

## Відзив

офіційного опонента на дисертаційну роботу Шарлай Катерини Юріївни „Оптимізація аналгоседації у хворих з тяжкою черепно-мозковою травмою”, подану на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.30 - анестезіологія та інтенсивна терапія

**Актуальність теми.** Останнім часом з розвитком нових технологій в інтенсивній терапії при значній увазі до суто стратегій лікування осторонь залишилася така важлива характеристика, як забезпечення комфорту перебування хворих на ліжку інтенсивної терапії, що вже тривалий час активно дискутується в закордонних публікаціях. Велика кількість негативних факторів, що впливають на стан хворого у відділенні інтенсивної терапії, а саме – біль, світло, шум, велика кількість інвазивних болісних маніпуляцій, штучна вентиляція легень тощо призводять до великої кількості нових проблем, а саме порушення сну, подовження перебування хворих у відділеннях інтенсивної терапії та, навіть, погіршення найближчих та віддалених результатів лікування. Особливе значення це має у хворих нейрохірургічного профілю, а саме, після тяжкої черепно-мозкової травми (ТЧМТ).

Серед найбільш перспективних препаратів для аналгоседації є дексмедетомідин. Останні публікації свідчать про його ефективність у цій групі хворих. Так, показано, що ініціювання інфузії дексмедетомідину не пов'язане зі зниженням неврологічного функціонування у дорослих з ТЧМТ. Хоча спостерігалось зниження гемодинамічних показників під час інфузії дексмедетомідину, зміни не була клінічно вагомими, а потреба в наркотиках та додаткових седативних засобах була мінімізована (*Humble SS. et al. ICU sedation with dexmedetomidine after severe traumatic brain injury. Brain Inj. 2016;30(10):1266-70*). Було встановлено, що дексмедетомідин пов'язаний з значною гіпотензією, тому для його ролі при ТЧМТ необхідні більш

масштабні дослідження (*Pajoumand M. et al. Dexmedetomidine as an adjunct for sedation in patients with traumatic brain injury. J Trauma Acute Care Surg. 2016 Aug;81(2):345-51*). Седация на тлі ШВЛ у пацієнта з ушкодженим мозком, залишається складним завданням. Метою цього експериментального дослідження було порівняння мозкових фізіологічних ефектів седації з пропофолом і дексмедетомідином у механічно вентильованих пацієнтів, уражених мозком під час мультимодального моніторингу (внутрішньочерепний тиск, температура мозку, оксиметрія та мікродіаліз). При порівнянні пропофолу (середня доза - 25,5 мкг/кг/хв) та дексмедетомідину (0,54 мкг/кг/год) не спостерігали статистично значущих відмінностей між групами в системних або мозкових фізіологічних показниках. Незважаючи на відмінність метаболічних субстратів мозку (співвідношення лактат/піруват), жодна з них не була статистично значимою. У пілотній когорті дексмедетомідин і пропофол виявилися однаково ефективними для седації хворих з ураженим мозком, не були пов'язані з несприятливими фізіологічними ефектами, виміряними за допомогою мультимодального моніторингу. (*James ML. et al. A pilot study of cerebral and haemodynamic physiological changes during sedation with dexmedetomidine or propofol in patients with acute brain injury. Anaesth Intensive Care. 2012 Nov;40(6):949-57*). У застосованих дозах дексмедетомідин був безпечним і не був пов'язаний з суттєвими змінами внутрішньочерепної гемодинаміки, а також церебральних гемометаболічних параметрів у пацієнтів з ТЧМТ. (*Grille P. et al. [Effects of dexmedetomidine on intracranial hemodynamics in severe head injured patients]. [Article in Spanish] Neurocirugia (Astur). 2005 Oct;16(5):411-8*).

На наш погляд, важливим є і той факт, що для оцінки ефективності аналгоседації у хворих були досліджені параметри стресу та напруженість аутоімунних реакцій у пацієнтів з тяжкою черепно-мозковою травмою та їх зміни та ло різних варіантів аналгоседації.

Таким чином, робота, яка присвячена підвищенню ефективності лікування хворих з ТЧМТ завдяки оптимізації аналгоседації із включенням дексмететомідину до її складу із метою забезпечення якісного знеболювання, оптимізації седативного компонента та поліпшення якості сну, а загалом, попередження вторинної стресової реакції, яка здатна запустити додаткові небажані негативні ефекти під час лікування є актуальною і такою, що відповідає вимогам сьогодення.

**Мета** роботи полягала у підвищенні ефективності лікування хворих з тяжкою черепно-мозковою травмою та профілактики ускладнень шляхом оптимізації методології аналгоседації. Мета сформована чітко та логічно, відповідно їй сформульовані завдання.

**Зв'язок теми дисертації з науковими програмами, планами, темами.**

Дисертаційна робота є фрагментом науково-дослідної роботи, що виконується на кафедрі медицини невідкладних станів, анестезіології та інтенсивної терапії Харківського національного медичного університету МОЗ України «Вибір методів знеболювання та інтенсивної терапії у пацієнтів з синдромом системної запальної відповіді» (№ державної реєстрації 0116U005232).

**Наукова новизна**

Розширено наукові дані щодо методології визначення патогенетичних валідних щодо ТЧМТ чинників (показники імунітету, біохімічні маркери стресу) в залежності від типу аналгоседації.

Отримані нові відомості про роль маркерів стресу, аутоантитіл до мозкових антигенів та їх взаємозв'язок як провідний показник перебігу травматичної хвороби.

Доповнено наукові дані щодо значення показників імунітету, які вірогідно впливають на перебіг травматичної хвороби головного мозку та підвищення ефективності інтенсивної терапії;

Достовірно доведено значення ролі аутоантитіл до мозкових антигенів залежно від типу аналгоседації на перебіг травматичної хвороби.

Удосконалено комплекс інтенсивних лікувальних заходів, який спрямований на корекцію ранніх і пізніх порушень свідомості у пацієнтів з ТЧМТ.

Уперше встановлено факт необхідності введення в комплекс аналгоседації дексмететомідину.

### **Практичне значення.**

Доведено доцільність використання дексмететомідину як компоненту аналгоседації у комплексі інтенсивної терапії ТЧМТ, що ґрунтується на визначенні рівнів маркерів стресу та аутоантитіл до мозкових антигенів у сироватці крові хворих упродовж лікування та залежно від обраних методів аналгоседації.

Доведено необхідність визначення маркерів стресу та аутоантитіл до мозкових антигенів як діагностичних компонентів у хворих з ТЧМТ, які дозволять прогнозувати можливі наслідки і сприяють своєчасному призначенню відповідного лікувального комплексу.

Встановлено, що призначення дексмететомідину як компоненту аналгоседації у комплексі інтенсивної терапії ТЧМТ дозволяє скоротити тривалість ШВЛ на 21,2%, прискорити відновлення свідомості за ШКГ на 24,3%, а також зменшити летальність на 12,5%.

Отримані результати використовуються в роботі відділення інтенсивної терапії КЗОЗ «ХМКЛШНМД ім. проф. О.І. Мещанінова», КЗОЗ «Обласна клінічна лікарня – Центр екстреної медичної допомоги та медицини катастроф», КЗОЗРТМО «Дергачівська центральна районна лікарня», КЗОЗ «Чугуївська центральна районна лікарня імені М.І Кононенка».

**Ступінь обґрунтованості та достовірності основних наукових положень, висновків та рекомендацій, сформульованих у дисертації.**

Робота проводилась на клінічній базі кафедри медицини невідкладних, анестезіології та інтенсивної терапії Харківського національного медичного університету у відділенні інтенсивної терапії КЗОЗ «ХМКЛШНМД ім. проф.

О.І. Мещанінова» у 2015-2016 рр. під керівництвом д.мед.н., професора А.А. Хижняка.

Були обстежені 80 пацієнтів з діагнозом тяжка черепно-мозкова травма (вік хворих коливався від 18 до 65 ( $49,3 \pm 17,9$ ) років, чоловіків серед них було 52, а жінок - 28), які після проведення ургентної краніотомії надходили до відділення інтенсивної терапії, а також 20 здорових добровольців.

Дизайн дослідження - клінічне проспективне рандомізоване контрольоване дослідження. Умовою включення пацієнтів була тяжка ЧМТ (рівень порушення свідомості 8 балів і менше за ШКГ). Умовою виключення була наявність у пацієнта захворювань і травм нервової системи в анамнезі.

Були застосовані сучасні відомі клініко-лабораторні та інструментальні методи дослідження. Проблема, що поставлена автором, всебічно досліджена на підставі вивчення показників напруженості стресорних реакцій: динаміка концентрації маркерів стресу (інсуліну, кортизолу, глюкози, індексу НОМА); аутоімунних реакцій: динаміка концентрації аутоантитіл до мозкових антигенів (основного білку мієліна, білку S-100, нейроспецифічної енолази, загального мозкового антигену); а також швидкості відновлення свідомості, тривалості ШВЛ і летальності, проведений аналіз ефективності використання різних схем аналгоседації у хворих з тяжкою черепно-мозковою травмою у післяопераційному періоді.

Треба відзначити стандартні методи статистичного аналізу, які використовує автор і на підставі яких робить остаточні висновки і формує практичні рекомендації своєї роботи. Згідно з методом варіаційного аналізу для визначення достовірності відмінностей показників і середніх величин використовували розрахунок критерію достовірності -  $t$  ("критерій Стьюдента"). Показники частот порівнювали за допомогою критерію хі-квадрат Пірсона. Для визначення наявності зв'язку між величинами використовувався кореляційний аналіз з розрахунком коефіцієнта кореляції Пірсона.

Висновки дисертації та практичні рекомендації відповідають



встановленим завданням, логічно впливають з отриманих результатів, свідчать про досягнення мети дослідження. Достатня кількість сучасних літературних джерел свідчить про актуальність та важливість отриманих результатів.

На підставі вищезазначеного можливо говорити про обґрунтованість та достовірність основних наукових положень дисертації а також висновків та рекомендацій.

### **Публікації та апробація дисертації.**

За темою дисертації опубліковано 13 наукових робіт, з яких 6 у фахових виданнях, рекомендованих МОН України (2 – у виданнях України, які включені до міжнародних наукометричних баз, 1 – без співавторів), 1 деклараційний патент України корисну модель, 6 тез доповідей на з'їздах і конференціях різного рівня, 2 з яких - англomовні.

Основні результати роботи доповідалися та обговорювалися на науково-практичній конференції Асоціації анестезіологів України «Актуальні питання анестезіології та інтенсивної терапії» (Дніпро, 2016р.), Восьмому Британсько-Українському Симпозіумі (Київ, 2016р.), обласній науково-практичній конференції анестезіологів «Нове в анестезіології та інтенсивній терапії» (Харків, 2016 р.), X International Scientific Interdisciplinary Conference (Харків, 2017 р.), обласній науково-практичній конференції анестезіологів «Сучасні напрямки розвитку в анестезіології та інтенсивній терапії» (Полтава, 2017 р.), міжнародній науково-практичній конференції «Chernivtsi International Medical Conference (CIMEC) 2017'2» (Чернівці, 2017 р.), міжнародній науковій конференції «SCIENCE AND LIFE» (Калові Вари - Київ, 2017 р.), міжвузівській конференції молодих вчених та студентів «Медицина третього тисячоліття» (Харків, 2018р.).

Матеріали дисертації повно викладені в друкованих роботах автора. Автореферат відповідає змісту дисертації та відображує її основні положення.

**Характеристика роботи та її розділів.** Назва дисертації відповідає суті змісту; дисертація побудована та викладена традиційно, згідно вимогам ДАК МОН України.

Дисертація написана у традиційному стилі і складається з вступу, огляду літератури, розділу матеріали та методи дослідження, розділів власних досліджень, заключної частини, висновків і практичних рекомендацій. Дисертація викладена на 141 сторінках комп'ютерного набору та складається зі вступу, огляду літератури, власних досліджень, заключення, висновків, практичних рекомендацій та списку використаної літератури, який містить 141 джерело, з них 39 - кирилицею і 102 - латиницею. Дисертація ілюстрована 20 таблицями і 32 рисунками

В роботі є 4 розділи власних досліджень, в яких ґрунтовно представлені результати роботи. Так в розділі 3 проведено дослідження особливостей епідеміології ТЧМТ та факторів ризику, що впливають на тяжкість стану хворих. Зокрема, показано, що на ймовірність виживання мають вплив наявність супутньої патології, вік хворих та рівень порушення свідомості при надходженні. Серед лабораторних показників на виживання впливали низький рівень білка, підвищення креатиніну та АСТ, тобто, маркерів СПОН. Автором була розроблена прогностична шкала виживання хворих на підставі отриманих даних. В 4 розділі на підставі комплексної оцінки стресової відповіді на травматичне ушкодження мозку доведена здатність дексмететомідину знижувати напруженість стресорних реакцій, і, як наслідок, знижувати напруженість регуляції вуглеводного обміну що відбувається раніше. В роботах останніх років доведено, що ефективність седатії дексмететомідином була вищою, ніж пропофолом при ЧМТ середнього та тяжкого ступеня, завдяки чому вдавалося краще контролювати надмірну реакцію стресу після ЧМТ з більшим впливом на артеріальний тиск. Підвищення плазмової концентрації  $\beta$ -ендорфіну протягом ранньої фази травми головного мозку на тлі інфузії дексмететомідину вважалось його позитивним ефектом в регулюванні раннього стресу відповідь на травму. (Hao J et al. *Effects of dexmedetomidine on sedation and  $\beta$ -endorphin in traumatic brain injury: a comparative study with propofol.* [Article in Chinese] *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Y Xue.* 2013 Jun;25(6):373-6.)

Найбільш цікавим вважаю в роботі розділ 5, в якому висвітлюється оцінка ефективності різних методів аналгоседації на напруженість аутоімунних реакції у пацієнтів з ТЧМТ. Вивчалися біохімічні показники концентрації аутоантитіл (аутоАТ) до мозкових антигенів (основного білку мієліна (ОБМ), кальційзв'язуючого білка S-100, нейроспецифічної енолази (НСЕ) та загального мозкового антигену (ЗМАГ) у сироватці крові), тобто до основних мозкових структур. Показано, що додавання дексмететомідину дозволяє знизити на 3 добу пік концентрації аутоАТ до білка S-100 і досягти нормалізацію показників 7 добу, а пік концентрації аутоантитіл до НСЕ та ЗМАГ на 5 добу із досягненням донорського рівня на 14 добу. Зроблено цікавий висновок про здатність дексмететомідину стабілізувати ГЕБ, зменшувати викид мозкових антигенів із зменшенням відтермінованого руйнування астроцитів і вторинного пошкодження нейронів.

Загалом, в 6 розділі показані кінцеві клінічні ефекти модифікації методу аналгоседації. Так показано, що використання дексмететомідину як компоненту аналгоседації до морфіну і ГОМК в комплексі інтенсивної терапії тяжкої ЧМТ дозволило зменшити тривалість ШВЛ на 21,2%, прискорити відновлення свідомості за ШКГ на 24,3%, летальність на 12,5%, що переконливо свідчить про чітку практичну спрямованість роботи и можливість використовувати результати дослідження в клінічній практиці.

Вихід останніх рекомендацій з цього питання (*Barr J et al. Clinical practice guidelines for the management of pain, agitation, and delirium in adult patients in the intensive care unit. Crit Care Med. 2013;41:263-306.*), ще раз наголошує на важливість цього розділу інтенсивної терапії та його впливу на кінцеві результати лікування та дозволяє провести деякі паралелі з виконаною роботою.

Важливим є питання щодо засобів моніторингу глибини седації у ВІТ та функцій мозку. Серед найбільш надійних для дослідження якості та глибини седації The Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS) та Sedation-Agitation Scale (SAS) (рівень доказовості B). Не рекомендовано застосовувати методи оцінки функцій мозку слухові викликані потенціали - auditory evoked potentials



[AEPs], біспектральний індекс - Bispectral Index [BIS], індекс наркотренду - Narcotrend Index [NI], індекс стану пацієнта - Patient State Index [PSI] та стану ентропії (state entropy [SE]) використовувались як первинні системи оцінки глибини седації у некоматозних пацієнтів без застосування міорелаксантів, так як ці методи не є адекватною заміною системам суб'єктивної бальної оцінки (-1В).

Серед питань, що розглядаються в роботі, це вплив глибини седації на кінцевий вихід хворого з ГЧМТ. Сучасний погляд рекомендує підтримувати поверхневий рівень седації, що пов'язано з кращими клінічними наслідками (менша тривалість ШВЛ та знаходження в стаціонарі (В). Але такий підхід може викликати фізіологічну стресову відповідь, що не пов'язано з частотою міокардіальної ішемії (В), зв'язок глибини седації з психологічним стресом залишається невизначеним (С). За думкою експертів рекомендована така седативна медитація, що підтримує поверхневу седацію, якщо немає протипоказань до цього (+1В).

Наступним важливим питанням, що вирішував автор, є вибір седативного компонента аналгоседації. Зараз небензодіазепінові седативні (пропофол та дексмететомедин) мають перевагу над бензодіазепінами (мідазолам чи лоразепам) для поліпшення клінічних виходів у дорослих хворих, що знаходяться на ШВЛ (+2В). Однак, тривале використання пропофолу окрім фармакоеконімічних ефектів ризиковане зважаючи на можливість розвитку «пропофолового синдрому», який характеризується метаболічним ацидозом із кардіальною дисфункцією та  $[>/=]$  1 з наступного: рабдоміоліз, гіпертригліцеридемія або ниркова недостатність, що з'явилися після початку терапії пропофолом. Russel J Roberts із співат (2009) серед 1017 різних критичних пацієнтів (в тому числі 25% нейрохірургічних), PRIS розвинувся у 11 (1,1%) в середньому після 3 днів після початку введення пропофолу. Тому автор зробила спробу доповнити традиційну схему ГОМК+морфін додаванням саме дексмететомідину.

Німецькі рекомендації на сьогодні є найбільш поширеними в Європі (DAS-Taskforce 2015, Baron R, ..., Spies C, Evidence and consensus based guideline for the management of delirium, analgesia, and sedation in intensive care medicine. Revision 2015 (DAS-Guideline 2015) - short version. Ger Med Sci. 2015 Nov 12;13:Doc19. eCollection 2015). Вони розглядають триєдину PAD концепцію (Pain-Agitation-Delirium) як базову концепцію для хворих у відділенні інтенсивної терапії. У створенні цих рекомендацій приймали участь 20 експертів, було використано 19000 літературних джерел, їх визнали 15 професійних організацій Німеччини не тільки у розділі невідкладної та критичної медицини.

Найбільш сучасним зараз є комплексний підхід у вигляді використання аналгезії і легкої седації як пріоритетний напрям в лікуванні вже на ранньому етапі ведення пацієнтів в критичному стані для поліпшення тактики ведення і клінічного результату лікування. Ця стратегія може бути розглянута як продовження клінічних рекомендацій з тактики ведення болю, порушення і делірію в ВРІТ (Pain-Agitation-Delirium) і перекладається в мнемонічну схему eCASH - *раннього досягнення комфорту пацієнта за допомогою аналгезії, мінімізації кількості седативних препаратів і максимально гуманним доглядом за хворими*. eCASH прагне створити оптимальний рівень комфорту з використанням мінімального рівня седації для пацієнтів відділень реанімації та інтенсивної терапії (ВРІТ) при відсутності достовірних медичних показань для більш глибокої седації. Ефективне усунення болю є першочерговим завданням для реалізації eCASH: автори виступають за використання гнучкої мультимодальної аналгезії задля мінімізації використання опіоїдів. Седация вторинна по відношенню до зняття болю і, де це можливо, повинна бути заснована на використанні препаратів, які можна титрувати до попередньо заданого цільового рівня, підлягає регулярному перегляду і коригуванню; рутинне застосування бензодіазепінів слід мінімізувати. З самого початку метою стратегії седації є припинення застосування седативних препаратів при першій обгрунтованій з

медичної точки зору можливості. Ефективна аналгезія і мінімальна седація вносять свій внесок в подальші цілі eCASH - це нормалізація сну, рання мобілізація і поліпшення співпраці з пацієнтом ОРІТ. Все це сприяє швидкій реабілітації пацієнта, дозволяє уникнути його ізоляції, виникнення сплутаності свідомості і можливих віддалених когнітивних і психологічних порушень внаслідок перебування в ВРІТ. *eCASH* являє собою нову орієнтовану на пацієнта парадигму лікування у ВРІТ. (Jean-Louis Vincent et al. Комфорт и пациент-ориентированное лечение без чрезмерной седации: концепция eCASH Intensive Care Med.

Тобто з вищенаведеного можна стверджувати, що робота Шарлай К.Ю. знаходиться у відповідності із світовими тенденціями в розділі аналгоседації пацієнтів, які знаходяться у відділеннях інтенсивної терапії.

**Висновки та практичні рекомендації** логічно витікають з попередніх розділів, відповідають меті та поставленим у роботі завданням. У тексті висновків обґрунтовано і доведено вирішення наукового завдання. Практичні рекомендації містять конкретну інформацію про використання запропонованого автором способу аналгоседації.

**Автореферат** оформлений згідно вимогам ДАК МОН України і відповідає змісту дисертації.

#### **Зауваження та питання**

До роботи є наступні зауваження.

1. В роботі мають місце поодинокі граматичні помилки.

Є також декілька питань щодо виконаної роботи:

1. Що було критерієм вибору рівня глибини седації у Ваших хворих?
2. Чому серед опіодних аналгетиків Ви використали саме морфін?
3. Чи варто було використовувати ГОМК і морфін поряд з дексметомідіном в основній групі?
4. Чому Ви використали нейроімунологічні показники для оцінки рівня седації?
5. Який, на Вашу думку, механізм стабілізації гематоенцефалічного бар'єру

дексмедетомідином?

6. Що було критерієм припинення аналгоседації?

Ці зауваження не носять принципового характеру та не впливають на загальне позитивне враження від роботи.

**Висновок:** дисертаційна робота Шарлай Катерини Юріївни „Оптимізація аналгоседації у хворих з тяжкою черепно-мозковою травмою”, подана на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.30 - анестезіологія та інтенсивна терапія, є самостійно виконаним науковим дослідженням, що надає нове вирішення важливого завдання сучасної анестезіології та інтенсивної терапії - підвищення ефективності інтенсивної терапії хворих з ТЧМТ, а її результати є важливими для покращення інтенсивної терапії хірургічних пацієнтів у відділеннях інтенсивної терапії.

Дисертаційна робота за актуальністю, якістю отриманих результатів, науковою новизною, практичним значенням відповідає вимогам пп. 9,11,12 «Порядку присудження наукових ступенів» ДАК МОН України, затвердженого Постановами Кабінету Міністрів України від 24 липня 2013 року № 567 та від 19 серпня 2015 року № 656, а її автор заслуговує на присудження наукового ступеня кандидата медичних наук за фахом 14.01.30 - анестезіологія та інтенсивна терапія.

Завідувач кафедри анестезіології та інтенсивної терапії ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»,  
доктор медичних наук, професор

Ю.Ю.Кобеляцький

