Проспективное одноцентровое нерандомизированное исследование ускоренной реабилитации пациентов после анатомических резекций легких. // Хирургия. – 2018. – № 11. – с. 5-11.

10. Программа ускоренного выздоровления хирургических больных. Библиотека врача. Под. ред.: Затевахин И.И., Лядов К.В., Пасечник И.Н. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2017. – 208 с.
11. Затевахин И.И., Пасечник И.Н., Губайдуллин Р.Р., Решетников Е.А., Березенко М.Н. Ускоренное восстановление после хирургических операций: мультидисциплинарная проблема. Часть 2. // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2015. – № 10. – с. 4-8.
12. Имаев А.А., Долматова Е.В., Куликов А.С., Лубнин А.Ю. Применение трансдермальной терапевтической системы дюроезик для терапии острой послеоперационной боли у пациентов после краниотомии // Регионарная анестезия и лечение острой боли. – 2015. – № 4. – с. 32-38.
13. Имаев А.А., Долматова Е.В., Лубнин А.Ю. Послеоперационное обезболивание больных после краниотомии. // Вопр. нейрохир. им. Бурденко. – 2013. – № 3. – с. 54-61.
14. Имаев А.А., Долматова Е.В., Лубнин А.Ю. Сравнительная оценка эффективности упреждающей анальгезии ксефокамом, ропивакаином и трансдермальной терапевтической системы Дюроезик у больных после краниотомии. // Анест. и реан. – 2010. – № 4. – с. 15-19.
15. Израелян Л.А., Лубнин А.Ю., Цейтлин А.М. Тромбоэластография как метод предоперационной оценки состояния гемостаза у нейрохирургических больных, длительно получавших аспирин. // Анест. и реан. – 2011. – № 4. – с. 27-32.
16. Кондратьев А.Н., Ценципер Л.М., Кондратьева Е.А., Назаров Р.В. Нейровегетативная стабилизация как патогенетическая терапия повреждения головного мозга // Анест.я и реан. – 2014. – № 1. – с. 82-84.
17. Лядов К.В., Кочатков А.В., Лядов В.К. Концепция ускоренной послеоперационной реабилитации в лечении опухолевых заболеваний ободочной кишки. // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2015. – № 6. – с. 84-90.

18. Мощев Д.А., Огурцова А.А., Сазонова О.Б., Лубнин А.Ю. Выбор оптимального анестезиологического пособия для нейрохирургических операций, проводимых с интраоперационным нейрофизиологическим мониторингом. // Анестезиология и реаниматология. – 2019. – № 6. – с. 25-38.
19. Назаренко А.Г., Коновалов Н.А., Крутько А.В., Замиро Т.Н., Героева И.Б., Губайдуллин Р.Р., Хорева Н.Е., Комаров А.Н., Степанян М.А., Константинова М.В., Казачонок А.М., Оноприенко Р.А., Королишин В.А., Кубынина Т.Н., Мартынова М.А. Применение технологии быстрого восстановления после хирургических вмешательств у пациентов с грыжами межпозвонковых дисков пояснично-крестцового отдела позвоночника // Вопр. нейрохирур. им. Н.Н. Бурденко. – 2016. – № 4. – с. 5-12.
20. Никифоров Ю.В. Проблема послеоперационной тошноты и рвоты // Анест. и реан. – 1999. – № 5. – с. 74-77.
21. Овечкин А.М., Карпов И.А., Лосев С.В. Послеоперационное обезболивание в абдоминальной хирургии: новый взгляд на старую проблему. // Анест. и реан. – 2003. – № 5. – с. 45-50.
22. Осипова Н.А. Послеоперационное обезболивание в России: клинические и организационные аспекты. // Общая реанимат. – 2013. – № 4. – с. 5-10.
23. Петриков С.С., Солодов А.А., Тимербаев В.Х., Ефременко С.В., Голубев В.А., Комардина Е.В., Крылов В.В. Остаточный нейромышечный блок после применения миорелаксантов у нейрохирургических больных. Частота развития, диагностика и реверсия. // Анест. и реан. – 2012. – № 4. – с. 73-75.
24. Расулов А.О., Гордеев С.С., Овчинникова А.И., Ковалева Ю.Ю. Результаты протокола ускоренного восстановления у больных колоректальным раком. // Онкологическая колопроктология. – 2016. – № 2. – с. 18-23.



25. Рудакова А.В. Фармакоэкономические аспекты ингаляционной и внутривенной анестезии // Медицинские технологии. Оценка и выбор. – 2011. – № 1. – с. 29-33.
26. Румянцева М.В., Ценципер Л.М., Лестева Н.А., Назаров Р.В., Кондратьев А.Н. Альфа2-адреноагонисты в нейроанестезиологии // Экстренная медицина. – 2018. – № 3. – с. 323-327.
27. Рылова А.В., Гаврилов А.Г., Лубнин А.Ю., Потапов А.А. Внутричерепное и церебральное перфузионное давление у нейрохирургических пациентов во время анестезии ксеноном. // Анест. и реан. – 2014. – № 4 – с. 19-25.
28. Салова Е.М., Лубнин А.Ю., Рылова А.В., Цейтлин А.М., Лукьянов В.И., Шиманский В.Н. Мониторинг глубины анестезии у нейрохирургических больных. // Анест. и реан. – 2011. – № 4 – с. 22-27.
29. Сизов В.А., Раевская М.Б., Букарев А.Е., Камнев С.А., Ручкин Д.В., Субботин В.В. Влияние анестезиологического обеспечения на результаты лечения пациентов после эзофагэктомии с одномоментной пластикой в рамках протокола улучшенной реабилитации. // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2015. – № 6. – с. 16-23.
30. Соленкова А.В., Имаев А.А., Бондаренко А.А., Лубнин А.Ю. Анализ эффективности и безопасности превентивной анальгезии с помощью трансдермальной терапевтической системы Дюрогезик при операциях на позвоночнике и спинном мозге. // Анест. и реан. – 2011. – № 4 – с. 32-37.
31. Соленкова А.В., Лубнин А.Ю., Шевелев И.Н. Возможности применения эпидуральной анальгезии в послеоперационном периоде при оперативных вмешательствах на позвоночнике и спинном мозге. // Рег. анест. и леч. остр. боли. – 2008. – № 4. – с. 53-63.
32. Цейтлин А.М., Сорокин В.С., Леменева Н.В. Применение ондансетрона для профилактики послеоперационной тошноты и рвоты у детей,

- оперированных по поводу опухолей задней черепной ямки. // Анест. и реан. – 2005. – № 4 – с. 50-55.
33. Abad-Gurumeta A., Ripolles-Melchor J., Casans-Frances R., Espinosa A., Martinez-Hurtado E., Fernandez-Perez C., Ramirez J.M., Lopez-Timoneda F., Calvo-Vecino J.M. A systematic review of sugammadex vs neostigmine for reversal of neuromuscular blockade // *Anaesthesia*. – 2015. – Vol. 70, № 12. – p. 1441-52.
  34. Ahmad M., Tariq R. History and evolution of anesthesia education in United States // *J Anesth Clin Res*. – 2017. – Vol. 8, № 6. – p. 1-9.
  35. Akcil E.F., Dilmen O.K., Vehid H., Ibisoglu L.S., Tunali Y. Which one is more effective for analgesia in infratentorial craniotomy? The scalp block or local anesthetic infiltration // *Clin Neurol Neurosurg*. – 2017. – Vol. 154. – p. 98-103.
  36. Angst M.S., Ramaswamy B., Davies M.F., Maze M. Comparative analgesic and mental effects of increasing plasma concentrations of dexmedetomidine and alfentanil in humans // *Anesthesiology*. – 2004. – Vol. 101, № 3. – p. 744-52.
  37. Apfel C.C., Läärä E., Koivuranta M., Greim C. A., Roewer N.E. A simplified risk score for predicting postoperative nausea and vomiting conclusions from cross-validations between two centers // *Anesthesiology*. – 1999. – Vol. 91, № 3. – p. 693-693.
  38. Au K., Bharadwaj S., Venkatraghavan L., Bernstein M. Outpatient brain tumor craniotomy under general anesthesia // *J Neurosurg*. – 2016. – Vol. 125, № 5. – p. 1130-1135.
  39. Ayrian E., Kaye A.D., Varner C.L., Guerra C., Vadivelu N., Urman R.D., Zelman V., Lumb P.D., Rosa G., Bilotta F. Effects of Anesthetic Management on Early Postoperative Recovery, Hemodynamics and Pain After Supratentorial Craniotomy // *J Clin Med Res*. – 2015. – Vol. 7, № 10. – p. 731-41.

40. Baillard C., Clec'h C., Catoire J., Salhi F., Gehan G., Cupa M., Samama C.M. Postoperative residual neuromuscular block: a survey of management // *Br J Anaesth.* – 2005. – Vol. 95, № 5. – p. 622-6.
41. Bamgbade O.A., Adeogun B.O., Abbas K. Fast-track laparoscopic gastric bypass surgery: outcomes and lessons from a bariatric surgery service in the United Kingdom // *Obes Surg.* – 2012. – Vol. 22, № 3. – p. 398-402.
42. Bard J.W. The BIS monitor: a review and technology assessment // *AANA J.* – 2001. – Vol. 69, № 6. – p. 477-83.
43. Basali A., Mascha E.J., Kalfas I., Schubert A. Relation between perioperative hypertension and intracranial hemorrhage after craniotomy // *Anesthesiology.* – 2000. – Vol. 93, № 1. – p. 48-54.
44. Bastola P., Bhagat H., Wig J. Comparative evaluation of propofol, sevoflurane and desflurane for neuroanaesthesia: A prospective randomised study in patients undergoing elective supratentorial craniotomy // *Indian J Anaesth.* – 2015. – Vol. 59, № 5. – p. 287-94.
45. Batchelor T.J.P., Rasburn N.J., Abdelnour-Berchtold E., Brunelli A., Cerfolio R.J., Gonzalez M., Ljungqvist O., Petersen R.H., Popescu W.M., Slinger P.D., Naidu B. Guidelines for enhanced recovery after lung surgery: recommendations of the Enhanced Recovery After Surgery (ERAS(R)) Society and the European Society of Thoracic Surgeons (ESTS) // *Eur J Cardiothorac Surg.* – 2019. – Vol. 55, № 1. – p. 91-115.
46. Beauregard C.L., Friedman W.A. Routine use of postoperative ICU care for elective craniotomy: a cost-benefit analysis // *Surg Neurol.* – 2003. – Vol. 60, № 6. – p. 483-9.
47. Bernstein M. Outpatient craniotomy for brain tumor: a pilot feasibility study in 46 patients // *Can J Neurol Sci.* – 2001. – Vol. 28, № 2. – p. 120-4.
48. Bhagat H., Dash H.H., Bithal P.K., Chouhan R.S., Pandia M.P. Planning for early emergence in neurosurgical patients: a randomized prospective trial of low-dose anesthetics // *Anesth Analg.* – 2008. – Vol. 107, № 4. – p. 1348-55.

49. Bhardwaj A., Bhagat H., Grover V.K., Panda N.B., Jangra K., Sahu S., Singla N. Comparison of propofol and desflurane for postanaesthetic morbidity in patients undergoing surgery for aneurysmal SAH: a randomized clinical trial // *J Anesth.* – 2018. – Vol. 32, № 2. – p. 250-258.
50. Bilotta F., Doronzio A., Cuzzone V., Caramia R., Rosa G. Early postoperative cognitive recovery and gas exchange patterns after balanced anesthesia with sevoflurane or desflurane in overweight and obese patients undergoing craniotomy: a prospective randomized trial // *J Neurosurg Anesthesiol.* – 2009. – Vol. 21, № 3. – p. 207-13.
51. Bilotta F., Lam A.M., Doronzio A., Cuzzone V., Delfini R., Rosa G. Esmolol blunts postoperative hemodynamic changes after propofol-remifentanil total intravenous fast-track neuroanesthesia for intracranial surgery // *J Clin Anesth.* – 2008. – Vol. 20, № 6. – p. 426-30.
52. Blaicher A.M., Landsteiner H.T., Zwerina J., Leitgeb U., Volf I., Hoerauf K. Effect of non-selective, non-steroidal anti-inflammatory drugs and cyclo-oxygenase-2 selective inhibitors on the PFA-100 closure time // *Anaesthesia.* – 2004. – Vol. 59, № 11. – p. 1100-3.
53. Blanshard H.J., Chung F., Manninen P.H., Taylor M.D., Bernstein M. Awake craniotomy for removal of intracranial tumor: considerations for early discharge // *Anesth Analg.* – 2001. – Vol. 92, № 1. – p. 89-94.
54. Blobner M., Eriksson L.I., Scholz J., Motsch J., Della Rocca G., Prins M.E. Reversal of rocuronium-induced neuromuscular blockade with sugammadex compared with neostigmine during sevoflurane anaesthesia: results of a randomised, controlled trial // *Eur J Anaesthesiol.* – 2010. – Vol. 27, № 10. – p. 874-81.
55. Bombardier C., Laine L., Reicin A., Shapiro D., Burgos-Vargas R., Davis B., Day R., Ferraz M.B., Hawkey C.J., Hochberg M.C., Kvien T.K., Schnitzer T.J. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. VIGOR Study Group // *N Engl J Med.* – 2000. – Vol. 343, № 21. – p. 1520-8.

56. Borgeat A. Propofol: pro- or anticonvulsant? // *Eur J Anaesthesiol Suppl.* – 1997. – Vol. 15. – p. 17-20.
57. Boulton M., Bernstein M. Outpatient brain tumor surgery: innovation in surgical neurooncology // *J Neurosurg.* – 2008. – Vol. 108, № 4. – p. 649-54.
58. Boztug N., Bigat Z., Akyuz M., Demir S., Ertok E. Does using the bispectral index (BIS) during craniotomy affect the quality of recovery? // *J Neurosurg Anesthesiol.* – 2006. – Vol. 18, № 1. – p. 1-4.
59. Bresalier R.S., Sandler R.S., Quan H., Bolognese J.A., Oxenius B., Horgan K., Lines C., Riddell R., Morton D., Lanas A., Konstam M.A., Baron J.A. Cardiovascular events associated with rofecoxib in a colorectal adenoma chemoprevention trial // *N Engl J Med.* – 2005. – Vol. 352, № 11. – p. 1092-102.
60. Bruder N., Stordeur J.M., Ravussin P., Valli M., Dufour H., Bruguerolle B., Francois G. Metabolic and hemodynamic changes during recovery and tracheal extubation in neurosurgical patients: immediate versus delayed recovery // *Anesth Analg.* – 1999. – Vol. 89, № 3. – p. 674-8.
61. Cattano D., Forfori F., Giunta F. Clinical use of xenon in 2 elderly patients // *J Neurosurg Anesthesiol.* – 2008. – Vol. 20, № 2. – p. 156-8.
62. Cerantola Y., Valerio M., Persson B., Jichlinski P., Ljungqvist O., Hubner M., Kassouf W., Muller S., Baldini G., Carli F., Naesheimh T., Ytrebo L., Revhaug A., Lassen K., Knutsen T., Aarseth E., Wiklund P., Patel H.R. Guidelines for perioperative care after radical cystectomy for bladder cancer: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS((R))) society recommendations // *Clin Nutr.* – 2013. – Vol. 32, № 6. – p. 879-87.
63. Chan M.T., Cheng B.C., Lee T.M., Gin T. BIS-guided anesthesia decreases postoperative delirium and cognitive decline // *J Neurosurg Anesthesiol.* – 2013. – Vol. 25, № 1. – p. 33-42.
64. Chernov M.F., Ivanov P.I. Urgent reoperation for major regional complications after removal of intracranial tumors: outcome and prognostic

- factors in 100 consecutive cases // *Neurol Med Chir (Tokyo)*. – 2007. – Vol. 47, № 6. – p. 243-8.
65. Christofaki M., Papaioannou A. Ondansetron: a review of pharmacokinetics and clinical experience in postoperative nausea and vomiting // *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. – 2014. – Vol. 10, № 3. – p. 437-44.
66. Chui J., Mariappan R., Mehta J., Manninen P., Venkatraghavan L. Comparison of propofol and volatile agents for maintenance of anesthesia during elective craniotomy procedures: systematic review and meta-analysis // *Can J Anaesth*. – 2014. – Vol. 61, № 4. – p. 347-56.
67. Cinotti R., Bruder N., Srairi M., Paugam-Burtz C., Beloeil H., Pottecher J., Geeraerts T., Atthar V., Gueguen A., Triglia T., Josserand J., Vigouroux D., Viquesnel S., Lakhal K., Galliez M., Blanloeil Y., Le Thuaut A., Feuillet F., Rozec B., Asehnoune K. Prediction Score for Postoperative Neurologic Complications after Brain Tumor Craniotomy: A Multicenter Observational Study // *Anesthesiology*. – 2018. – Vol. 129, № 6. – p. 1111-1120.
68. Citerio G., Pesenti A., Latini R., Masson S., Barlera S., Gaspari F., Franzosi M.G. A multicentre, randomised, open-label, controlled trial evaluating equivalence of inhalational and intravenous anaesthesia during elective craniotomy // *Eur J Anaesthesiol*. – 2012. – Vol. 29, № 8. – p. 371-9.
69. Clark A.J., Ahmedzai S.H., Allan L.G., Camacho F., Horbay G.L., Richarz U., Simpson K. Efficacy and safety of transdermal fentanyl and sustained-release oral morphine in patients with cancer and chronic non-cancer pain // *Curr Med Res Opin*. – 2004. – Vol. 20, № 9. – p. 1419-28.
70. Coburn M., Baumert J.H., Roertgen D., Thiel V., Fries M., Hein M., Kunitz O., Fimm B., Rossaint R. Emergence and early cognitive function in the elderly after xenon or desflurane anaesthesia: a double-blinded randomized controlled trial // *Br J Anaesth*. – 2007. – Vol. 98, № 6. – p. 756-62.
71. Cohen M.E., Bilimoria K.Y., Ko C.Y., Richards K., Hall B.L. Variability in length of stay after colorectal surgery: assessment of 182 hospitals in the

- national surgical quality improvement program // *Ann Surg.* – 2009. – Vol. 250, № 6. – p. 901-7.
72. Costantini R., Affaitati G., Fabrizio A., Giamberardino M.A. Controlling pain in the post-operative setting // *Int J Clin Pharmacol Ther.* – 2011. – Vol. 49, № 2. – p. 116-27.
73. Cotrell and Young's Neuroanesthesia. Edited by: Cottrell J.E., Young W.L. Philadelphia: Mosby Elsevier, 2010. – 480 pages.
74. Craft T.M., Upton P.M. Key questions in anaesthesia: Пер. с англ. Варвинского А. М., Мельникова А. Л. - М.: Медицина, 1997. – 132 стр.
75. Curley G., Kavanagh B.P., Laffey J.G. Hypocapnia and the injured brain: more harm than benefit // *Crit Care Med.* – 2010. – Vol. 38, № 5. – p. 1348-59.
76. Cuthbertson D.P. The disturbance of metabolism produced by bony and non-bony injury, with notes on certain abnormal conditions of bone // *Biochem J.* – 1930. – Vol. 24, № 4. – p. 1244-63.
77. de Divitiis E., Cavallo L.M., Cappabianca P., Esposito F. Extended endoscopic endonasal transsphenoidal approach for the removal of suprasellar tumors: Part 2 // *Neurosurgery.* – 2007. – Vol. 60, № 1. – p. 46-58.
78. De Hert S., Staender S., Fritsch G., Hinkelbein J., Afshari A., Bettelli G., Bock M., Chew M.S., Coburn M., De Robertis E., Drinhaus H., Feldheiser A., Geldner G., Lahner D., Macas A., Neuhaus C., Rauch S., Santos-Ampuero M.A., Solca M., Tanha N., Traskaite V., Wagner G., Wappler F. Pre-operative evaluation of adults undergoing elective noncardiac surgery: Updated guideline from the European Society of Anaesthesiology // *Eur J Anaesthesiol.* – 2018. – Vol. 35, № 6. – p. 407-465.
79. de Lissovoy G., Fraeman K., Hutchins V., Murphy D., Song D., Vaughn B.B. Surgical site infection: incidence and impact on hospital utilization and treatment costs // *Am J Infect Control.* – 2009. – Vol. 37, № 5. – p. 387-397.
80. Debaene B., Plaud B., Dilly M.P., Donati F. Residual paralysis in the PACU after a single intubating dose of nondepolarizing muscle relaxant with an

- intermediate duration of action // *Anesthesiology*. – 2003. – Vol. 98, № 5. – p. 1042-8.
81. Delaney C.P., Fazio V.W., Senagore A.J., Robinson B., Halverson A.L., Remzi F.H. 'Fast track' postoperative management protocol for patients with high co-morbidity undergoing complex abdominal and pelvic colorectal surgery // *Br J Surg*. – 2001. – Vol. 88, № 11. – p. 1533-8.
  82. Derwall M., Coburn M., Rex S., Hein M., Rossaint R., Fries M. Xenon: recent developments and future perspectives // *Minerva Anesthesiol*. – 2009. – Vol. 75, № 1-2. – p. 37-45.
  83. Dingley J., Tooley J., Porter H., Thoresen M. Xenon provides short-term neuroprotection in neonatal rats when administered after hypoxia-ischemia // *Stroke*. – 2006. – Vol. 37, № 2. – p. 501-6.
  84. Donohoe C.L., Nguyen M., Cook J., Murray S.G., Chen N., Zaki F., Mehigan B.J., McCormick P.H., Reynolds J.V. Fast-track protocols in colorectal surgery // *Surgeon*. – 2011. – Vol. 9, № 2. – p. 95-103.
  85. Dort J.C., Farwell D.G., Findlay M., Huber G.F., Kerr P., Shea-Budgell M.A., Simon C., Uppington J., Zygun D., Ljungqvist O., Harris J. Optimal Perioperative Care in Major Head and Neck Cancer Surgery With Free Flap Reconstruction: A Consensus Review and Recommendations From the Enhanced Recovery After Surgery Society // *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. – 2017. – Vol. 143, № 3. – p. 292-303.
  86. Dunn L.K., Durieux M.E. Perioperative Use of Intravenous Lidocaine // *Anesthesiology*. – 2017. – Vol. 126, № 4. – p. 729-737.
  87. Ebert T.J., Hall J.E., Barney J.A., Uhrich T.D., Colino M.D. The effects of increasing plasma concentrations of dexmedetomidine in humans // *Anesthesiology*. – 2000. – Vol. 93, № 2. – p. 382-94.
  88. Engelhard K., Werner C., Eberspacher E., Bachl M., Blobner M., Hildt E., Hutzler P., Kochs E. The effect of the alpha 2-agonist dexmedetomidine and the N-methyl-D-aspartate antagonist S(+)-ketamine on the expression of



- apoptosis-regulating proteins after incomplete cerebral ischemia and reperfusion in rats // *Anesth Analg.* – 2003. – Vol. 96, № 2. – p. 524-31.
89. Engelman D.T., Ben Ali W., Williams J.B., Perrault L.P., Reddy V.S., Arora R.C., Roselli E.E., Khoynezhad A., Gerdisch M., Levy J.H., Lobdell K., Fletcher N., Kirsch M., Nelson G., Engelman R.M., Gregory A.J., Boyle E.M. Guidelines for Perioperative Care in Cardiac Surgery: Enhanced Recovery After Surgery Society Recommendations // *JAMA Surg.* – 2019. – Vol. 154, № 8 – p. 755-66.
90. Engelman R.M., Rousou J.A., Flack J.E., 3rd, Deaton D.W., Humphrey C.B., Ellison L.H., Allmendinger P.D., Owen S.G., Pekow P.S. Fast-track recovery of the coronary bypass patient // *Ann Thorac Surg.* – 1994. – Vol. 58, № 6. – p. 1742-6.
91. Ezhevskaya A.A., Mlyavykh S.G., Anderson D.G. Effects of continuous epidural anesthesia and postoperative epidural analgesia on pain management and stress response in patients undergoing major spinal surgery // *Spine (Phila Pa 1976).* – 2013. – Vol. 38, № 15. – p. 1324-30.
92. Fadul C., Wood J., Thaler H., Galicich J., Patterson R.H., Jr., Posner J.B. Morbidity and mortality of craniotomy for excision of supratentorial gliomas // *Neurology.* – 1988. – Vol. 38, № 9. – p. 1374-9.
93. Fanelli G., Berti M., Casati A. Fast-track anaesthesia for laparoscopic cholecystectomy: a prospective, randomized, multicentre, blind comparison of desflurane-remifentanil or sevoflurane-remifentanil // *Eur J Anaesthesiol.* – 2006. – Vol. 23, № 10. – p. 861-8.
94. Farag E., Argalious M., Sessler D.I., Kurz A., Ebrahim Z.Y., Schubert A. Use of alpha(2)-Agonists in Neuroanesthesia: An Overview // *Ochsner J.* – 2011. – Vol. 11, № 1. – p. 57-69.
95. Favalaro E.J. Clinical utility of closure times using the platelet function analyzer-100/200 // *Am J Hematol.* – 2017. – Vol. 92, № 4. – p. 398-404.

96. Feldman L., Delaney C., Ljungqvist O., Carli F. The SAGES / ERAS Society manual of enhanced recovery programs for gastrointestinal surgery. Switzerland: Springer, 2015. – 366 pages.
97. Felfernig M., Salat A., Kimberger O., Gradisek P., Muller M.R., Felfernig D. Preemptive analgesia by lornoxicam - an NSAID - significantly inhibits perioperative platelet aggregation // *Eur J Anaesthesiol.* – 2008. – Vol. 25, № 9. – p. 726-31.
98. Fortier L.P., McKeen D., Turner K., de Medicis E., Warriner B., Jones P.M., Chaput A., Pouliot J.F., Galarneau A. The RECITE Study: A Canadian Prospective, Multicenter Study of the Incidence and Severity of Residual Neuromuscular Blockade // *Anesth Analg.* – 2015. – Vol. 121, № 2. – p. 366-72.
99. Francis N. Manual of fast track recovery for colorectal surgery. London: Springer, 2012. – 181 pages.
100. Frees S.K., Aning J., Black P., Struss W., Bell R., Chavez-Munoz C., Gleave M., So A.I. A prospective randomized pilot study evaluating an ERAS protocol versus a standard protocol for patients treated with radical cystectomy and urinary diversion for bladder cancer // *World J Urol.* – 2018. – Vol. 36, № 2. – p. 215-220.
101. Fujii Y., Saitoh Y., Takahashi S., Toyooka H. Combined diltiazem and lidocaine reduces cardiovascular responses to tracheal extubation and anesthesia emergence in hypertensive patients // *Can J Anaesth.* – 1999. – Vol. 46, № 10. – p. 952-6.
102. Furuya T., Suzuki T., Kashiwai A., Konishi J., Aono M., Hirose N., Kato J., Ogawa S. The effects of age on maintenance of intense neuromuscular block with rocuronium // *Acta Anaesthesiol Scand.* – 2012. – Vol. 56, № 2. – p. 236-9.
103. Gan T.J., Apfel C.C., Kovac A., Philip B.K., Singla N., Minkowitz H., Habib A.S., Knighton J., Carides A.D., Zhang H., Horgan K.J., Evans J.K., Lawson F.C. A randomized, double-blind comparison of the NK1 antagonist,

- aprepitant, versus ondansetron for the prevention of postoperative nausea and vomiting // *Anesth Analg.* – 2007. – Vol. 104, № 5. – p. 1082-9.
104. Gan T.J., Diemunsch P., Habib A.S., Kovac A., Kranke P., Meyer T.A., Watcha M., Chung F., Angus S., Apfel C.C., Bergese S.D., Candiotti K.A., Chan M.T., Davis P.J., Hooper V.D., Lagoo-Deenadayalan S., Myles P., Nezat G., Philip B.K., Tramer M.R. Consensus guidelines for the management of postoperative nausea and vomiting // *Anesth Analg.* – 2014. – Vol. 118, № 1. – p. 85-113.
  105. Geze S., Yilmaz A.A., Tuzuner F. The effect of scalp block and local infiltration on the haemodynamic and stress response to skull-pin placement for craniotomy // *Eur J Anaesthesiol.* – 2009. – Vol. 26, № 4. – p. 298-303.
  106. Ghoneim A.A., Azer M.S., Ghobrial H.Z., El Beltagy M.A. Awakening properties of isoflurane, sevoflurane, and desflurane in pediatric patients after craniotomy for supratentorial tumours // *J Neurosurg Anesthesiol.* – 2015. – Vol. 27, № 1. – p. 1-6.
  107. Goettel N., Chui J., Venkatraghavan L., Tymianski M., Manninen P.H. Day surgery craniotomy for unruptured cerebral aneurysms: a single center experience // *J Neurosurg Anesthesiol.* – 2014. – Vol. 26, № 1. – p. 60-4.
  108. Goto T., Hanne P., Ishiguro Y., Ichinose F., Niimi Y., Morita S. Cardiovascular effects of xenon and nitrous oxide in patients during fentanyl-midazolam anaesthesia // *Anaesthesia.* – 2004. – Vol. 59, № 12. – p. 1178-83.
  109. Goto T., Saito H., Nakata Y., Uezono S., Ichinose F., Morita S. Emergence times from xenon anaesthesia are independent of the duration of anaesthesia // *Br J Anaesth.* – 1997. – Vol. 79, № 5. – p. 595-9.
  110. Goto T., Saito H., Shinkai M., Nakata Y., Ichinose F., Morita S. Xenon provides faster emergence from anaesthesia than does nitrous oxide-sevoflurane or nitrous oxide-isoflurane // *Anesthesiology.* – 1997. – Vol. 86, № 6. – p. 1273-8.
  111. Gottschalk A., Yaster M. The perioperative management of pain from intracranial surgery // *Neurocrit Care.* – 2009. – Vol. 10, № 3. – p. 387-402.

112. Gouvas N., Tan E., Windsor A., Xynos E., Tekkis P.P. Fast-track vs standard care in colorectal surgery: a meta-analysis update // *Int J Colorectal Dis.* – 2009. – Vol. 24, № 10. – p. 1119-31.
113. Grabitz S.D., Rajaratnam N., Chhagani K., Thevathasan T., Teja B.J., Deng H., Eikermann M., Kelly B.J. The Effects of Postoperative Residual Neuromuscular Blockade on Hospital Costs and Intensive Care Unit Admission: A Population-Based Cohort Study // *Anesth Analg.* – 2019. – Vol. 128, № 6. – p. 1129-1136.
114. Greco M., Capretti G., Beretta L., Gemma M., Pecorelli N., Braga M. Enhanced recovery program in colorectal surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials // *World J Surg.* – 2014. – Vol. 38, № 6. – p. 1531-41.
115. Guilfoyle M.R., Helmy A., Duane D., Hutchinson P.J. Regional scalp block for postcraniotomy analgesia: a systematic review and meta-analysis // *Anesth Analg.* – 2013. – Vol. 116, № 5. – p. 1093-102.
116. Guler G., Akin A., Tosun Z., Eskitascoglu E., Mizrak A., Boyaci A. Single-dose dexmedetomidine attenuates airway and circulatory reflexes during extubation // *Acta Anaesthesiol Scand.* – 2005. – Vol. 49, № 8. – p. 1088-91.
117. Gunter A., Ruskin K.J. Intraoperative neurophysiologic monitoring: utility and anesthetic implications // *Curr Opin Anaesthesiol.* – 2016. – Vol. 29, № 5. – p. 539-43.
118. Gustafsson U.O., Scott M.J., Hubner M., Nygren J., Demartines N., Francis N., Rockall T.A., Young-Fadok T.M., Hill A.G., Soop M., de Boer H.D., Urman R.D., Chang G.J., Fichera A., Kessler H., Grass F., Whang E.E., Fawcett W.J., Carli F., Lobo D.N., Rollins K.E., Balfour A., Baldini G., Riedel B., Ljungqvist O. Guidelines for Perioperative Care in Elective Colorectal Surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS((R))) Society Recommendations: 2018 // *World J Surg.* – 2019. – Vol. 43, № 3. – p. 659-695.

119. Haanschoten M.C., van Straten A.H., ter Woorst J.F., Stepaniak P.S., van der Meer A.D., van Zundert A.A., Soliman Hamad M.A. Fast-track practice in cardiac surgery: results and predictors of outcome // *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* – 2012. – Vol. 15, № 6. – p. 989-94.
120. Habib A.S., Keifer J.C., Borel C.O., White W.D., Gan T.J. A comparison of the combination of aprepitant and dexamethasone versus the combination of ondansetron and dexamethasone for the prevention of postoperative nausea and vomiting in patients undergoing craniotomy // *Anesth Analg.* – 2011. – Vol. 112, № 4. – p. 813-8.
121. Hagan K.B., Bhavsar S., Raza S.M., Arnold B., Arunkumar R., Dang A., Gottumukkala V., Popat K., Pratt G., Rahlfs T., Cata J.P. Enhanced recovery after surgery for oncological craniotomies // *J Clin Neurosci.* – 2015. – Vol. 10, № 6.
122. Han H., Guo S., Jiang H., Wu X. Feasibility and efficacy of enhanced recovery after surgery protocol in Chinese elderly patients with intracranial aneurysm // *Clin Interv Aging.* – 2019. – Vol. 14 – p. 203-207.
123. Hans P., Bonhomme V. Why we still use intravenous drugs as the basic regimen for neurosurgical anaesthesia // *Curr Opin Anaesthesiol.* – 2006. – Vol. 19, № 5. – p. 498-503.
124. Hans P., Bonhomme V., Born J.D., Maertens de Noordhoudt A., Brichant J.F., Dewandre P.Y. Target-controlled infusion of propofol and remifentanyl combined with bispectral index monitoring for awake craniotomy // *Anaesthesia.* – 2000. – Vol. 55, № 3. – p. 255-9.
125. Hansen M.S., Brennum J., Moltke F.B., Dahl J.B. Pain treatment after craniotomy: where is the (procedure-specific) evidence? A qualitative systematic review // *Eur J Anaesthesiol.* – 2011. – Vol. 28, № 12. – p. 821-9.
126. Hemmerling T.M., Romano G., Terrasini N., Noiseux N. Anesthesia for off-pump coronary artery bypass surgery // *Ann Card Anaesth.* – 2013. – Vol. 16, № 1. – p. 28-39.

127. Homi H.M., Yokoo N., Ma D., Warner D.S., Franks N.P., Maze M., Grocott H.P. The neuroprotective effect of xenon administration during transient middle cerebral artery occlusion in mice // *Anesthesiology*. – 2003. – Vol. 99, № 4. – p. 876-81.
128. Hosseini H., Kargar S., Shiryazdi S.M., Rezaie F., Neamatzadeh H. Fentanyl Transdermal Patch (Durogesic(R)D-TRANS) for post abdominal laparotomy analgesia: a double blind randomized study // *Minerva Chir.* – 2015. – Vol.70, № 6. – p.401-8.
129. Hou B., Li F., Ou S., Yang L., Zhou S. Comparison of recovery parameters for xenon versus other inhalation anesthetics: systematic review and meta-analysis // *J Clin Anesth.* – 2016. – Vol. 29 – p. 65-74.
130. Hristovska A.M., Duch P., Allingstrup M., Afshari A. Efficacy and safety of sugammadex versus neostigmine in reversing neuromuscular blockade in adults // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2017. – Vol. 8.
131. Huang H., Benzonana L.L., Zhao H., Watts H.R., Perry N.J., Bevan C., Brown R., Ma D. Prostate cancer cell malignancy via modulation of HIF-1alpha pathway with isoflurane and propofol alone and in combination // *Br J Cancer.* – 2014. – Vol. 111, № 7. – p. 1338-49.
132. Huang R., Chen Y., Yu A.C., Hertz L. Dexmedetomidine-induced stimulation of glutamine oxidation in astrocytes: a possible mechanism for its neuroprotective activity // *J Cereb Blood Flow Metab.* – 2000. – Vol. 20, № 6. – p. 895-8.
133. Hung M.H., Hsu H.H., Cheng Y.J., Chen J.S. Nonintubated thoracoscopic surgery: state of the art and future directions // *J Thorac Dis.* – 2014. – Vol. 6, № 1. – p. 2-9.
134. Hwang J.Y., Bang J.S., Oh C.W., Joo J.D., Park S.J., Do S.H., Yoo Y.J., Ryu J.H. Effect of scalp blocks with levobupivacaine on recovery profiles after craniotomy for aneurysm clipping: a randomized, double-blind, and controlled study // *World Neurosurg.* – 2015. – Vol. 83, № 1. – p. 108-13.

135. International Surgical Outcomes Study group Global patient outcomes after elective surgery: prospective cohort study in 27 low-, middle- and high-income countries // *Br J Anaesth.* – 2016. – Vol. 117, № 5. – p. 601-609.
136. Iodice F.G., Thomas M., Walker I., Garside V., Elliott M.J. Analgesia in fast-track paediatric cardiac patients // *Eur J Cardiothorac Surg.* – 2011. – Vol. 40, № 3. – p. 610-3.
137. Jakob S.M., Ruokonen E., Grounds R.M., Sarapohja T., Garratt C., Pocock S.J., Bratty J.R., Takala J. Dexmedetomidine vs midazolam or propofol for sedation during prolonged mechanical ventilation: two randomized controlled trials // *JAMA.* – 2012. – Vol. 307, № 11. – p. 1151-60.
138. Jayaram K., Srilata M., Kulkarni D., Ramachandran G. Regional Anesthesia to Scalp for Craniotomy: Innovation With Innervation // *J Neurosurg Anesthesiol.* – 2016. – Vol. 28, № 1. – p. 32-7.
139. Jones R.K., Caldwell J.E., Brull S.J., Soto R.G. Reversal of profound rocuronium-induced blockade with sugammadex: a randomized comparison with neostigmine // *Anesthesiology.* – 2008. – Vol. 109, № 5. – p. 816-24.
140. Joshi G.P., Kehlet H. Guidelines for perioperative pain management: need for re-evaluation // *Br J Anaesth.* – 2017. – Vol. 119, № 4. – p. 703-706.
141. Joshi G.P., Twersky R.S. Fast tracking in ambulatory surgery // *Ambul Surg.* – 2000. – Vol. 8, № 4. – p. 185-190.
142. Kahan B.C., Kourenti D., Arvaniti K., Beavis V., Campbell D., Chan M., Moreno R., Pearse R.M. Critical care admission following elective surgery was not associated with survival benefit: prospective analysis of data from 27 countries // *Intensive Care Med.* – 2017. – Vol. 43, № 7. – p. 971-979.
143. Kalanuria A.A., Ziai W., Mirski M. Ventilator-associated pneumonia in the ICU // *Crit Care.* – 2014. – Vol. 18, № 2. – p. 208.
144. Kalfas I.H., Little J.R. Postoperative hemorrhage: a survey of 4992 intracranial procedures // *Neurosurgery.* – 1988. – Vol. 23, № 3. – p. 343-7.
145. Kehlet H. Effect of pain relief on the surgical stress response // *Reg Anesth.* – 1996. – Vol. 21, № 6. – p. 35-7.

146. Kehlet H. Fast-track surgery-an update on physiological care principles to enhance recovery // *Langenbecks Arch Surg.* – 2011. – Vol. 396, № 5. – p. 585-90.
147. Kehlet H. Multimodal approach to control postoperative pathophysiology and rehabilitation // *Br J Anaesth.* – 1997. – Vol. 78, № 5. – p. 606-17.
148. Kehlet H. The surgical stress response: should it be prevented? // *Can J Surg.* – 1991. – Vol. 34, № 6. – p. 565-7.
149. Kehlet H. Surgical stress: the role of pain and analgesia // *Br J Anaesth.* – 1989. – Vol. 63, № 2. – p. 189-95.
150. Kehlet H., Thienpont E. Fast-track knee arthroplasty -- status and future challenges // *Knee.* – 2013. – Vol. 20 – p. 29-33.
151. Kehlet H., Wilmore D.W. Evidence-based surgical care and the evolution of fast-track surgery // *Ann Surg.* – 2008. – Vol. 248, № 2. – p. 189-98.
152. Kehlet H., Wilmore D.W. Multimodal strategies to improve surgical outcome // *Am J Surg.* – 2002. – Vol. 183, № 6. – p. 630-41.
153. Keifer J.C., Dentchev D., Little K., Warner D.S., Friedman A.H., Borel C.O. A retrospective analysis of a remifentanyl/propofol general anesthetic for craniotomy before awake functional brain mapping // *Anesth Analg.* – 2005. – Vol. 101, № 2. – p. 502-8.
154. Kheterpal S., Vaughn M.T., Dubovoy T.Z., Shah N.J., Bash L.D., Colquhoun D.A., Shanks A.M., Mathis M.R., Soto R.G., Bardia A., Bartels K., McCormick P.J., Schonberger R.B., Saager L. Sugammadex versus Neostigmine for Reversal of Neuromuscular Blockade and Postoperative Pulmonary Complications (STRONGER): A Multicenter Matched Cohort Analysis // *Anesthesiology.* – 2020. – Vol.132, № 6. – p.1371-81.
155. Khu K.J., Doglietto F., Radovanovic I., Taleb F., Mendelsohn D., Zadeh G., Bernstein M. Patients' perceptions of awake and outpatient craniotomy for brain tumor: a qualitative study // *J Neurosurg.* – 2010. – Vol. 112, № 5. – p. 1056-60.



156. Kim J.W., Kim W.S., Cheong J.H., Hyung W.J., Choi S.H., Noh S.H. Safety and efficacy of fast-track surgery in laparoscopic distal gastrectomy for gastric cancer: a randomized clinical trial // *World J Surg.* – 2012. – Vol. 36, № 12. – p. 2879-87.
157. Kirmeier E., Eriksson L.I., Lewald H., Jonsson Fagerlund M., Hoeft A., Hollmann M., Meistelman C., Hunter J.M., Ulm K., Blobner M. Post-anaesthesia pulmonary complications after use of muscle relaxants (POPULAR): a multicentre, prospective observational study // *Lancet Respir Med.* – 2019. – Vol. 7, № 2. – p. 129-140.
158. Klimek M., Ubben J.F., Ammann J., Borner U., Klein J., Verbrugge S.J. Pain in neurosurgically treated patients: a prospective observational study // *J Neurosurg.* – 2006. – Vol. 104, № 3. – p. 350-9.
159. Kofke W.A. Anesthetic management of the patient with epilepsy or prior seizures // *Curr Opin Anaesthesiol.* – 2010. – Vol. 23, № 3. – p. 391-9.
160. Kovac A.L. Prevention and treatment of postoperative nausea and vomiting // *Drugs.* – 2000. – Vol. 59, № 2. – p. 213-43.
161. Kristensen S.D., Knuuti J., Saraste A., Anker S., Botker H.E., Hert S.D., Ford I., Gonzalez-Juanatey J.R., Gorenek B., Heyndrickx G.R., Hoeft A., Huber K., Iung B., Kjeldsen K.P., Longrois D., Luscher T.F., Pierard L., Pocock S., Price S., Roffi M., Sirnes P.A., Sousa-Uva M., Voudris V., Funck-Brentano C. 2014 ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management: The Joint Task Force on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Anaesthesiology (ESA) // *Eur Heart J.* – 2014. – Vol. 35, № 35. – p. 2383-431.
162. Kross R.A., Ferri E., Leung D., Pratila M., Broad C., Veronesi M., Melendez J.A. A comparative study between a calcium channel blocker (Nicardipine) and a combined alpha-beta-blocker (Labetalol) for the control of emergence hypertension during craniotomy for tumor surgery // *Anesth Analg.* – 2000. – Vol. 91, № 4. – p. 904-9.

163. Kumar G., Stendall C., Mistry R., Gurusamy K., Walker D. A comparison of total intravenous anaesthesia using propofol with sevoflurane or desflurane in ambulatory surgery: systematic review and meta-analysis // *Anaesthesia*. – 2014. – Vol. 69, № 10. – p. 1138-50.
164. Lane G.A., Nahrwold M.L., Tait A.R., Taylor-Busch M., Cohen P.J., Beaudoin A.R. Anesthetics as teratogens: nitrous oxide is fetotoxic, xenon is not // *Science*. – 1980. – Vol. 210, № 4472. – p. 899-901.
165. Langsjo J.W., Kaisti K.K., Aalto S., Hinkka S., Aantaa R., Oikonen V., Sipila H., Kurki T., Silvanto M., Scheinin H. Effects of subanesthetic doses of ketamine on regional cerebral blood flow, oxygen consumption, and blood volume in humans // *Anesthesiology*. – 2003. – Vol. 99, № 3. – p. 614-23.
166. Langsjo J.W., Maksimow A., Salmi E., Kaisti K., Aalto S., Oikonen V., Hinkka S., Aantaa R., Sipila H., Viljanen T., Parkkola R., Scheinin H. S-ketamine anesthesia increases cerebral blood flow in excess of the metabolic needs in humans // *Anesthesiology*. – 2005. – Vol. 103, № 2. – p. 258-68.
167. Lassen K., Coolsen M.M., Slim K., Carli F., de Aguilar-Nascimento J.E., Schafer M., Parks R.W., Fearon K.C., Lobo D.N., Demartines N., Braga M., Ljungqvist O., Dejong C.H. Guidelines for perioperative care for pancreaticoduodenectomy: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS(R)) Society recommendations // *World J Surg*. – 2013. – Vol. 37, № 2. – p. 240-58.
168. Lassen K., Hannemann P., Ljungqvist O., Fearon K., Dejong C.H., von Meyenfeldt M.F., Hausel J., Nygren J., Andersen J., Revhaug A. Patterns in current perioperative practice: survey of colorectal surgeons in five northern European countries // *BMJ*. – 2005. – Vol. 330, № 7505. – p. 1420-1.
169. Latz B., Mordhorst C., Kerz T., Schmidt A., Schneider A., Wisser G., Werner C., Engelhard K. Postoperative nausea and vomiting in patients after craniotomy: incidence and risk factors: clinical article // *J Neurosurg*. – 2011. – Vol. 114, № 2. – p. 491-496.

170. Lauta E., Abbinante C., Del Gaudio A., Aloj F., Fanelli M., de Vivo P., Tommasino C., Fiore T. Emergence times are similar with sevoflurane and total intravenous anesthesia: results of a multicenter RCT of patients scheduled for elective supratentorial craniotomy // *J Neurosurg Anesthesiol.* – 2010. – Vol. 22, № 2. – p. 110-8.
171. Law L.S., Lo E.A., Gan T.J. Xenon Anesthesia: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials // *Anesth Analg.* – 2016. – Vol. 122, № 3. – p. 678-97.
172. Le Quellec S., Bordet J.C., Negrier C., Dargaud Y. Comparison of current platelet functional tests for the assessment of aspirin and clopidogrel response. A review of the literature // *Thromb Haemost.* – 2016. – Vol. 116, № 4. – p. 638-50.
173. Leal Ghezzi T., Campos Corleta O. 30 Years of Robotic Surgery // *World J Surg.* – 2016. – Vol. 40, № 10. – p. 2550-7.
174. Lee A., Chan S.K., Fan L.T.e. Stimulation of the wrist acupuncture point PC6 for preventing postoperative nausea and vomiting // *The Cochrane database of systematic reviews.* – 2015. – Vol. 11.
175. Lee K. *The Neuro ICU Book.* New York: MC Graw Hill, 2012. – 975 pages.
176. Lemanu D.P., Singh P.P., Berridge K., Burr M., Birch C., Babor R., MacCormick A.D., Arroll B., Hill A.G. Randomized clinical trial of enhanced recovery versus standard care after laparoscopic sleeve gastrectomy // *Br J Surg.* – 2013. – Vol. 100, № 4. – p. 482-9.
177. Litynski G.S. Profiles in laparoscopy: Mouret, Dubois, and Perissat: the laparoscopic breakthrough in Europe (1987-1988) // *JLS.* – 1999. – Vol. 3, № 2. – p. 163-7.
178. Ljungqvist O., Scott M., Fearon K.C. Enhanced Recovery After Surgery: A Review // *JAMA Surg.* – 2017. – Vol. 152, № 3. – p. 292-298.
179. Lloyd J.M., Wainwright T., Middleton R.G. What is the role of minimally invasive surgery in a fast track hip and knee replacement pathway? // *Ann R Coll Surg Engl.* – 2012. – Vol. 94, № 3. – p. 148-51.

180. Lobo F., Beiras A. Propofol and remifentanyl effect-site concentrations estimated by pharmacokinetic simulation and bispectral index monitoring during craniotomy with intraoperative awakening for brain tumor resection // *J Neurosurg Anesthesiol.* – 2007. – Vol. 19, № 3. – p. 183-9.
181. Lonjaret L., Guyonnet M., Berard E., Vironneau M., Peres F., Sacrista S., Ferrier A., Ramonda V., Vuillaume C., Roux F.E., Fourcade O., Geeraerts T. Postoperative complications after craniotomy for brain tumor surgery // *Anaesth Crit Care Pain Med.* – 2017. – Vol. 36, № 4. – p. 213-218.
182. Low D.E., Allum W., De Manzoni G., Ferri L., Immanuel A., Kuppusamy M., Law S., Lindblad M., Maynard N., Neal J., Pramesh C.S., Scott M., Mark Smithers B., Addor V., Ljungqvist O. Guidelines for Perioperative Care in Esophagectomy: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS((R))) Society Recommendations // *World J Surg.* – 2019. – Vol. 43, № 2. – p. 299-330.
183. Luo X., Zhao H., Hennah L., Ning J., Liu J., Tu H., Ma D. Impact of isoflurane on malignant capability of ovarian cancer in vitro // *Br J Anaesth.* – 2015. – Vol. 114, № 5. – p. 831-9.
184. Ma D., Hossain M., Pettet G.K., Luo Y., Lim T., Akimov S., Sanders R.D., Franks N.P., Maze M. Xenon preconditioning reduces brain damage from neonatal asphyxia in rats // *J Cereb Blood Flow Metab.* – 2006. – Vol. 26, № 2. – p. 199-208.
185. Ma D., Wilhelm S., Maze M., Franks N.P. Neuroprotective and neurotoxic properties of the 'inert' gas, xenon // *Br J Anaesth.* – 2002. – Vol. 89, № 5. – p. 739-46.
186. Ma R., Livermore L.J., Plaha P. Fast Track Recovery Program After Endoscopic and Awake Intraparenchymal Brain Tumor Surgery // *World Neurosurg.* – 2016. – Vol. 93, № – p. 246-52.
187. Magni G., La Rosa I., Gimignani S., Melillo G., Imperiale C., Rosa G. Early postoperative complications after intracranial surgery: comparison between total intravenous and balanced anesthesia // *J Neurosurg Anesthesiol.* – 2007. – Vol. 19, № 4. – p. 229-34.

188. Magni G., Rosa I.L., Melillo G., Savio A., Rosa G. A comparison between sevoflurane and desflurane anesthesia in patients undergoing craniotomy for supratentorial intracranial surgery // *Anesth Analg.* – 2009. – Vol. 109, № 2. – p. 567-71.
189. Malcharek M.J., Loeffler S., Schiefer D., Manceur M.A., Sablotzki A., Gille J., Pilge S., Schneider G. Transcranial motor evoked potentials during anesthesia with desflurane versus propofol. A prospective randomized trial // *Clin Neurophysiol.* – 2015. – Vol. 126, № 9. – p. 1825-32.
190. Manninen P.H., Raman S.K., Boyle K., El-Beheiry H.e. Early postoperative complications following neurosurgical procedures // *Canadian Journal of Anesthesia.* – 1999. – Vol. 46, № 1. – p. 7-14.
191. Marigil M., Bernstein M. Outpatient neurosurgery in neuro-oncology // *Neurosurg Focus.* – 2018. – Vol. 44, № 6.
192. Markovic-Bozic J., Karpe B., Potocnik I., Jerin A., Vranic A., Novak-Jankovic V. Effect of propofol and sevoflurane on the inflammatory response of patients undergoing craniotomy // *BMC Anesthesiol.* – 2016. – Vol. 16.
193. Marret E., Rolin M., Beaussier M., Bonnet F. Meta-analysis of intravenous lidocaine and postoperative recovery after abdominal surgery // *Br J Surg.* – 2008. – Vol. 95, № 11. – p. 1331-8.
194. Martin-Loeches I., Deja M., Koulenti D., Dimopoulos G., Marsh B., Torres A., Niederman M.S., Rello J. Potentially resistant microorganisms in intubated patients with hospital-acquired pneumonia: the interaction of ecology, shock and risk factors // *Intensive Care Med.* – 2013. – Vol. 39, № 4. – p. 672-81.
195. Martinez-Ubieto J., Ortega-Lucea S., Pascual-Bellosta A., Arazo-Iglesias I., Gil-Bona J., Jimenez-Bernardo T., Munoz-Rodriguez L. Prospective study of residual neuromuscular block and postoperative respiratory complications in patients reversed with neostigmine versus sugammadex // *Minerva Anesthesiol.* – 2016. – Vol. 82, № 7. – p. 735-42.

196. McCarthy G.C., Megalla S.A., Habib A.S. Impact of intravenous lidocaine infusion on postoperative analgesia and recovery from surgery: a systematic review of randomized controlled trials // *Drugs*. – 2010. – Vol. 70, № 9. – p. 1149-63.
197. Melloul E., Hubner M., Scott M., Snowden C., Prentis J., Dejong C.H., Garden O.J., Farges O., Kokudo N., Vauthey J.N., Clavien P.A., Demartines N. Guidelines for Perioperative Care for Liver Surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Society Recommendations // *World J Surg*. – 2016. – Vol. 40, № 10. – p. 2425-40.
198. Mishra R.K., Kapoor I., Mahajan C., Prabhakar H. Enhanced recovery after surgery: Neuroanaesthetic perspective // *Journal of Neuroanaesthesiology and Critical Care*. – 2017. – Vol. 04, № 01. – p. 17-22.
199. Mortensen K., Nilsson M., Slim K., Schafer M., Mariette C., Braga M., Carli F., Demartines N., Griffin S.M., Lassen K. Consensus guidelines for enhanced recovery after gastrectomy: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS(R)) Society recommendations // *Br J Surg*. – 2014. – Vol. 101, № 10. – p. 1209-29.
200. Mulier J.P. Perioperative opioids aggravate obstructive breathing in sleep apnea syndrome: mechanisms and alternative anesthesia strategies // *Curr Opin Anaesthesiol*. – 2016. – Vol. 29, № 1. – p. 129-33.
201. Muramatsu T., Isono S., Ishikawa T., Nozaki-Taguchi N., Okazaki J., Kitamura Y., Murakami N., Sato Y. Differences of Recovery from Rocuronium-induced Deep Paralysis in Response to Small Doses of Sugammadex between Elderly and Nonelderly Patients // *Anesthesiology*. – 2018. – Vol. 129, № 5. – p. 901-911.
202. Muzzi D.A., Black S., Losasso T.J., Cucchiara R.F. Labetalol and esmolol in the control of hypertension after intracranial surgery // *Anesth Analg*. – 1990. – Vol. 70, № 1. – p. 68-71.
203. Necib S., Tubach F., Peuch C., LeBihan E., Samain E., Mantz J., Dahmani S. Recovery from anesthesia after craniotomy for supratentorial tumors:

- comparison of propofol-remifentanyl and sevoflurane-sufentanyl (the PROMIFLUNIL trial) // *J Neurosurg Anesthesiol.* – 2014. – Vol. 26, № 1. – p. 37-44.
204. Nelson G., Bakkum-Gamez J., Kalogera E., Glaser G., Altman A., Meyer L.A., Taylor J.S., Iniesta M., Lasala J., Mena G., Scott M., Gillis C., Elias K., Wijk L., Huang J., Nygren J., Ljungqvist O., Ramirez P.T., Dowdy S.C. Guidelines for perioperative care in gynecologic/oncology: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Society recommendations-2019 update // *Int J Gynecol Cancer.* – 2019.
205. Nemergut E.C., Durieux M.E., Missaghi N.B., Himmelseher S. Pain management after craniotomy // *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* – 2007. – Vol. 21, № 4. – p. 557-73.
206. Neufeld S.M., Newburn-Cook C.V. What are the risk factors for nausea and vomiting after neurosurgery? A systematic review // *Can J Neurosci Nurs.* – 2008. – Vol. 30, № 1. – p. 23-33.
207. Neufeld S.M., Newburn-Cook C.V., Schopflocher D., Dundon B., Yu H., Drummond J.E. Children's vomiting following posterior fossa surgery: A retrospective study // *BMC Nurs.* – 2009. – Vol. 8.
208. Neukirchen M., Hipp J., Schaefer M.S., Brandenburger T., Bauer I., Winterhalter M., Kienbaum P., Werdehausen R. Cardiovascular stability and unchanged muscle sympathetic activity during xenon anaesthesia: role of norepinephrine uptake inhibition // *Br J Anaesth.* – 2012. – Vol. 109, № 6. – p. 887-96.
209. Nguyen J., Nacpil N. Effectiveness of dexmedetomidine versus propofol on extubation times, length of stay and mortality rates in adult cardiac surgery patients: a systematic review and meta-analysis // *JBIC Database System Rev Implement Rep.* – 2018. – Vol. 16, № 5. – p. 1220-1239.
210. Nicholson A., Lowe M.C., Parker J., Lewis S.R., Alderson P., Smith A.F. Systematic review and meta-analysis of enhanced recovery programmes in surgical patients // *Br J Surg.* – 2014. – Vol. 101, № 3. – p. 172-88.

211. Olsen K.S. The asleep-awake technique using propofol-remifentanil anaesthesia for awake craniotomy for cerebral tumours // *Eur J Anaesthesiol.* – 2008. – Vol. 25, № 8. – p. 662-9.
212. Osborn I., Sebeo J. "Scalp block" during craniotomy: a classic technique revisited // *J Neurosurg Anesthesiol.* – 2010. – Vol. 22, № 3. – p. 187-94.
213. Ozkose Z., Ercan B., Unal Y., Yardim S., Kaymaz M., Dogulu F., Pasaoglu A. Inhalation versus total intravenous anesthesia for lumbar disc herniation: comparison of hemodynamic effects, recovery characteristics, and cost // *J Neurosurg Anesthesiol.* – 2001. – Vol. 13, № 4. – p. 296-302.
214. Palmer J.D., Sparrow O.C., Iannotti F. Postoperative hematoma: a 5-year survey and identification of avoidable risk factors // *Neurosurgery.* – 1994. – Vol. 35, № 6. – p. 1061-4.
215. Park H. K.H.S., Kim J.W. Effects of preanesthetic single administration of dexmedetomidine on the remifentanil and propofol requirement during laparoscopic cholecystectomy. // *Anesthesia and Pain Medicine.* – 2019. – Vol. 14, № 1. – p. 29-34.
216. Pendleton J.N., Gorman S.P., Gilmore B.F. Clinical relevance of the ESKAPE pathogens // *Expert Rev Anti Infect Ther.* – 2013. – Vol. 11, № 3. – p. 297-308.
217. Petersen K.D., Landsfeldt U., Cold G.E., Petersen C.B., Mau S., Hauerberg J., Holst P., Olsen K.S. Intracranial pressure and cerebral hemodynamic in patients with cerebral tumors: a randomized prospective study of patients subjected to craniotomy in propofol-fentanyl, isoflurane-fentanyl, or sevoflurane-fentanyl anesthesia // *Anesthesiology.* – 2003. – Vol. 98, № 2. – p. 329-36.
218. Porter M.E. What is value in health care? // *N Engl J Med.* – 2010. – Vol. 363, № 26. – p. 2477-81.
219. Potters J.W., Klimek M. Local anesthetics for brain tumor resection: current perspectives // *Local Reg Anesth.* – 2018. – Vol. 11, № – p. 1-8.



220. Prabhakar H., Singh G.P., Mahajan C., Kapoor I., Kalaivani M., Anand V. Intravenous versus inhalational techniques for rapid emergence from anaesthesia in patients undergoing brain tumour surgery // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2016. – Vol. 9.
221. Preckel B., Ebel D., Mullenheim J., Frassdorf J., Thamer V., Schlack W. The direct myocardial effects of xenon in the dog heart in vivo // *Anesth Analg.* – 2002. – Vol. 94, № 3. – p. 545-51.
222. Punjasawadwong Y., Chau-In W., Laopaiboon M., Punjasawadwong S., Pin-On P. Processed electroencephalogram and evoked potential techniques for amelioration of postoperative delirium and cognitive dysfunction following non-cardiac and non-neurosurgical procedures in adults // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2018. – Vol. 5.
223. Punjasawadwong Y., Phongchiewboon A., Bunchungmongkol N. Bispectral index for improving anaesthetic delivery and postoperative recovery // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2014. – Vol. 6.
224. Purzner T., Purzner J., Massicotte E.M., Bernstein M. Outpatient brain tumor surgery and spinal decompression: a prospective study of 1003 patients // *Neurosurgery.* – 2011. – Vol. 69, № 1. – p. 119-26.
225. Radtke F.M., Franck M., Lendner J., Kruger S., Wernecke K.D., Spies C.D. Monitoring depth of anaesthesia in a randomized trial decreases the rate of postoperative delirium but not postoperative cognitive dysfunction // *Br J Anaesth.* – 2013. – Vol. 110, Suppl 1. – p. 98-105.
226. Reade M.C. E.G.M., Bellomo R. Effect of Dexmedetomidine Added to Standard Care on Ventilator-Free Time in Patients With Agitated Delirium: A Randomized Clinical Trial. // *JAMA.* – 2016. – Vol. 315, № 14. – p. 1460-1468.
227. Reisch R., Stadie A., Kockro R.A., Hopf N. The keyhole concept in neurosurgery // *World Neurosurg.* – 2013. – Vol. 79, № 2. – p. 9-13.
228. Robinson D.H., Toledo A.H. Historical development of modern anesthesia // *J Invest Surg.* – 2012. – Vol. 25, № 3. – p. 141-9.

229. Rohm K.D., Piper S.N., Suttner S., Schuler S., Boldt J. Early recovery, cognitive function and costs of a desflurane inhalational vs. a total intravenous anaesthesia regimen in long-term surgery // *Acta Anaesthesiol Scand.* – 2006. – Vol. 50, № 1. – p. 14-8.
230. Rossaint R., Reyle-Hahn M., Schulte Am Esch J., Scholz J., Scherpereel P., Vallet B., Giunta F., Del Turco M., Erdmann W., Tenbrinck R., Hammerle A.F., Nagele P. Multicenter randomized comparison of the efficacy and safety of xenon and isoflurane in patients undergoing elective surgery // *Anesthesiology.* – 2003. – Vol. 98, № 1. – p. 6-13.
231. Royse C.F., Newman S., Chung F., Stygall J., McKay R.E., Boldt J., Servin F.S., Hurtado I., Hannallah R., Yu B., Wilkinson D.J. Development and feasibility of a scale to assess postoperative recovery: the post-operative quality recovery scale // *Anesthesiology.* – 2010. – Vol. 113, № 4. – p. 892-905.
232. Rozet I., Tontisirin N., Muangman S., Vavilala M.S., Souter M.J., Lee L.A., Kincaid M.S., Britz G.W., Lam A.M. Effect of equiosmolar solutions of mannitol versus hypertonic saline on intraoperative brain relaxation and electrolyte balance // *Anesthesiology.* – 2007. – Vol. 107, № 5. – p. 697-704.
233. Rudolph M.I., Ng P.Y., Deng H., Scheffenbichler F.T., Grabitz S.D., Wanderer J.P., Houle T.T., Eikermann M. Comparison of a novel clinical score to estimate the risk of Residual neuromuscular block Prediction Score and the last train-of-four count documented in the electronic anaesthesia record: A retrospective cohort study of electronic data on file // *Eur J Anaesthesiol.* – 2018. – Vol. 35, № 11. – p. 883-892.
234. Rylova A.V., Solenkova A.V., Lubnin A.Y. Xenon anaesthesia for spinal cord tumour excision in a patient with dilated cardiomyopathy // *Eur J Anaesthesiol.* – 2011. – Vol. 28, № 1. – p. 69-70.
235. Saager L., Maiese E.M., Bash L.D., Meyer T.A., Minkowitz H., Groudine S., Philip B.K., Tanaka P., Gan T.J., Rodriguez-Blanco Y., Soto R., Heisel O. Incidence, risk factors, and consequences of residual neuromuscular block in

- the United States: The prospective, observational, multicenter RECITE-US study // *J Clin Anesth.* – 2019. – Vol. 55. – p. 33-41.
236. Saito T., Tamura M., Chernov M.F., Ikuta S., Muragaki Y., Maruyama T. Neurophysiological Monitoring and Awake Craniotomy for Resection of Intracranial Gliomas // *Prog Neurol Surg.* – 2018. – Vol. 30. – p. 117-158.
237. Santra S., Das B. Subdural pressure and brain condition during propofol vs isoflurane - nitrous oxide anaesthesia in patients undergoing elective supratentorial tumour surgery // *Indian J Anaesth.* – 2009. – Vol. 53, № 1. – p. 44-51.
238. Savaridas T., Serrano-Pedraza I., Khan S.K., Martin K., Malviya A., Reed M.R. Reduced medium-term mortality following primary total hip and knee arthroplasty with an enhanced recovery program. A study of 4,500 consecutive procedures // *Acta Orthop.* – 2013. – Vol. 84, № 1. – p. 40-3.
239. Schafer A.I. Effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs on platelet function and systemic hemostasis // *J Clin Pharmacol.* – 1995. – Vol. 35, № 3. – p. 209-19.
240. Schafer P., Fahlenkamp A., Rossaint R., Coburn M., Kowark A. Better haemodynamic stability under xenon anaesthesia than under isoflurane anaesthesia during partial nephrectomy - a secondary analysis of a randomised controlled trial // *BMC Anesthesiol.* – 2019. – Vol. 19, № 1.
241. Schaller S.J., Fink H. Sugammadex as a reversal agent for neuromuscular block: an evidence-based review // *Core Evid.* – 2013. – Vol. 8. – p. 57-67.
242. Scharf R.E. Drugs that affect platelet function // *Semin Thromb Hemost.* – 2012. – Vol. 38, № 8. – p. 865-83.
243. Schroth S.C., Schotten U., Alkanoglu O., Reyle-Hahn M.S., Hanrath P., Rossaint R. Xenon does not impair the responsiveness of cardiac muscle bundles to positive inotropic and chronotropic stimulation // *Anesthesiology.* – 2002. – Vol. 96, № 2. – p. 422-7.
244. Sellers D., Srinivas C., Djaiani G. Cardiovascular complications after non-cardiac surgery // *Anaesthesia.* – 2018. – Vol. 73 Suppl 1. – p. 34-42.

245. Selye H. The general adaptation syndrome and the diseases of adaptation // *J Clin Endocrinol Metab.* – 1946. – Vol. 6. – p. 117-230.
246. Sen S. C.J., Santra S., Mukherjee P., Das B. The effect of dexmedetomidine infusion on propofol requirement for maintenance of optimum depth of anaesthesia during elective spine surgery. // *Indian J Anaesth.* – 2013. – Vol. 57, № 4. – p. 358-363.
247. Senders J.T., Muskens I.S., Cote D.J., Goldhaber N.H., Dawood H.Y., Gormley W.B., Broekman M.L.D., Smith T.R. Thirty-Day Outcomes After Craniotomy for Primary Malignant Brain Tumors: A National Surgical Quality Improvement Program Analysis // *Neurosurgery.* – 2018 – Vol. 83, № 6. – p. 1249-59.
248. Sheshadri V., Venkatraghavan L., Manninen P., Bernstein M. Anesthesia for Same Day Discharge After Craniotomy: Review of a Single Center Experience // *J Neurosurg Anesthesiol.* – 2018. – Vol. 30, № 4. – p. 299-304.
249. Siemens H.J., Brueckner S., Hagelberg S., Wagner T., Schmucker P. Course of molecular hemostatic markers during and after different surgical procedures // *J Clin Anesth.* – 1999. – Vol. 11, № 8. – p. 622-9.
250. Sloan T.B., Toleikis J.R., Toleikis S.C., Koht A. Intraoperative neurophysiological monitoring during spine surgery with total intravenous anesthesia or balanced anesthesia with 3% desflurane // *J Clin Monit Comput.* – 2015. – Vol. 29, № 1. – p. 77-85.
251. Smith I., Terhoeve P.A., Hennart D., Feiss P., Harmer M., Pourriat J.L., Johnson I.A. A multicentre comparison of the costs of anaesthesia with sevoflurane or propofol // *Br J Anaesth.* – 1999. – Vol. 83, № 4. – p. 564-70.
252. Sneyd J.R., Andrews C.J., Tsubokawa T. Comparison of propofol/remifentanil and sevoflurane/remifentanil for maintenance of anaesthesia for elective intracranial surgery // *Br J Anaesth.* – 2005. – Vol. 94, № 6. – p. 778-83.

253. Soffin E.M., YaDeau J.T. Enhanced recovery after surgery for primary hip and knee arthroplasty: a review of the evidence // *Br J Anaesth.* – 2016. – Vol. 117, № 3. – p. 62-72.
254. Song J., Li L., Yu P., Gao T., Liu K. Preemptive scalp infiltration with 0.5% ropivacaine and 1% lidocaine reduces postoperative pain after craniotomy // *Acta Neurochir (Wien).* – 2015. – Vol. 157, № 6. – p. 993-8.
255. Swyers T., Redford D., Larson D.F. Volatile anesthetic-induced preconditioning // *Perfusion.* – 2014. – Vol. 29, № 1. – p. 10-5.
256. Talke P.O., Gelb A.W. Postcraniotomy pain remains a real headache! // *Eur J Anaesthesiol.* – 2005. – Vol. 22, № 5. – p. 325-7.
257. Tanaka P., Goodman S., Sommer B.R., Maloney W., Huddleston J., Lemmens H.J. The effect of desflurane versus propofol anesthesia on postoperative delirium in elderly obese patients undergoing total knee replacement: A randomized, controlled, double-blinded clinical trial // *J Clin Anesth.* – 2017. – Vol. 39. – p. 17-22.
258. Taylor M.D., Bernstein M. Awake craniotomy with brain mapping as the routine surgical approach to treating patients with supratentorial intraaxial tumors: a prospective trial of 200 cases // *J Neurosurg.* – 1999. – Vol. 90, № 1. – p. 35-41.
259. Taylor W.A., Thomas N.W., Wellings J.A., Bell B.A. Timing of postoperative intracranial hematoma development and implications for the best use of neurosurgical intensive care // *J Neurosurg.* – 1995. – Vol. 82, № 1. – p. 48-50.
260. Temple-Oberle C., Shea-Budgell M.A., Tan M., Semple J.L., Schrag C., Barreto M., Blondeel P., Hamming J., Dayan J., Ljungqvist O. Consensus Review of Optimal Perioperative Care in Breast Reconstruction: Enhanced Recovery after Surgery (ERAS) Society Recommendations // *Plast Reconstr Surg.* – 2017. – Vol. 139, № 5. – p. 1056-71.
261. Thorell A., MacCormick A.D., Awad S., Reynolds N., Roulin D., Demartines N., Vignaud M., Alvarez A., Singh P.M., Lobo D.N. Guidelines for

- Perioperative Care in Bariatric Surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Society Recommendations // *World J Surg.* – 2016. – Vol. 40, № 9. – p. 2065-83.
262. Thwaites B.K., Nigus D.B., Bouska G.W., Mongan P.D., Ayala E.F., Merrill G.A. Intravenous ketorolac tromethamine does not worsen platelet function during knee arthroscopy under general anesthesia // *Anesth Analg.* – 1995. – Vol. 81, № 1. – p. 119-24.
263. Tsaousi G.G., Pourzitaki C., Bilotta F. Prophylaxis of postoperative complications after craniotomy // *Curr Opin Anaesthesiol.* – 2017. – Vol.30, № 5 – p.534-39.
264. Tsutsumi Y.M., Kakuta N., Soga T., Kume K., Hamaguchi E., Tsutsumi R., Tanaka K.e. The effects of intravenous fosaprepitant and ondansetron for the prevention of postoperative nausea and vomiting in neurosurgery patients: a prospective, randomized, double-blinded study // *BioMed research international.* – 2014. – Vol. 2014.
265. Turan G., Ozgultekin A., Turan C., Dincer E., Yuksel G. Advantageous effects of dexmedetomidine on haemodynamic and recovery responses during extubation for intracranial surgery // *Eur J Anaesthesiol.* – 2008. – Vol. 25, № 10. – p. 816-20.
266. Umamaheswara Rao G.S., Gelb A.W. To use or not to use: the dilemma of NSAIDs and craniotomy // *Eur J Anaesthesiol.* – 2009. – Vol. 26, № 8. – p. 625-6.
267. Varadhan K.K., Neal K.R., Dejong C.H., Fearon K.C., Ljungqvist O., Lobo D.N. The enhanced recovery after surgery (ERAS) pathway for patients undergoing major elective open colorectal surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials // *Clin Nutr.* – 2010. – Vol. 29, № 4. – p. 434-40.
268. Venn R.M., Bradshaw C.J., Spencer R., Brealey D., Caudwell E., Naughton C., Vedio A., Singer M., Feneck R., Treacher D., Willatts S.M., Grounds R.M. Preliminary UK experience of dexmedetomidine, a novel agent for

- postoperative sedation in the intensive care unit // *Anaesthesia*. – 1999. – Vol. 54, № 12. – p. 1136-42.
269. Wang X.Q., Yu J.L., Du Z.Y., Xu R., Jiang C.C., Gao X. Electroacupoint stimulation for postoperative nausea and vomiting in patients undergoing supratentorial craniotomy // *J Neurosurg Anesthesiol*. – 2010. – Vol. 22, № 2. – p. 128-31.
270. Wang Y., Liu B., Zhao T., Zhao B., Yu D., Jiang X., Ye L., Zhao L., Lv W., Zhang Y., Zheng T., Xue Y., Chen L., Sankey E., Wu Y., Li M., Ma L., Li Z., Li R., Li J., Yan J., Wang S., Zhao H., Sun X., Gao G., Qu Y., He S. Safety and efficacy of a novel neurosurgical enhanced recovery after surgery protocol for elective craniotomy: a prospective randomized controlled trial // *J Neurosurg*. – 2018. – Vol., № – p. 1-12.
271. Weimann A., Braga M., Carli F., Higashiguchi T., Hubner M., Klek S., Laviano A., Ljungqvist O., Lobo D.N., Martindale R., Waitzberg D.L., Bischoff S.C., Singer P. ESPEN guideline: Clinical nutrition in surgery // *Clin Nutr*. – 2017. – Vol. 36, № 3. – p. 623-650.
272. White P.F., Eng M. Fast-track anesthetic techniques for ambulatory surgery // *Curr Opin Anaesthesiol*. – 2007. – Vol. 20, № 6. – p. 545-57.
273. White P.F., Kehlet H., Neal J.M., Schricker T., Carr D.B., Carli F. The role of the anesthesiologist in fast-track surgery: from multimodal analgesia to perioperative medical care // *Anesth Analg*. – 2007. – Vol. 104, № 6. – p. 1380-96.
274. Wigmore T.J., Mohammed K., Jhanji S. Long-term Survival for Patients Undergoing Volatile versus IV Anesthesia for Cancer Surgery: A Retrospective Analysis // *Anesthesiology*. – 2016. – Vol. 124, № 1. – p. 69-79.
275. Wilhelm S., Ma D., Maze M., Franks N.P. Effects of xenon on in vitro and in vivo models of neuronal injury // *Anesthesiology*. – 2002. – Vol. 96, № 6. – p. 1485-91.

276. Wilmore D.W. From Cuthbertson to fast-track surgery: 70 years of progress in reducing stress in surgical patients // *Ann Surg.* – 2002. – Vol. 236, № 5. – p. 643-8.
277. Wilmore D.W., Kehlet H. Management of patients in fast track surgery // *BMJ.* – 2001. – Vol. 322, № 7284. – p. 473-6.
278. Wodlin N.B., Nilsson L. The development of fast-track principles in gynecological surgery // *Acta Obstet Gynecol Scand.* – 2013. – Vol. 92, № 1. – p. 17-27.
279. Wodlin N.B., Nilsson L., Kjolhede P. Health-related quality of life and postoperative recovery in fast-track hysterectomy // *Acta Obstet Gynecol Scand.* – 2011. – Vol. 90, № 4. – p. 362-8.
280. Wolf A.R., Jackman L. Analgesia and sedation after pediatric cardiac surgery // *Paediatr Anaesth.* – 2011. – Vol. 21, № 5. – p. 567-76.
281. Wu J., Rastogi V., Zheng S.S. Clinical practice of early extubation after liver transplantation // *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* – 2012. – Vol. 11, № 6. – p. 577-85.
282. Xu W., Daneshmand S., Bazargani S.T., Cai J., Miranda G., Schuckman A.K., Djaladat H. Postoperative Pain Management after Radical Cystectomy: Comparing Traditional versus Enhanced Recovery Protocol Pathway // *J Urol.* – 2015. – Vol. 194, № 5. – p. 1209-13.
283. Yang D., He W., Zhang S., Chen H., Zhang C., He Y. Fast-track surgery improves postoperative clinical recovery and immunity after elective surgery for colorectal carcinoma: randomized controlled clinical trial // *World J Surg.* – 2012. – Vol. 36, № 8. – p. 1874-80.
284. Yang J.T., Hung M.H., Chen J.S., Cheng Y.J. Anesthetic consideration for nonintubated VATS // *J Thorac Dis.* – 2014. – Vol. 6, № 1. – p. 10-3.
285. Yap A., Lopez-Olivo M.A., Dubowitz J., Hiller J., Riedel B. Anesthetic technique and cancer outcomes: a meta-analysis of total intravenous versus volatile anesthesia // *Can J Anaesth.* – 2019. – Vol. 66, № 5. – p. 546-561.



286. Yu E.H., Tran D.H., Lam S.W., Irwin M.G. Remifentanil tolerance and hyperalgesia: short-term gain, long-term pain? // *Anaesthesia*. – 2016. – Vol. 71, № 11. – p. 1347-1362.
287. Zhu F., Lee A., Chee Y.E. Fast-track cardiac care for adult cardiac surgical patients // *Cochrane Database Syst Rev*. – 2012. – Vol. 10.