

УДК 616.831-001-036.17-089.168.1-085.212-085.214.24

*А.А. Хижняк, д-р мед. наук, професор,  
Ю.В. Волкова, д-р мед. наук, професор, завідувач кафедри,  
К.Ю. Шарлай, очний аспірант кафедри*

*Харківський національний медичний університет,  
кафедра медицини невідкладних станів, анестезіології та інтенсивної терапії*

## **НЕЙРОПРОТЕКТОРНИЙ ЕФЕКТ ДЕКСМЕДЕТОМІДИНУ У ХВОРИХ З ТЯЖКОЮ ЧЕРЕПНО-МОЗКОВОЮ ТРАВМОЮ**

Для пацієнтів з тяжкою черепно-мозковою травмою питання аналгоседації є особливо актуальним. У зв'язку з цим було вивчено нейропротекторний ефект дексмететомідину у 80 хворих з ізольованою тяжкою черепно-мозковою травмою. До I групи увійшли 40 пацієнтів, яким з метою аналгоседації використовували морфін та оксидутират натрію, у II – 40 хворих, яким до зазначеної схеми додали дексмететомідин. Оцінювали рівень аутоантитіл до мозкових антигенів у сироватці крові та динаміку відновлення свідомості за шкалою ком Глазго. Виявилось, що у пацієнтів II групи пікові рівні аутоантитіл були нижчі і поступове зменшення цих показників відбувалося швидше, а рівень свідомості за шкалою ком Глазго відновлювався раніше. Встановлено, що завдяки додаванню дексмететомідину до комплексу аналгоседації може знижуватись аутоімунна відповідь організму на травматичне пошкодження головного мозку, здійснюючи нейропротекторний ефект.

**Ключові слова:** аналгоседація, тяжка черепно-мозкова травма, нейропротекція, дексмететомідин.

### **Вступ**

Практично всі пацієнти відділень інтенсивної терапії (ВІТ) потребують використання відповідної седації у зв'язку з різними причинами, серед яких необхідність проведення інвазивних процедур, порушення циркадних ритмів сну, тяжкість загального стану та необхідність респіраторної підтримки. Адекватні аналгезія і седація повинні гарантувати, що хворий може отримувати інтенсивну терапію без стресу і болю. Показано, що як недостатня, так і надмірно глибока седація може призводити до збільшення смертності, захворюваності та вартості лікування, а також до більш пролонгованого лікування пацієнтів у ВІТ. Для хворих з тяжкою черепно-мозковою травмою (ТЧМТ) це питання особливо актуальне, оскільки необхідно створити ідеальні умови для становлення пошкоджених мозкових структур, скорішого відновлення свідомості та самостійного дихання. У зв'язку з

цим використання препаратів, що мають такі характеристики, в тому числі й нейропротекторні властивості, безперечно, необхідне.

### **Аналіз літературних даних**

Для пацієнтів з ТЧМТ аналгоседація є методом контролю внутрішньочерепного тиску [1]. При підвищенні внутрішньочерепного тиску більшість зарубіжних протоколів і настанов рекомендують заходи, спрямовані на його корекцію, і починати слід саме з проведення внутрішньовенної аналгоседації на тлі респіраторної підтримки [2, 3]. Проведення аналгоседації у нейрохірургічних хворих, які перебувають на продовженій штучній вентиляції легень, дозволяє вирішити відразу кілька завдань [4].

Хоча чітких переваг і стандартів аналгоседації в міжнародних протоколах поки що не надано [5], за даними публікацій, препаратами для аналгоседації є пропофол, сибазон та фентаніл [6].

© А.А. Хижняк, Ю.В. Волкова, К.Ю. Шарлай, 2017

Останні досягнення у фармакології препаратів і найсучасніші методи штучної вентиляції легень дозволяють оптимізувати протоколи для седації й аналгезії хворих у ВІТ [3, 7].

Подальші дослідження потрібні для пошуку оптимальних комбінацій гіпнотиків та анальгетиків при аналгоседації і зменшення дози опіатів у постраждалих із черепно-мозковою травмою [7].

Задачі, що стоять нині перед аналгоседацією, дозволяють досить успішно вирішувати агоністи  $\alpha_2$ -адренорецепторів. Дексмететомідин є представником цієї групи [8]. Крім седативної й анксиолітичної дії він справляє вплив на стабілізацію зовнішнього дихання, що полегшує відлучення пацієнта від респиратора. Ефект дексмететомідину керований і передбачений [9], він полегшує пробудження пацієнта після анестезії, дозволяє знижувати дози наркотичних анальгетиків і седативних препаратів [10, 11].

Крім того, для дексмететомідину характерні кардіо-, нейро- та нефропротективна властивості [12–14]. Зокрема, він знижує тяжкість гіпоксично-ішемічного пошкодження мозку і покращує функціональні неврологічні виходи після ЧМТ [13].

Мета даної роботи – вивчити нейропротекторний ефект дексмететомідину у хворих з тяжкою черепно-мозковою травмою.

#### **Матеріал і методи**

Обстежено 80 хворих з ізольованою ТЧМТ, які перебували на лікуванні у ВІТ КЗОЗ «ХМКЛШНМД ім. проф. О.І. Мещанінова» у 2015–2016 роках. Відразу при надходженні хворих клінічно оцінювали неврологічний статус постраждалих. Першочергову увагу приділяли визначенню рівня свідомості, наявності дислокаційної симптоматики. З метою діагностики пошкодження головного мозку і кісток черепа проводили магнітно-резонансну томографію, після чого хворого транспортували в операційну, а після проведення оперативного втручання – до ВІТ. Відповідно до існуючих стандартів використовували комплекс інтенсивної терапії ТЧМТ [3].

Всім хворим проводили аналгоседацію у післяопераційному періоді. Залежно від методу аналгоседації хворі були розподілені на дві групи. До I групи (n=40) ввійшли пацієнти, яким з метою аналгоседації використовували морфін у дозі 0,03–0,04 мг/кг/год та оксibu-

тират натрію у дозі 10–15 мг/кг/год, у II групі (n=40) хворих до зазначеної схеми додали дексмететомідин у дозі 0,2–0,7 мкг/кг/год шляхом постійної інфузії. Контрольну групу для визначення нормальних значень досліджуваних показників становили 20 практично здорових добровольців. Крім того, проводили реовазографію судин головного мозку, оцінювали рівень седації за шкалами збудження–седації Riker, Richmond. Кожну добу виконували переривання седації з оцінюванням рівня свідомості за шкалою ком Глазго (ШКГ). У всіх хворих у повному обсязі використовували комплекс клініко-біохімічних досліджень.

Нейропротекторний ефект дексмететомідину оцінювали за рівнями аутоантитіл до мозкових антигенів (основного білка мієліна – МВР, кальційзв'язуючого білка – S-100, нейроспецифічної енолази – NSE та загального мозкового антигена) у сироватці крові методом імуноферментного аналізу у перші двадцять чотири години після оперативного втручання (I етап дослідження), потім на 3-тю, 5-ту, 7-му та 14-ту доби (II, III, IV та V етапи відповідно) з оцінюванням порушення рівня свідомості за ШКГ.

Для обробки статистичних даних використовували пакет програм для Windows Statistica 5A з визначенням ( $M \pm \sigma$ ) (середня  $\pm$  стандартне відхилення), для оцінювання достовірності відмінностей – t-критерій Ст'юдента.

#### **Результати та їх обговорення**

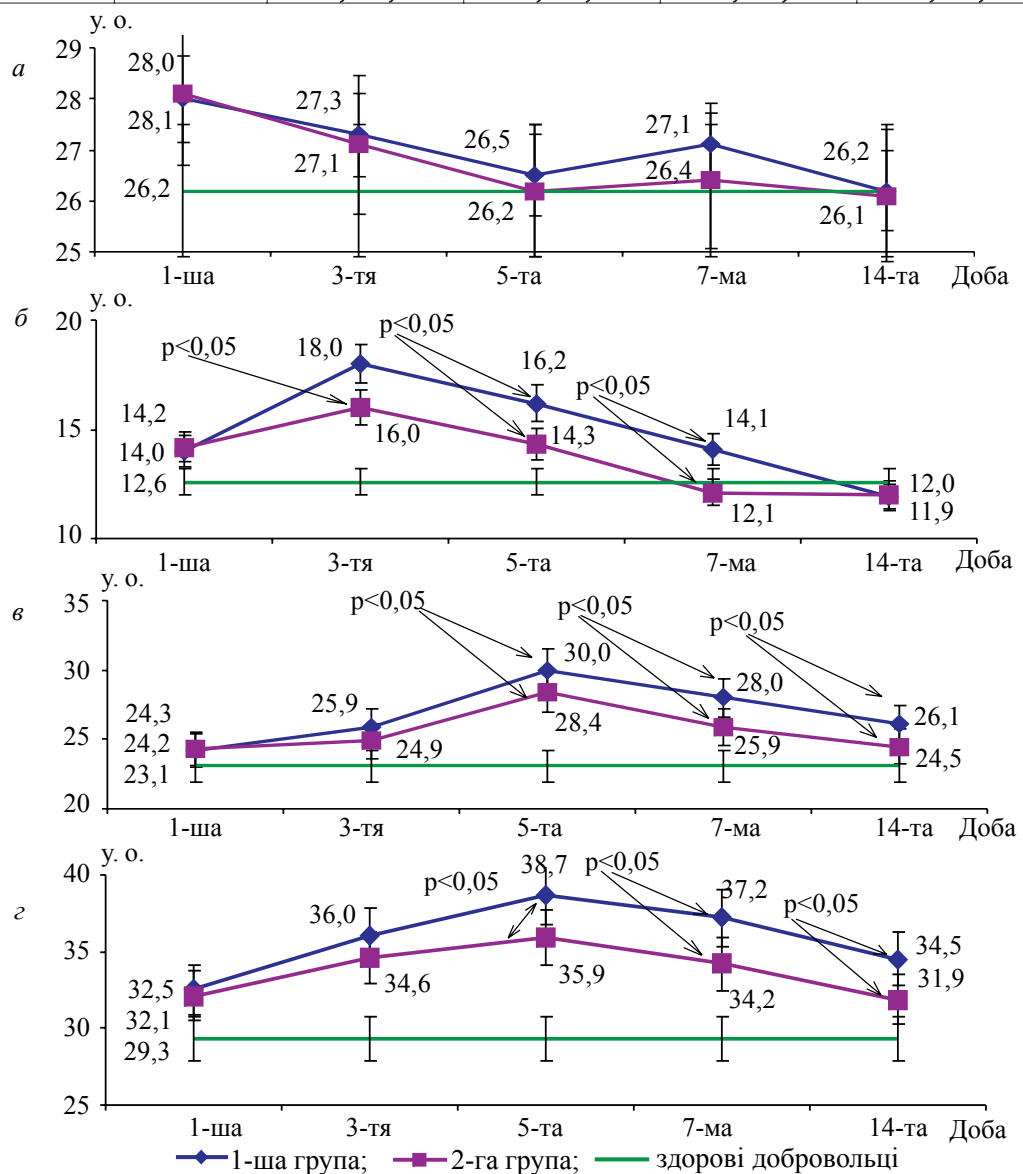
Вік хворих становив від 18 до 65 років. У I групі середній його показник був (53,4  $\pm$  18,2) року, у II – (45,1  $\pm$  17,4) року. При надходженні до стаціонара рівень свідомості за ШКГ 7–8 балів у I групі мали 17 пацієнтів, у II групі – 15 пацієнтів; з 5–6 балів у I групі – 18 пацієнтів, у II – 21 пацієнт, 4 бали та менше в I групі мали 5 пацієнтів, у II – 4 пацієнти.

Отримані результати рівнів аутоантитіл до мозкових антигенів у I та II групах подано в табл. 1.

Вміст основного білка мієліна впродовж дослідження не зазнав істотних коливань. Його показники значно не перевищували норму [(26,2  $\pm$  1,1) у. о.] і статистично не відрізнялись від таких у здорових добровольців, а їхні середні значення становили від (26,2  $\pm$  4,1) до (28,1  $\pm$  5,3) у. о. та статистично не розрізнялися між групами (рисунки).

Таблиця 1. Концентрація аутоантитіл до мозкових антигенів у сироватці крові у хворих I і II груп на етапах дослідження, у. о. ( $M \pm \sigma$ )

Група обстежених	Етап	Аутоантитіла до мозкових антигенів			
		МВР	S-100	NSE	загального
Контрольна		26,2±1,1	12,6±0,9	23,1±1,4	29,3±1,2
Перша	I	28,1±5,3	14,0±3,2	24,2±1,5	32,5±1,5
	II	27,1±4,8	18,0±2,6	25,9±4,3	36,0±2,9
	III	26,2±4,1	16,2±2,4	30,0±1,5	38,7±2,3
	IV	26,4±3,7	14,1±2,3	28,0±2,5	37,2±1,3
	V	26,1±2,9	11,9±1,6	26,1±1,3	34,5±2,7
Друга	I	28,0±2,5	14,2±2,6	24,3±2,4	32,1±1,8
	II	27,3±2,5	16,0±2,1	24,9±2,6	34,6±2,1
	III	26,5±2,1	14,3±2,5	28,4±1,9	35,9±1,9
	IV	27,1±2,2	12,1±1,6	25,9±2,2	34,2±2,1
	V	26,2±3,0	12,0±1,5	24,5±1,9	31,9±2,3



Концентрація аутоантитіл до основного білка мієліна (а), кальційзв'язуючого білка (б), нейроспецифічної енолази (в) та до загального мозкового антигену (г)

Кардинально інша ситуація спостерігалась серед показників інших нейроаутоантитіл. На 1-шу добу рівень кальційзв'язуючого білка у сироватці крові хворих обох груп перевищував норму [(12,6±0,9) у. о.] і становив (14,0±3,2) та (14,2±2,6) у. о. у I і II групах відповідно, але різниця між групами була статистично недостовірною. На 3-тю добу показники зросли до (18,0±2,6) та (16,0±2,1) у. о. відповідно у I та II групах, різниця між групами була статистично достовірною. На 5-ту і 7-му доби відбувалося поступове зниження показників в обох групах зі збереженням достовірної різниці між ними, а на 14-ту добу рівні аутоантитіл були в межах нормальних значень: (11,9±1,6) та (12,0±1,5) у. о. у хворих I та II груп відповідно (рисунк, б).

Рівень аутоантитіл до нейроспецифічної енолази на 1-шу добу не перевищував нормальні показники [(23,1±1,4) у. о.] і становив (24,2±1,5) та (24,3±2,4) у. о. у хворих I і II груп

вірною. Надалі спостерігалось зниження показників до (37,2±1,3) та (34,2±2,1) у. о. на 7-му добу та (34,5±2,7) і (31,9±2,3) у. о. на 14-ту добу у хворих I і II груп відповідно зі збереженням статистичної різниці (рисунк, з).

Як видно з отриманих результатів, динаміка концентрації аутоантитіл у пацієнтів обох груп схожа: на початковому етапі (1-ша доба) різниці між групами не спостерігалось. З кожним етапом росли показники, але збільшувалась і різниця між групами і ставала статистично достовірною. Досягши піку, поступово рівень аутоантитіл починав зменшуватися і досягав початкових показників. Пікові рівні аутоантитіл були нижчі у пацієнтів II групи і поступове зменшення цих показників відбувалося швидше.

Крім того, ми розглядали перебіг ТЧМТ за рівнем відновлення свідомості за ШКГ. Результати цього дослідження на різних етапах спостереження подано в табл. 2.

Таблиця 2. Рівень порушення свідомості за ШКГ у хворих I та II груп на етапах дослідження, бали (M±t)

Група пацієнтів	Етапи дослідження				
	I	II	III	IV	V
Перша	7,2±1,1	7,8±1,4	8,8±1,6	9,6±2,0	11,4±1,3
Друга	7,1±0,9	8,3±1,3	9,4±1,6	10,5±1,4	12,2±1,5

відповідно. На 3-тю добу їхній рівень збільшувався до (25,9±4,3) та (24,9±2,6) у. о. у хворих I і II груп відповідно, досягаючи піку на 5-ту добу [(30,0±1,5) та (28,4±1,9) ум. од.], коли різниця між групами була статистично достовірною. В подальшому відбувалось зниження показників зі збереженням статистично достовірної різниці між групами: на 7-му добу рівні становили (28,0±2,5) та (25,9±2,2) у. о.; на 14-ту – (26,1±1,3) та (24,5±1,9) у. о. у I і II групах відповідно (рисунк, в).

Рівні аутоантитіл до загального мозкового антигену на 1-шу добу перевищували показники норми [(29,3±1,2)] в обох групах, але достовірно не відрізнялися від показників здорових добровольців і становили (32,5±1,5) та (32,1±1,8) у. о. у пацієнтів I і II груп відповідно. У подальшому показники зростали в обох групах і на 3-тю добу дорівнювали (36,0±2,9) та (34,6±2,1) у. о. відповідно, досягши піку на 5-ту добу [(38,7±2,3) та (35,9±1,9) у. о.], коли різниця між групами була статистично досто-

Як видно з поданих у табл. 2 даних, на V етапі дослідження середній рівень порушення свідомості за ШКГ дорівнював 10,9 та 12,3 бала у хворих I та II груп відповідно з наявністю статистично достовірної різниці.

#### Висновки

Тяжка черепно-мозкова травма викликає напруження стресорних та імунологічних механізмів в організмі пацієнта. Це підтверджується наявністю підвищених рівнів специфічних аутоантитіл до мозкових антигенів у сироватці крові хворих з тяжкою черепно-мозковою травмою, що свідчить про наявність аутоімунного компонента в патогенезі розвитку травматичної хвороби головного мозку. При використанні методу аналгоседації з додаванням дексмететомідину вдається знизити аутоімунну відповідь організму на травматичне пошкодження головного мозку, що може проявитися у більш швидкому відновленні свідомості за шкалою ком Глазго, таким чином здійснюючи нейропротекторний ефект.

**Список літератури**

1. Clinical practice guidelines for the management of pain, agitation, and delirium in adult patients in the intensive care unit / J. Barr, G. L. Fraser, K. Puntillo [et al.] // *Critical Care Medicine*. – 2013. – № 14 (1). – P. 263–306.
2. Лехан В. М. Особливості епідеміології черепно-мозкової травми в Україні / В. М. Лехан, А. П. Гук // *Україна. Здоров'я нації*. – 2010. – № 2 (14). – С. 7–14.
3. Аналгоседация больных в остром периоде черепно-мозговой травмы методом постоянной инфузии опиатов и гипнотиков / И. В. Молчанов, Г. В. Алексеева, М. В. Алексеев, Р. Г. Давыденко // *Волгоградский научно-медицинский журнал*. – 2006. – № 2. – С. 46–47.
4. Черний В. И. Терапия черепно-мозговой травмы с позиции доказательной медицины / В. И. Черний // *Медицина неотложных состояний*. – 2013. – № 4 (51). – С. 37–42.
5. Guidelines for the Management of Severe Traumatic Brain Injury. – [3<sup>rd</sup> ed.]. – Brain Trauma Foundation. – 2007. – Retrieved from [www.braintrauma.org](http://www.braintrauma.org).
6. Малыш И. Р. Анальгоседация как стратегия предупреждения полиорганной недостаточности у пострадавших с тяжелой политравмой / И. Р. Малыш // *Український журнал екстремальної медицини імені Г. О. Можаяєва*. – 2004. – Т. 5, № 2. – С. 27–31.
7. Кучин Ю. Л. Гіпералгезія при лікуванні пацієнтів у гострому періоді черепно-мозкової травми / Ю. Л. Кучин // *Медицина неотложных состояний*. – 2015. – № 1 (64). – С. 64–66.
8. Paris A. Dexmedetomidine in anaesthesia / A. Paris, P. H. Tonner // *Curr. Opin. Anaesthesiol.* – 2005. – Vol. 18. – P. 412–418.
9. Cardiovascular and parasympathetic effects of dexmedetomidine in healthy subjects / J. Penttila, A. Helminen, M. Anttila [et al.] // *Cah. J. Physiol. Pharmacol.* – 2004. – Vol. 82. – P. 359–362.
10. Szumita P. Sedation and analgesia in the intensive care unit: evaluating the role of dexmedetomidine / P. Szumita, S. Baroletti, K. Anger [et al.] // *Am. J. Health Syst. Pharm.* – 2007. – Vol. 64. – P. 37–44.
11. Use of  $\alpha_2$ -agonists in neuroanesthesia: an overview / E. Farag, M. Argalious, D. I. Sessler [et al.] // *Ochsner J.* – 2011. – Vol. 11 (1). – P. 57–69.
12. Effect of clonidine on cardiovascular morbidity and mortality after noncardiac surgery / A. Wallace, D. Galindez, A. Salahieh [et al.] // *Anesthesiology*. – 2004. – Vol. 101. – P. 284–293.
13. Dexmedetomidine produces its neuroprotective effect via the alpha2A-adrenoceptor subtype / D. Ma, M. Hossain, N. Rajakumaraswamy [et al.] // *Eur. J. Pharmacol.* – 2004. – Vol. 502 (1–2). – P. 87–97.
14. Alpha 2-adrenergic agonists protect against radiocontrast-induced nephropathy in mice / F. Billings, S. Chen, M. Kim [et al.] // *Am. J. Physiol. Renal.* – 2008. – Vol. 295. – P. 741–748.

**References**

1. Barr J., Fraser G.L., Puntillo K., Ely E.W., Gelinas C., Dasta J.F. et al. (2013). Clinical practice guidelines for the management of pain, agitation, and delirium in adult patients in the intensive care unit. *Critical Care Medicine*, № 14 (1), pp. 263–306.
2. Lekhan V.M., Ghuk A.P. (2010). Osoblyvosti epidemiolohii cherepno-mozkovoї travmy v Ukraini [Features of epidemiology of craniocerebral trauma in Ukraine]. *Ukraina. Zdorovia nacji – Ukraine. Health of the Nation*, № 2 (14), pp. 7–14 [in Ukrainian].
3. Molchanov I.V., Alekseeva G.V., Alekseev M.V., Davydenko R.G. (2006). Analhosedatsiia bolnykh v ostrom periode cherepno-mozhovoї travmy metodom postoiannoї infuzii opiatov i hipnotikov [Analgesiation of patients in the acute period of craniocerebral trauma using the method of continuous infusion of opiates and hypnotics]. *Volhogradskii nauchno-meditsinskii zhurnal – Volgograd Scientific Medical Journal*, № 2, pp. 46–47 [in Russian].
4. Cherniy V.I. (2013). Terapiia cherepno-mozhovoї travmy s pozitsii dokazatelnoi meditsiny [Therapy of craniocerebral trauma from the position of evidence-based medicine]. *Meditsina неотложных состояний – Emergency Medicine*, № 4 (51), pp. 37–42 [in Russian].
5. *Guidelines for the Management of Severe Traumatic Brain Injury*. (3<sup>rd</sup> ed.). (2007). Brain Trauma Foundation. Retrieved from [www.braintrauma.org](http://www.braintrauma.org).
6. Malysheva I.R. (2004). Analhosedatsiia kak stratehiia preduprezhdeniia poliorhannoi nedosta-tochnosti u postradavshikh s tiazheloi politravmoi [Analgesia as a strategy to prevent multiple organ failure in people with severe polytrauma]. *Ukrainskii zhurnal ekstremalnoi meditsiny imeni G.O. Mozhaieva* –

*Ukrainian Journal of Extraordinary Medicine named G.O. Mozhayev*, vol. 5, № 2, pp. 27–31 [in Russian].

7. Kuchyn Yu.L. (2015). Ghiperalheziia pry likuvanni patsientiv u hostromu periodi cherepno-mozkovoї travmy [Hyperalgesia in the treatment of patients in the acute period of the craniocerebral trauma]. *Medycyna neotlozhnykh sostoianii – Medicine of Urgent States*, № 1 (64), pp. 64–66 [in Ukrainian].

8. Paris A., Tonner P.H. (2005). Dexmedetomidine in anaesthesia. *Curr. Opin. Anaesthesiol.*, vol. 18, pp. 412–418.

9. Penttila J., Helminen A., Anttila M., Hinkka S., Scheinin H. (2004). Cardiovascular and parasympathetic effects of dexmedetomidine in healthy subjects. *Cah. J. Physiol. Pharmacol.*, vol. 82, pp. 359–362.

10. Szumita P.M., Baroletti S.A., Anger K.E., Wechler M.E. (2007). Sedation and analgesia in the intensive care unit: evaluating the role of dexmedetomidine. *Am. J. Health Syst. Pharm.*, vol. 64, pp. 37–44.

11. Farag E., Argalious M., Sessler D.I., Kurz A., Ebrahim Z.Y., Schubert A. (2011). Use of  $\alpha_2$ -agonists in neuroanesthesia: an overview. *Ochsner J.*, vol. 11 (1), pp. 57–69.

12. Wallace A., Galindez D., Salahieh A., Layug E.L., Lazo E.A., Haratonik K.A. et al. (2004). Effect of clonidine on cardiovascular morbidity and mortality after noncardiac surgery. *Anesthesiology*, vol. 101, pp. 284–293.

13. Ma D., Hossain M., Rajakumaraswamy N., Arshad M., Sanders R.D., Franks N.P. et al. (2004). Dexmedetomidine produces its neuroprotective effect via the  $\alpha_2A$ -adrenoceptor subtype. *Eur. J. Pharmacol.*, vol. 502, pp. 87–97.

14. Billings F.T., Chen S.W., Kim M., Park S.W., Song J.H., Wang S. (2008). Alpha 2-adrenergic agonists protect against radiocontrast-induced nephropathy in mice. *Am. J. Physiol. Renal.*, vol. 295, pp. 741–748.

**А.А. Хижняк, Ю.В. Волкова, Е.Ю. Шарлай**

#### **НЕЙРОПРОТЕКТОРНЫЙ ЭФФЕКТ ДЕКСМЕДЕТОМИДИНА У БОЛЬНЫХ С ТЯЖЕЛОЙ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМОЙ**

Для пациентов с тяжелой черепно-мозговой травмой вопрос анальгоседации особенно актуальный. В связи с этим был изучен нейропротекторный эффект дексмететомидина у 80 больных с изолированной тяжелой черепно-мозговой травмой. В I группу вошли 40 пациентов, которым в целях анальгоседации использовали морфин и оксибутират натрия, во II – 40 больных, которым к указанной схеме добавили дексмететомидин. Оценивали уровень аутоантител к мозговым антигенам в сыворотке крови и динамику восстановления сознания по шкале ком Глазго. Оказалось, что у пациентов II группы пиковые уровни аутоантител были ниже, и постепенное уменьшение этих показателей происходило быстрее, а уровень сознания по шкале ком Глазго восстанавливался раньше. Установлено, что благодаря добавлению дексмететомидина в комплекс анальгоседации может снижаться аутоиммунный ответ организма на травматическое повреждение головного мозга, осуществляя нейропротекторный эффект.

**Ключевые слова:** анальгоседация, тяжелая черепно-мозговая травма, нейропротекция, дексмететомидин.

**А.А. Khizhnyak, J.V. Volkova, K.Yu. Sharlai**

#### **NEUROPROTECTIVE EFFECT OF DEXMEDETOMIDINE IN PATIENTS WITH SEVERE TRAUMATIC BRAIN INJURY**

For patients with severe traumatic brain injury analgesia and sedation are very important. Therefore, the neuroprotective effect of dexmedetomidine was studied in 80 patients with isolated severe traumatic brain injury. Group I included 40 patients who had used morphine and sodium oxybutyrate for analgosedation, in the II group (n=40) dexmedetomidine was added. The level of autoantibodies to brain antigens in the serum and the dynamics of recovery of consciousness according to the GCS were assessed. In group II the peak levels of autoantibodies were lower and the decrease of these indices was occurred more quickly, and the level of consciousness according to the GCS was restored earlier. It is established, that the addition of dexmedetomidine to the analgosedation complex can reduce the autoimmune response by carrying out a neuroprotective effect.

**Keywords:** analgosedation, severe traumatic brain injury, neuroprotective effect, dexmedetomidine.

*Надійшла до редакції 03.02.17*