На правах рукописи

Мишин Георгий Максимович

Мультимодальная анестезия кетамином и дексмедетомидином для ультраранней активизации больных после операций на сердце

3.1.12. Анестезиология и реаниматология

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва — 2025

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии имени А.Н. Бакулева» Минздрава России.

Научный руководитель:

доктор медицинских наук **Диасамидзе Кахабер Энверович**

Официальные оппоненты:

Козлов Игорь Александрович — доктор медицинских наук, профессор. Профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии факультета усовершенствования врачей Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского;

Пасечник Игорь Николаевич — доктор медицинских наук, профессор. Заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии Федерального государственного бюджетного учреждения дополнительного профессионального образования «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского».

Защита диссертации состоится 17 октября 2025 года в 15:00 на заседании диссертационного совета 21.1.038.01 при ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева» Минздрава России (121552, Москва, Рублевское шоссе 135, конференц-зал №2).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева» Минздрава России - https://bakulev.ru, а также на сайте Высшей Аттестационной Комиссии (ВАК) - http://vak.minobrnauki.gov.ru.

Автореферат разослан 12 сентября 2025 года.

Ученый секретарь
диссертационного совета 21.1.038.01
доктор медицинских наук **Д.Ш. Газизова**

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Одной из современных тенденций в кардиоанестезиологии является ранняя активизация (РА) больных, что подразумевает сокращение длительности послеоперационной ИВЛ до 6 часов. Появление новых препаратов-компонентов анестезии способствует этому тренду. Помимо этого, повышается безопасность кардиохирургических операций, что снижает время на восстановление пациентов после операций на сердце [Helwani 2022].

К примеру, в последние годы a_2–адреномиметик дексмедетомидин показал себя с лучшей стороны как препарат-компонент общей анестезии. Исследования показывают, что его применение снижает риск делирия, фибрилляции предсердий и обладает ренопротективным эффектом у кардиохирургических больных [Диасамидзе 2022, Thappa 2023, Singh 2023].

Другим препаратом является кетамин. Сегодня он возвращается в клиническую практику в экономически развитых странах, успешно сочетается с другими анестетиками для лечения периоперационной боли, влияет на опиоидные рецепторы в спинном мозге, что позволяет снизить дозировки наркотических анальгетиков (НА) во время операции. На фоне других гипнотиков, кетамин становится перспективным средством в современной кардиоанестезиологии [Диасамидзе 2021, Bajwa 2021].

Помимо этого, современные ингаляционные анестетики (ИА) также доказывают свою эффективность, способствуя РА за счет их короткого периода выведения из организма [Baehner 2020, Хинчагов 2023].

Интерес к РА также связан и с негативными последствиями стандартных методов анестезии. К примеру, применение высоких доз опиоидов вызывает опиоид-индуцированную гипералгезию. На фоне развития методик мультимодальной анальгезии, которая повышает качество наркоза и улучшает субъективные ощущения пациента, логично развитие протоколов РА.

Сама по себе ИВЛ вызывает волюмотравму, баротравму, повреждает альвеолы и сурфактант. А снижение времени ИВЛ снижает риск заболевания вентилятор-ассоциированной пневмонией, что важно в эпоху антибиотикорезистентности, а также на фоне применения таких методов, как искусственное кровообращение (ИК).

Сочетание кетамина и дексмедетомидина с ИА и миорелаксантами короткого действия по нашей рабочей гипотезе будет способствовать РА кардиохирургических больных, в том числе их экстубации на операционном столе (ультраранней активизации ― УРА), тем самым, снизятся негативные последствия длительной ИВЛ и сократится число послеоперационных осложнений, длительность пребывания больных в ОРИТ, улучшатся непосредственные результаты хирургического лечения.

Цель исследования

Оценить эффективность и безопасность мультимодальной анестезии на основе кетамина и дексмедетомидина в рамках подхода к ультраранней активизации больных после операций на открытом сердце.

Задачи исследования

1. Оценить результаты применения протокола ультраранней активизации на основе кетамина и дексмедетомидина у больных, оперированных на сердце в интра- и раннем послеоперационном периодах.
2. Оценить результаты применения традиционной анестезии на основе фентанила и пропофола у больных, оперированных на сердце в интра- и раннем послеоперационном периодах.
3. Провести сравнительную оценку двух методик анестезии в интра- и раннем послеоперационном периодах.
4. Изучить качество жизни больных до хирургического лечения в исследуемых группах и оценить ее динамику перед выпиской из клиники и через месяц после хирургического вмешательства.

Научная новизна

Впервые в России на большом клиническом материале доказана безопасность и эффективность проведения операции на открытом сердце в условиях ИК без наркотических анальгетиков.

Впервые в стране доказана эффективность и безопасность протокола мультимодальной анестезии на основе кетамина и дексмедетомидина у больных с ИБС после операций на сердце как в условиях ИК, так без него.

Впервые на большом материале показана клиническая и лабораторная эффективность сочетания кетамина и дексмедетомидина с ингаляционным анестетиком и методом регионарной анестезии в рамках протокола УРА больных кардиохирургического профиля. Определены показания к применению протокола.

Впервые в России на большом клиническом материале доказана безопасность и эффективность экстубации больных на операционном столе сразу после завершения операции на открытом сердце в условиях ИК.

Впервые в стране в динамике, по стандартизированным опросникам, изучено качество жизни больных кардиохирургического профиля, экстубированных на операционном столе.

Практическая значимость

Разработан и внедрен в клиническую практику протокол применения мультимодальной анестезии на основе кетамина и дексмедетомидина у больных с ИБС после операций на сердце в условиях ИК и без него.

Разработанный протокол мультимодальной анестезии позволяет до минимума снизить дозы НА (вплоть до полного отказа от них), увеличить долю больных, оперированных на сердце, переведенных на самостоятельное дыхание в ближайшие 6 часов после завершения операции, соответственно, снизить нежелательные последствия длительной ИВЛ и сократить длительность пребывания больных в ОРИТ.

Результаты диссертационного исследования позволяют сократить число послеоперационных осложнений и улучшить непосредственные результаты хирургического лечения больных.

Результаты диссертационного исследования представляют интерес для специалистов, работающих в кардиохирургии, занимающихся ранней и/или ультраранней активизацией больных после операций на открытом сердце.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Проведение операций на открытом сердце в условиях ИК без применения наркотических анальгетиков возможно.
2. Протокол мультимодальной анестезии на основе кетамина и дексмедетомидина при операциях на сердце эффективен и безопасен.
3. Внедрение протокола РА больных кардиохирургического профиля в практику уменьшает время ИВЛ, снижает нежелательные последствия длительной ИВЛ и сокращает длительность пребывания больных в ОРИТ.
4. Применение РА у кардиохирургических пациентов с умеренным операционным риском имеет сопоставимый с «традиционной анестезией» риск развития послеоперационных осложнений и смерти.
5. Экстубация больных с умеренным анестезиологическим риском на операционном столе безопасна.

Практическая реализация результатов работы. Выводы и практические рекомендации, полученные в процессе диссертационного исследования, в настоящее время внедрены в клиническую практику ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева» Минздрава России.

Апробация исследования. Основные положения работы доложены и обсуждены на XXIV-XXVII ежегодных сессиях НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева Минздрава России (2021-2024гг.); на XXVIII-XXX Всероссийских съездах сердечно-сосудистых хирургов (2022-2024гг. Москва); на XXXV конгрессе Европейской ассоциации кардиоторакальных анестезиологов 2020).

Публикации по теме диссертации. По теме диссертации опубликовано 8 статей в журналах, включённых ВАК в перечень рецензируемых научных изданий.

Структура и объем диссертации. Диссертационная работа написана в классическом стиле, состоит из 138 страниц машинописного текста, включает введение, 4 главы, заключение, выводы, практические рекомендации и список литературы. Она иллюстрирована 34 таблицами и 25 рисунками. Список литературы включает 192 источника отечественных и иностранных авторов.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

В проспективном рандомизированном исследовании больные, в количестве 300 человек, были разделены на две равные группы в зависимости от метода анестезиологического обеспечения: I группу «анестезии на основе кетамина и дексмедетомидина» (КД) и II группу «традиционной анестезии на основе фентанила и пропофола» (ФП).

Критериями включения явились: согласие пациента; возраст больных от 45 до 85 лет; проведение операции АКШ или ПАК или АКШ и ПАК.

Критериями исключения больных явились: отказ пациента; дооперационная анемия второй степени тяжести и выше (для мужчин концентрация гемоглобина в крови < 100 г/л; для женщин < 90 г/л); объем интраоперационной кровопотери выше 1000 мл; интраоперационное переливание эритроцитарной массы больше 350 мл; перешивание шунтов; постановка внутриаортальной баллонной контрпульсации (ВАБКП); повторное поступление в операционную из ОРИТ.

Включение больных в группы проводилось методом «конвертов». В соответствии с критериями исключения, из исследования выбыло 23 человека (из группы КД — 14, из группы ФП — 9). Причины исключения больных и их распределение по группам представлены на рисунке 1. Таким образом, в группе КД оставались 136 больных, в группе ФП - 141.

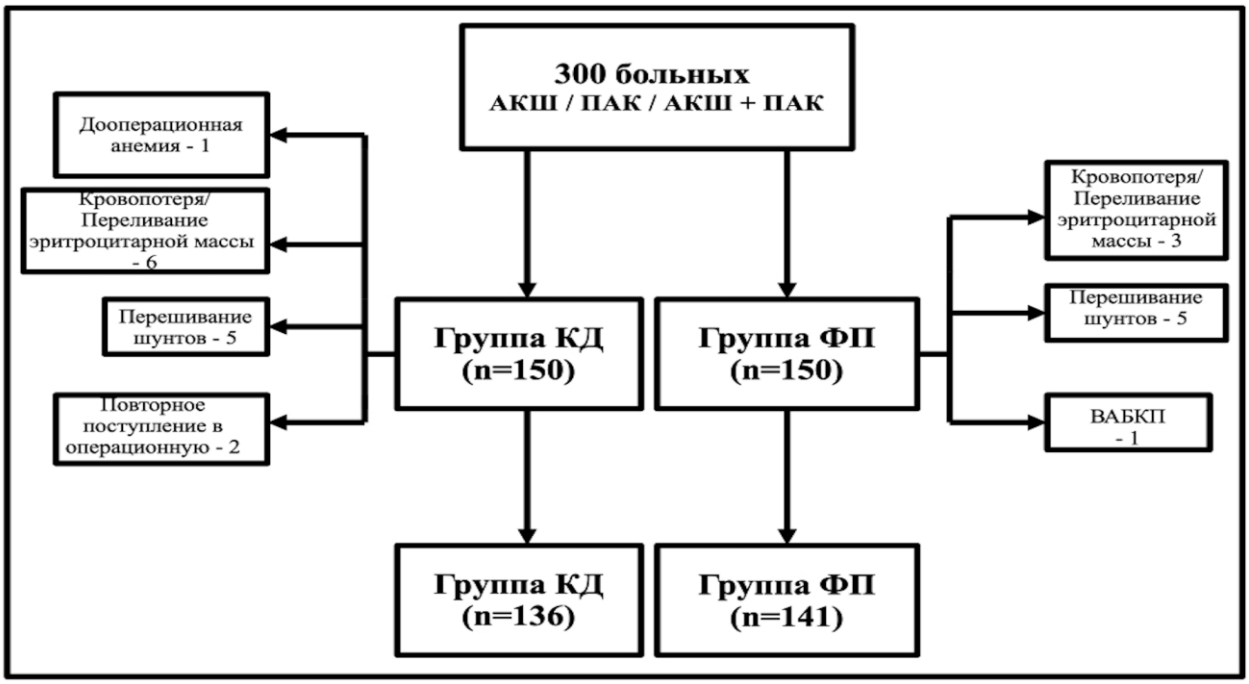


Рисунок 1. распределение больных по группам

В обеих группах мужчин было больше. Характеристика больных на исходном уровне представлена в таблице №1.

Таблица №1. Характеристика больных на исходном уровне

		КД (n=136)	ФП (n=141)
Мужчины / женщины (n, %)		115 (84,6%) / 21 (15,4%)	114(80,9%) / 27(19,1%)
Возраст, лет	Me [Q1; Q3] Min — Max	60 [55; 65] 39 — 79	61 [55; 66] 21 — 83
Вес, кг	Me [Q1; Q3] Min — Max	87 [79; 95] 55 — 117	82 [72; 91,5] 47 — 134
Рост, см	Me [Q1; Q3] Min — Max	172 [168; 176] 152 — 193	170 [165; 176] 156 — 192
ППТ, $м^2$	Me [Q1; Q3]	1,96 [1,75; 2,2]	1,9 [1,8; 2,04]
ИМТ, $кг/м^2$	Me [Q1; Q3] Min — Max	29,1 [26,5; 31,7] 20,1 — 38,5	28,2 [25,0; 31,2] 15,8 — 42,3

p>0,05

В группе КД у 119 больных имелась ИБС (из них у 5 человек помимо поражения коронарных артерий (КА) был поражён АК). В группе ФП ИБС была у 122 пациентов (у 4-х ИБС сочеталась с поражением АК).

Чаще всего у больных с ИБС отмечалось многососудистое поражение КА. В группе КД таких было 73,1% пациентов, в группе ФП - 77%, *(p=0,48)*.

Двухсосудистое поражение отмечалось у 22 (18,5%) пациентов в группе КД и у 20 (16,4%) в группе ФП *(p=0,67)*, однососудистое поражение — у 10 (8,4%) и 8 (6,6%) пациентов *(p=0,59)*, соответственно. Исходные данные ЭхоКГ исследования больных с ИБС представлены в таблице №2.

Таблица №2. ЭхоКГ характеристика больных с ИБС

		КД (n=114)	**ФП (n=118)**
ЛП (см)	Me [Q1; Q3]	4,2 [3,5; 4,9]	4,5 [3,7; 5,0]
КСР (см)	Me [Q1; Q3]	3,4 [2,8; 4,1]	3,5 [2,8; 4,3]
КДР (см)	Me [Q1; Q3]	5,3 [4,7; 6,0]	5,4 [4,7; 5,9]
КСО (мл)	Me [Q1; Q3]	55 [43; 65]	54 [46; 63]
КДО (мл)	Me [Q1; Q3]	140 [108; 162]	140 [114; 160]
Фракция выброса ЛЖ, Me [Q1; Q3]		58,5 [51,3; 65,0]	60,1 [53,6; 66,2]

p>0,05

По этиологии поражения аортального клапана (АК) (у 45 человек в обеих группах) в 22,2% случаев (n=10) наблюдалась врожденная патология и в 77,8% случаев (n=35) приобретенная патология. Среди особенностей внутрисердечной гемодинамики у 80% (n=36) больных отмечалось преобладание стеноза АК (таблица №3), а у 20% (n=9) пациентов преобладание недостаточности АК. У 9 больных, с поражённым АК (в группе КД — 5, в группе ФП — 4), помимо ПАК проводилось шунтирование одного (n=6), двух (n=2) или трех (n=1), сосудов сердца (таблица №4).

Таблица №3. ЭхоКГ характеристика больных со стенозом АК

		КД (n=17)	**ФП (n=19)**
ФК АК, (мм)	M±SD	23,2 ± 3,2	22,9 ± 3,0
Площадь отверстия АК, (см2)	Me [Q1; Q3]	0,75 [0,52; 0,86]	0,78 [0,55; 0,89]
Пиковый градиент на АК, (мм рт. ст.)		102 [81;118]	104 [83;117]
Средний градиент на АК, (мм рт. ст.)		58 [44; 69]	59 [46; 67]
КСР, (см)	Me [Q1; Q3]	3,3 [2,7; 3,7]	3,3 [2,7; 3,6]
КДР, (см)	Me [Q1; Q3]	5,1 [4,5; 5,6]	5,2 [4,5; 5,7]
КСО, (мл)	Me [Q1; Q3]	45 [32; 61]	44 [32; 61]
КДО, (мл)	Me [Q1; Q3]	125 [98;156]	126 [99;154]
ФВ ЛЖ, (%),	M±SD	63,8 ± 3,9	64,1 ± 4,3

p>0,05

В таблице №4 представлена ЭхоКГ характеристика больных с недостаточностью АК.

Таблица №4. ЭхоКГ характеристика больных с недостаточностью АК

		КД (n=5)	ФП (n=4)
ФК АК, (мм)	M±SD	27,2 ± 3,4	27,0 ± 3,3
Недостаточность АК 3 ст, n (%)		4 (80%)	4 (100%)
Недостаточность АК 4 ст, n (%)		1 (20%)	—
КСР, (см)	Me [Q1; Q3]	4,3 [3,7; 4,8]	4,3 [3,8; 4,7]
КДР, (см)	Me [Q1; Q3]	6,5 [6,1; 7,0]	6,45 [6,0; 6,9]
КСО, (мл)	Me [Q1; Q3]	82 [62; 115]	83 [64; 110]
КДО, (мл)	Me [Q1; Q3]	214 [183; 260]	216 [189; 258]
ФВ ЛЖ, (%)	M±SD	60,4 ± 4,2	60,1 ± 4,0

p>0,05

По частоте встречаемости сопутствующей патологии группы не различались. В группе КД 8 (5,6%) больных перенесли эндоваскулярную реваскуляризацию миокарда, трое (2,2%) — эндартерэктомию из внутренней сонной артерий (КЭАЭ). В группе ФП эндоваскулярная реваскуляризация миокарда проводилась у 5 (3,5%) больных, КЭАЭ — у четырех (2,8%). Необходимо отметить, что КЭАЭ проводили в условиях нашего центра в рамках подготовки к предстоящему АКШ. Что касается эндоваскулярной реваскуляризации миокарда, она выполнялась от шести месяцев до нескольких лет до АКШ. Не все стентирования выполнены в нашем центре.

Пациенты были проинформированы о потенциальных рисках и преимуществах хирургического лечения (таблица №5). Все они подписывали письменное информированное согласие.

Таблица №5. Распределение больных по выполненным операциям

	КД (n=136)	ФП (n=141)
АКШ	114 (83,8%)	118 (83,7%)
ПАК	17 (12,5%)	19 (13,5%)
АКШ + ПАК	5 (3,7%)	4 (2,8%)

p>0,05

Протокол анестезиологического обеспечения.

В группе КД премедикация - в/м 10 мг диазепама и 20 мг промедола за 30-40 минут до операции. После подачи больного в операционную пункция v. cubitalis - инфузия сбалансированных кристаллоидов. Инфузия дексмедетомидина со скоростью 1 мкг/кг/ч. Установка катетера a. radialis и установка центрального венозного катетера (ЦВК). Установка интродьюсера (при необходимости). Индукция анестезии: Пропофол 2 мг/кг, Кетамин 2 мг/кг, Рокуроний 0,8 мг/кг. Интубация трахеи. Начало ИВЛ. Пациентам с интродьюсером заводился катетер Сван-Ганца вплоть до определения ДЗЛК. Поддержание анестезии: Кетамин 0,5 мг/кг/час, Дексмедетомидин 0,3 мкг/кг/час, Изофлуран/ Севофлуран 1 МАК (во время перфузии Изофлуран подавался в контур ИК (1 об%)). После АКШ проводилась шунтография. Перед сведением грудины подача ингаляционного анестетика прекращалась, а хирурги обезболивали места входа/выхода дренажей 0,2%-м ропивакаином. ИВЛ в режим SIMV. Отключали инфузию кетамина, дексмедетомидин — 0,1-0,2 мкг/кг/ч. К моменту кожного шва пациенты переводились в CPAP-PSV. Анестезиолог проводил межреберную блокаду с двух сторон под УЗ-контролем 0,2%-м ропивакаином. Если в течение 30 минут после кожного шва пациент не соответствовал критериям экстубации, его переводили в ОРИТ. Критерии для экстубации: полная реваскуляризация миокарда, верификация функционирования шунтов по данным шунтографии, ясное сознание, реакция на речь, достаточный мышечный тонус, нормальные показатели активированного времени свертывания (АВС), «спокойные» дренажи, адекватная механика дыхания через режим спонтанной вентиляции, выполнение команд и нормальные показатели КЩС. В случае экстубации, больные находились в операционной под наблюдением анестезиолога 35-40 минут, далее переводились в ОРИТ. При отсутствии осложнений в течение первых послеоперационных суток пациенты переводились в отделение.

В контрольной группе предоперационный период, вид мониторинга совпадали с исследуемой. Однако индукция анестезии проводилась с помощью пропофола 2-2,5 мг/кг, фентанила 5 мкг/кг, рокурония бромида 0,8 мг/кг. Поддержание анестезии: пропофол 5 мг/кг/час (в том числе во время ИК), фентанил 3-5 мкг/кг/час, Изофлуран/Севофлуран 1 МАК. Отключение анестетиков к моменту кожного шва. Выезд в ОРИТ на ИВЛ.

Измерение показателей центральной гемодинамики проводилось у 38 больных (в группе КД у 21; в группе ФП — у 17) после интубации — на этапе обработки операционного поля (точка А); до начала ИК (точка Б); в конце операции — перед выездом в ОРИТ (В); через 24 ч после поступления в ОРИТ (Г). В случае задержки больного в ОРИТ измерение проводилось через 48 ч. (точка Д). Таких больных в группе КД было 4, в группе ФП — 7.

Первичным конечным исходом исследования был случай наступления смерти по любой причине. Вторичными исходами исследования являлись осложнения периоперационного периода. Помимо осложнений исследовались: длительность ИВЛ, частота реинтубации, длительность пребывания в ОРИТ, количество койко-дней, годовая выживаемость.

Помимо клинической эффективности исследуемых методов анестезиологического обеспечения оценивалась динамика лабораторных показателей. Мониторинг динамики уровней глюкозы и лактата проводился у всех, анализ кортизола и тропонина I — у 40 больных (КД - 20; ФП - 20).

В контексте оценки адекватности стационарного лечения в целом и анестезиологического обеспечения в частности, нами оценивалось качество жизни (КЖ) больных, связанное со здоровьем (Health-related quality of life - HRQoL): а) за день до операции, б) перед выпиской пациентов (обычно на шестой день после операции), в) через 1 месяц с использованием EQ-5D (European Quality of Life Questionnaire — Европейский опросник качества жизни). Этот опросник пользуется высоким доверием со стороны научно-

клинического сообщества, заполняется легко и быстро, оценивает широкий пул параметров КЖ. EQ-5D состоит из двух компонентов: описательной системы EQ-5D и визуальной аналоговой шкалы EQ-5D (EQ-5D VAS).

В описательной части мы просили респондентов оценить состояние своего здоровья, отметив один из трех уровней тяжести: «нет проблем» (обозначается как 1), «некоторые или умеренные проблемы» (как 2), «серьезные проблемы или неспособность работать» (как 3) — в каждом из следующих 5 аспектов EQ-5D: «*подвижность*», «*уход за собой*», «*повседневная деятельность*», «*боль / дискомфорт*», «*тревога / депрессия*».

Для оценки самочувствия по визуально-аналоговой шкале (ВАШ), мы просили участников отметить точку на линии, напоминающей термометр, соответствующей их состоянию здоровья (в диапазоне от 0 — «наихудшее состояние здоровья, которое только можно себе представить» до 100 — «наилучшее состояние здоровья, которое только можно себе представить»). Подобная простота в освоении позволила EQ-5D закрепиться в качестве инструмента оценки КЖ пациентов после операций на сердце.

Статистическая обработка данных. Статистическая обработка данных производилась методами параметрической и непараметрической статистики с помощью программы «SPSS» версия 26 (США). Все количественные данные были изучены на нормальность распределения. Данные представлены в виде среднего (M) и стандартного отклонения (SD) в случае нормального распределения или медианы и интерквартильного диапазона - Me (Q1; Q3) при распределении, отличном от нормального, в случае описания количественных данных, а также абсолютного числа и доли - n (%) при описании качественных параметров. Различия значений считались достоверными при уровне вероятности более 95% ($p<0,05$). При нормальном распределении использовались методы параметрической статистики, при распределении, отличном от нормального — методы непараметрической статистики.

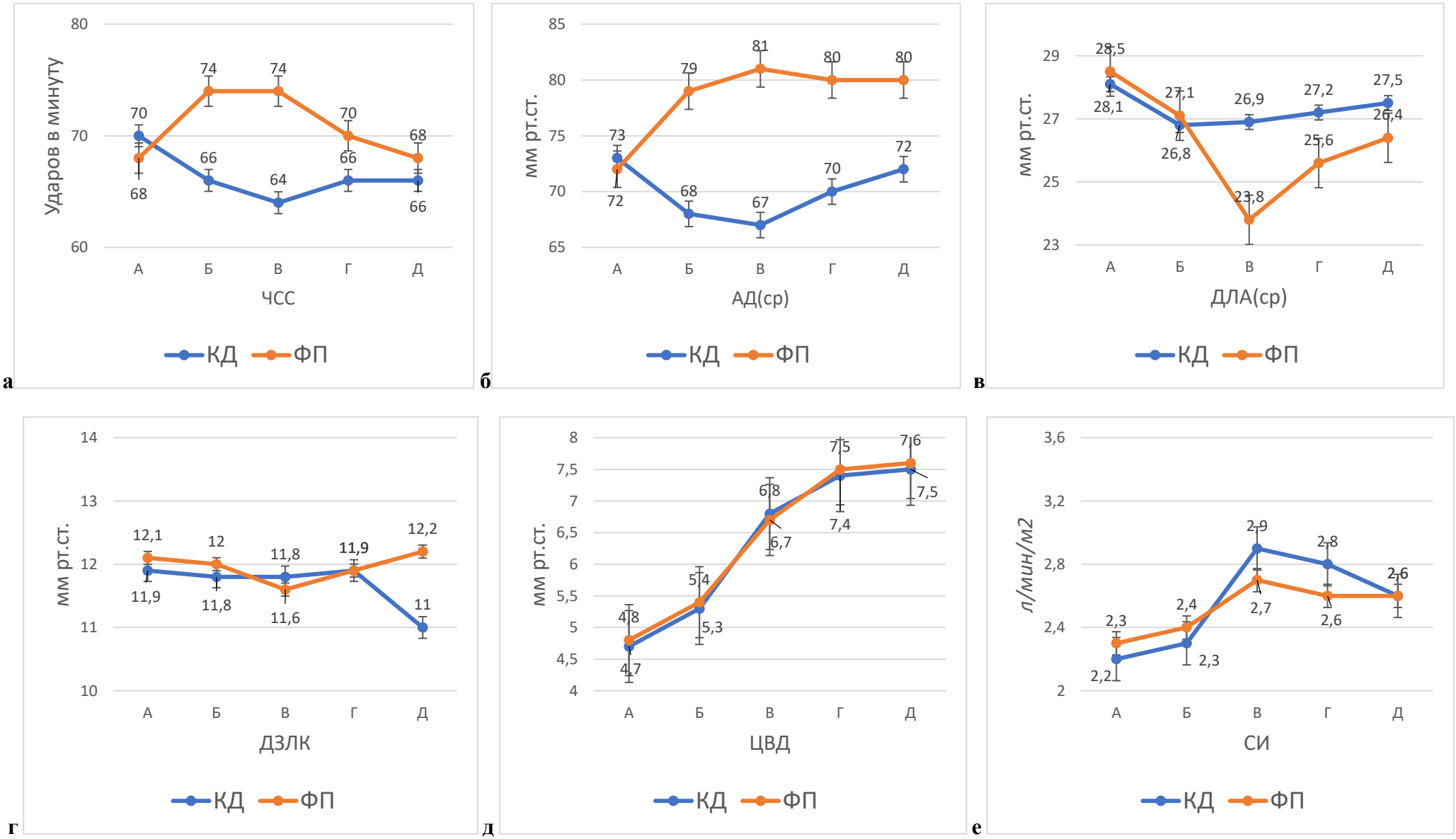
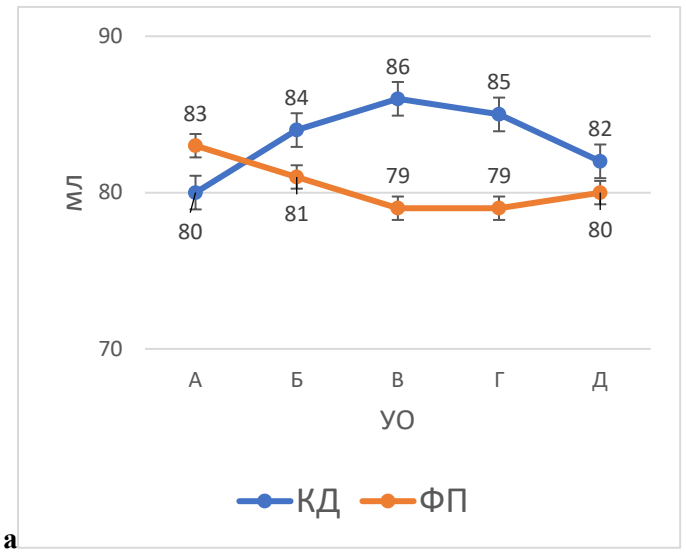
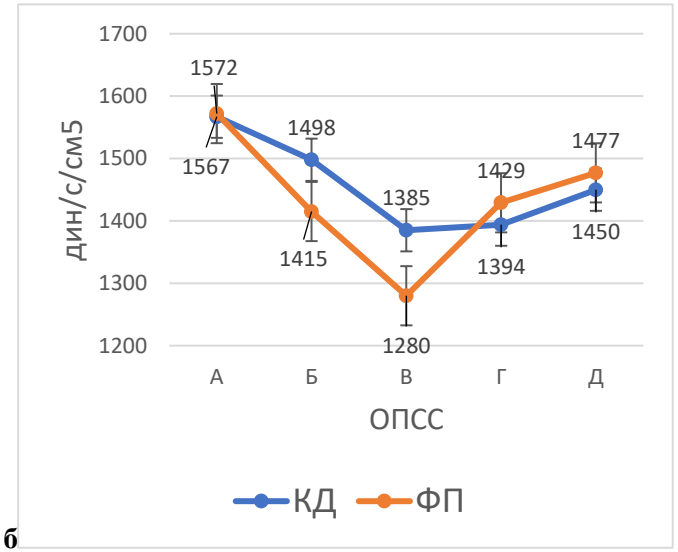


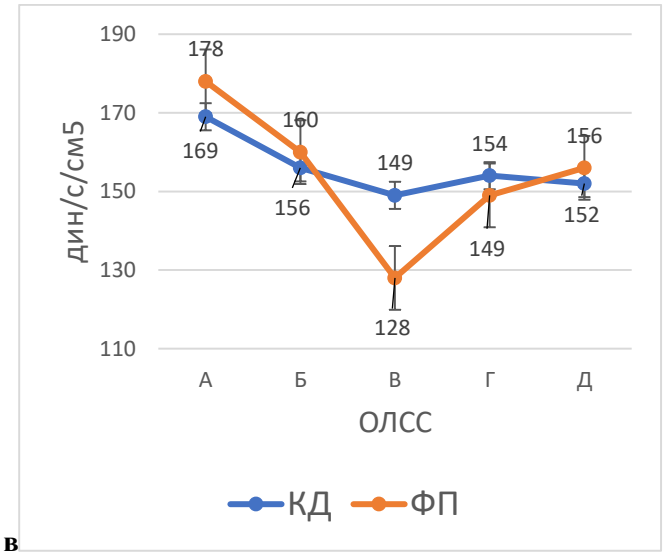
Рисунок 2. Динамика показателей центральной гемодинамики



а

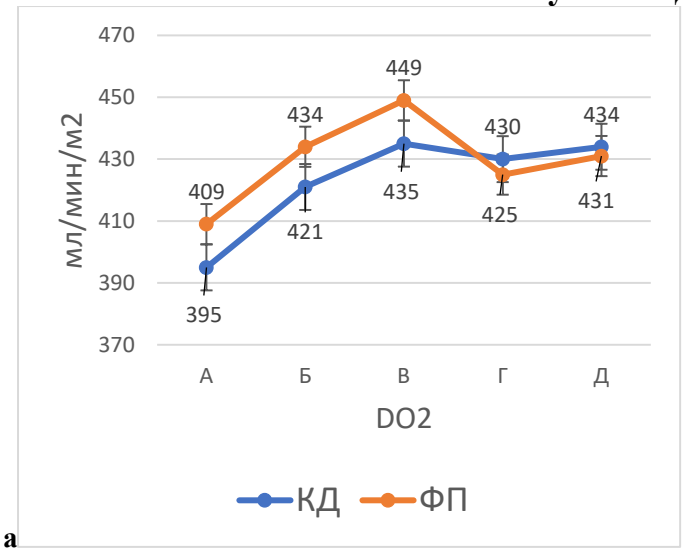


б

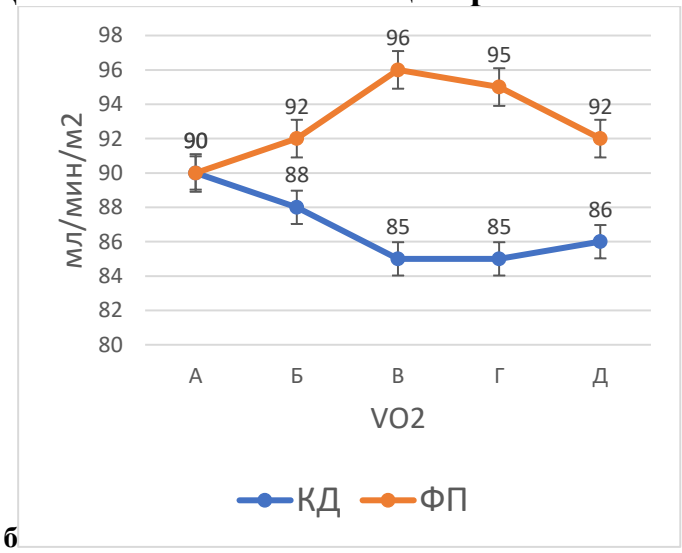


в

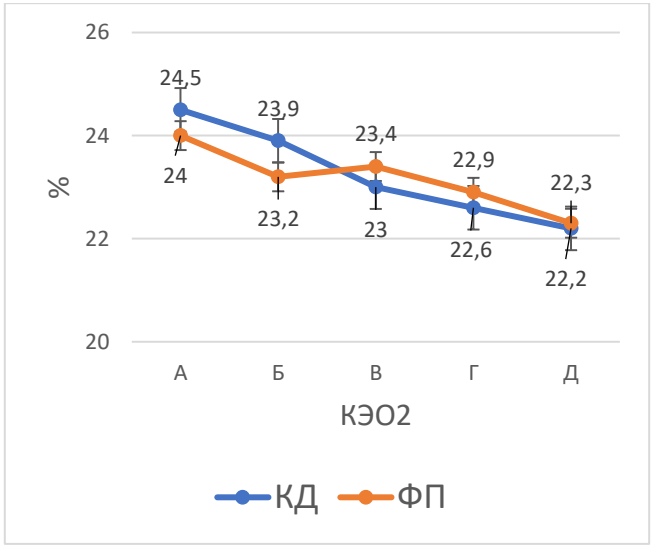
Рисунок 3. Динамика показателей центральной гемодинамики



а



б



в

Рисунок 4. Динамика доставки (а), потребления (б) и тканевой экстракции кислорода (в)

Результаты инвазивного мониторинга центральной гемодинамики, а также доставки (DO_2), потребления (VO_2) и тканевой экстракции кислорода ($КЭО_2$) представлены на рисунках 2-4. При отсутствии статистически значимых отличий по группам на исходном уровне, была получена картина, при которой в группе КД гемодинамика оказалась стабильнее, отсутствовали косвенные признаки интраоперационного стресса (также, как и в группе ФП), а интраоперационный гидробаланс на фоне меньших дозировок кардиотонической поддержки (КТП) был ниже за счет отсутствия необходимости в активном введении инфузионных сред. Увеличение УО при снижении ЧСС, трактуем, как переход сердца в «экономный режим работы», сопровождающийся отсутствием снижения DO2, несмотря на повышение ОПСС у группы КД. Частота КТП представлена в таблице №6.

Таблица №6. Частота применения катехоламинов на этапах исследования

	Этап	**КД (n=136)**	**ФП (n=141)**	**P**
допамин, n (%)	А	67 (49,3%)	80 (56,7%)	*0,21*
	Б	83 (61%)	95 (67,4%)	*0,27*
	В	81 (59,6%)	90 (63,8%)	*0,46*
норадреналин, n (%)	А	38 (27,9%)	51 (36,2%)	*0,14*
	Б	65 (47,8%)	85 (60,3%)	*0,03*
	В	41 (30,1%)	57 (40,4%)	*0,07*
адреналин, n (%)	А	—	—	
	Б	6 (4,4%)	9 (6,4%)	*0,46*
	В	—	—	
Катехоламиновый индекс	А	6 ± 2	7 ± 2	*<0,001*
	Б	9 ± 3	12 ± 3	*<0,0001*
	В	7 ± 2	11 ± 3	*<0,0001*

А – доперфузионный период, Б – постперфузионный период, В – первые 24ч в ОРИТ

Дозы применяемых катехоламинов представлены в таблице №7.

Таблица №7. Дозы катехоламинов

	Этап	**КД (n=136)**	**ФП (n=141)**	**P**
Допамин, мкг/кг/мин	А	3,0 [3,0; 4,0]	3,0 [3,0; 3,0]	*1,00*
	Б	5,0 [4,0; 6,0]	6,0 [5,0; 7,0]	*0,01*
	В	4,0 [3,5; 4,5]	5,0 [4,0; 6,0]	*<0,001*
Норадреналин, мкг/кг/мин	А	0,03 [0,03; 0,04]	0,04 [0,03; 0,05]	*0,01*
	Б	0,05 [0,04; 0,07]	0,09 [0,07; 0,12]	*<0,001*
	В	0,04 [0,03; 0,06]	0,07 [0,05; 0,1]	*<0,001*
Адреналин, мкг/кг/мин	А	—	—	
	Б	0,05 [0,04; 0,06]	0,7 [0,05; 0,1]	*0,01*
	В	—	—	

До- и послеперфузионные объемы инфузии статистически значимо отличались по группам. Объемы инфузии во время ИК и в ОРИТ не отличались статистически значимо. (таблица №8).

Таблица 8. Объем инфузии в исследуемых группах

	Этап	**КД (n=136)**	**ФП (n=141)**	**p**
Объем инфузии, мл/кг/ч	А	10,5 [8,0; 12,5]	13,0 [11,2; 15,5]	*<0,001*
	Б	10,2 [8,3; 11,7]	10,9 [8,6; 14,5]	*0,46*
	В	7,9 [5,7; 10,0]	12,6 [9,9; 12,8]	*<0,0001*
	Г	6,5 [5,2; 8,5]	6,4 [5,0; 8,8]	*0,89*

Общий гидробаланс к концу операции у больных группы КД был (23,5 [19,0; 30,6] мл/кг, в группе ФП 27,0 [17,7; 35,5] мл/кг, *p <0,0001).*

Летальность составила 1,5% в группе КД и 0,7% в группе ФП (p=0,54).

Частота периоперационных осложнений. Неосложнённый интра- и ранний послеоперационный период наблюдался у 72,8% больных (n = 99) в группе КД и у 68,1% пациентов (n = 96) в группе ФП (p=0,39).

У 27,2% (n = 37) больных в группе КД и у 31,9% (n=45) пациентов в группе ФП возникли различные осложнения (p=0,39). Их число у каждого человека составило 1,6 ± 0,3 (от 1 до 3). Осложнения возникали как в *интра-* (таблица №9), так в *раннем* послеоперационном периодах (таблица №10).

Таблица №9. Осложнения интраоперационого периода

	КД (n=136)	**ФП (n=141)**	**P**
Травма (или расслоение) ЛВГА	4 (2,9%)	5 (3,5%)	0,78
Конверсия на ИК	2 (1,5%)	4 (2,8%)	0,43
Линейный разрыв стенки ВА	1 (0,7%)	1 (0,7%)	0,98

Таблица №10
Осложнения раннего послеоперационного периода

	КД n=136	**ФП n=141**	**P**
Сердечная недостаточность	18 (13,2%)	24 (17%)	*0,38*
ВАБКП	6 (4,4%)	9 (6,4%)	*0,47*
Дыхательная недостаточность	12 (8,8%)	20 (14,2%)	*0,16*
ЭКМО	1 (0,7%)	1 (0,7%)	*0,98*
Пневмония	3 (2,2%)	9 (6,4%)	*0,08*
Фибрилляция предсердий	14 (10,3%)	22 (15,6%)	*0,18*
Фибрилляция желудочков	2 (1,5%)	2 (1,4%)	*0,97*
Асистолия	1 (0,7%)	—	*0,32*
ОНМК	7 (5,1%)	7 (5,0%)	*0,95*
Отек головного мозга	9 (6,6%)	7 (5,0%)	*0,56*
Послеоперационный делирий	2 (1,5%)	8 (5,7%)	*0,05*
Кровотечение	7 (5,1%)	9 (6,4%)	*0,66*
дисфункция гемостаза	2 (1,5%)	2 (1,4%)	*0,97*
Печеночная дисфункция	7 (5,1%)	6 (4,3%)	*0,73*
Острое повреждение почек	5 (3,7%)	8 (5,7%)	*0,43*
Полиорганная недостаточность	2 (1,5%)	3 (2,1%)	*0,68*

В группе КД 64Нет,7% (n=88) больных были экстубированы на операционном столе (все после АКШ). В группе ФП таких не было. Медиана длительности ИВЛ в ОРИТ у остальных 48 больных в группе КД составила 10 [8,25; 21,75] часов (от 7 до 422 ч). С учетом 88 больных, переведенных в ОРИТ на самостоятельном дыхании (т.е. время ИВЛ — 0 часов), в группе КД медиана длительности ИВЛ составила 0 [0; 9,9] часов (от 0 до 422 ч). В группе ФП медиана длительности ИВЛ составила 13 [7;21] часов (от 5 до 503ч) ($p<0,0001$).

Случаев реинтубации в группе КД не отмечено, в группе ФП частота 2,1% ($p=0,08$). Во всех случаях у больных нарастала дыхательная недостаточность при переводе на самостоятельное дыхание после длительной ИВЛ.

Ощущение боли в ОРИТ по шкале ВАШ в группе КД составило 2,3 ± 0,2 (от 1; до 4), в группе ФП — 5,7 ± 1,4 (от 3 до 8); $p<0,0001$).

Медиана длительности пребывания больных в ОРИТ не отличалась статистически значимо по группам: (КД — 19 [10,5; 24] часов (от 9 до 460 часов) vs ФП — 19 [10; 23,25] часов (от 9 до 535 часов), p=0,52.

Медиана длительности пребывания экстубированного больного в ОРИТ отличалась статистически значимо по группам: (КД — 14 [7; 18] часов (от 2 до 28 часов) vs ФП — 6,5 [3; 16] часов (от 2 до 45 часов), p<0,0001).

Медиана общей длительности (до- и после операции) пребывания больных в клинике была сопоставима между группами: (КД — 12,5 [9; 16] дней (от 7 до 21 дней) vs ФП — 12,5 [8,5; 16] дней (от 7 до 20 дней), p=0,74.

Также были сопоставимы медианы койко-дней до операции (КД — 3 [2; 4] дня (от 1 до 5 дней) vs 3 [2; 4] дня (от 1 до 5 дней), p=0,94) и после ОРИТ (КД — 7 [6;9] дней (от 5 до 19 дней) vs 7 [6;9] дней (от 5 до 18 дней), p=0,92).

Результаты исследования показателей лабораторной диагностики.

По всем исследуемым показателям исходно группы не отличались статистически значимо. Была обнаружена одинаковая тенденция в динамике всех показателей, когда максимальные цифры отмечались в ОРИТ и возвращались к исходным к первым / вторым суткам после операции.

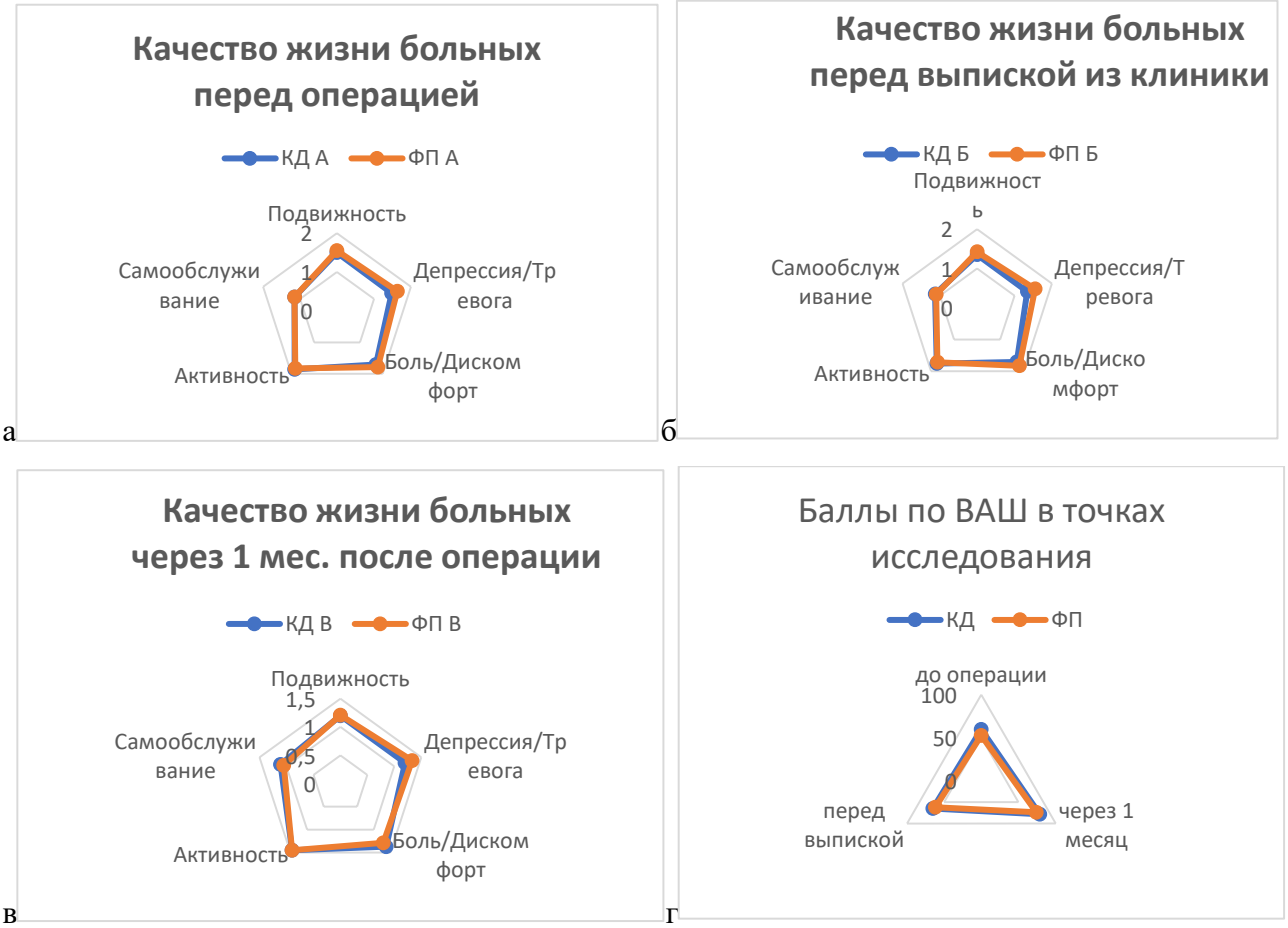
Уровни глюкозы и лактата увеличивались уже к началу ИК (глюкоза 5,8 ± 0,4 в группе КД vs 5,8 ± 0,6 в группе ФП, *p=1,0*; лактат 1,45 ± 0,3 в группе КД vs 1,5 ± 0,45 в группе ФП, *p=0,27)*, разницы между группами не обнаруживалось. Наибольшие значения были получены к моменту поступления больных в ОРИТ (глюкоза 8,9 ± 2,3 vs 9,3 ± 2,1 *(p=0,13)*; лактат 2,4 ± 0,4 vs 2,5 ± 0,4 *(p=0,04)*. Далее отмечено, что цифры были выше в группе ФП вплоть до начала вторых суток после операции.

Не похожими на предыдущие оказались тренды уровня кортизола и тропонина I, цифры которых становились выше статистически значимо к поступлению в ОРИТ в группе ФП (кортизол (нмоль/л) 642 ± 67 в группе КД vs 807 ± 85 в группе ФП, p=0,001; тропонин I (нг/мл) 0,33 ± 0,04 в группе КД

vs 0,36 ± 0,45 в группе ФП, p<0,01). Однако, к первым послеоперационным суткам различий между группами уже не наблюдалось.

Результаты исследования качества жизни пациентов. До операции были опрошены все больные. Перед выпиской удалось опросить всех из них, кроме умерших в стационаре. Таким образом, суммарно к этому этапу было опрошено 134 и 140 человек, соответственно. Через месяц после операции данные удалось собрать у 91,9% в основной и 86,5% в контрольной группе.

Чем больше показатель в графе «подвижность», «самообслуживание», «активность в жизни», «боль/дискомфорт» и «депрессия/тревога» от 1 до 3, тем хуже в среднем чувствовали себя пациенты. Таким образом, показатель КЖ приближенный к единице обозначает «практически отличное» состояние по этому параметру в среднем у больных на момент опроса. В графе ВАШ наоборот: чем ближе он к 100, тем лучше чувствовали себя больные (рис. 5).



а б в г

Рисунок 5. а) б) в) качества жизни пациентов на этапах исследования; г) качество жизни пациентов по ВАШ EQ-5D в баллах (0-100).

Результаты параметров «подвижность», «самообслуживание», и «активность в жизни» синхронно снижались в обеих группах. Статистически значимой разницы не отмечено. Однако, при оценке результатов параметров «боль/дискомфорт» и «депрессия/тревога» в точке Б была отмечена тенденция к значимости различий между группами. При том, что в точке В значения уже были статистически незначимыми.

Динамика показателя ВАШ была однонаправленной — от меньших чисел в момент госпитализации к большим к концу. Можно увидеть, что перед выпиской также имелась тенденция к значимости в различиях показателей ВАШ, однако она сохранялась и в точке В.

ВЫВОДЫ

1. Применение мультимодальной анестезии на основе кетамина и дексмедетомидина во время операции на сердце безопасно и эффективно. Протокол обеспечивает «экономный режим работы» сердца — статистически значимое снижение ЧСС (на 8,6%), АДср (на 8,2%), увеличение УО (на 7,5%) от исходных уровней на фоне стабилизации СИ и ОПСС при отсутствии снижения доставки кислорода. Госпитальная летальность составляет 1,5%.
2. Применение «традиционной анестезии на основе фентанила и пропофола» во время операции на сердце безопасно и эффективно. В условиях данного метода отмечается повышение АДср (на 12,5%), ЧСС (на 8,8%), снижение ОПСС (на 18,6%), ОЛСС (на 28,1%). Частота госпитальной летальности составляет 0,7%.
3. Применение мультимодальной анестезии на основе кетамина и дексмедетомидина обеспечивает экстубацию на операционном столе 64,7% больных. Случаев реинтубации не отмечено. В группе ФП пациентов, экстубированных на операционном столе не было; Частота реинтубации составила 2,1%. Протокол ультраранней активизации способствует статистически значимому уменьшению длительности ИВЛ. Частота периоперационных осложнений по группам не отличалась. Применение

кетамина и дексмедетомидина снижает стресс-ответ организма на хирургическое вмешательство к моменту поступления пациента в ОРИТ (уровень кортизола 642±67 нмоль/л в группе КД vs 807±85 нмоль/л в группе ФП, $p < 0,0001$, глюкоза (ммоль/л) 8,9±2,3 в группе КД vs 9,3±2,1 в группе ФП, $p=0,13$), и обладает кардиопротективным свойством (тропонин I 0,33±0,04 нг/мл в группе КД vs 0,36±0,045 нг/мл в группе ФП, $p<0,01$).

4. Качество жизни больных до хирургического лечения, к моменту выписки из клиники и через месяц после хирургического вмешательства имели одинаково позитивный тренд в обеих группах. Выбор метода анестезии не влияет статистически значимо на качество жизни больных в точках исследования. Однако, отсутствие неприятных воспоминаний об ИВЛ в сознании у больных, экстубированных на операционном столе, способствует наличию тенденции к значимости в таких показателях опросника EQ-5D к моменту выписки, как боль/дискомфорт (1,71 ± 0,65 vs 1,86 ± 0,70) и депрессия/тревога (1,34 ± 0,48 vs 1,45 ± 0,54), в пользу более низких цифр (лучшее самочувствие) в группе КД.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для профилактики болевой реакции перед индукцией рекомендуется введение нагрузочной дозы дексмедетомидина (1-1,5 мкг/кг/час) в течение 10-15 минут.
2. При продолжающейся инфузии нагрузочной дозы дексмедетомидина доза Кетамина на индукцию анестезии составляет 2 мг/кг, доза пропофола — 0,5-2 мг/кг. После перевода больного на ИВЛ поддерживающие дозировки анестезии составляют для Кетамина 0,35 - 0,5 мг/кг/час, Дексмедетомидина — 0,3-0,4 мкг/кг/час, Изофлурана / Севофлурана — в концентрации 1 МАК.
3. При операциях с ИК рекомендуется использование испарителя, предназначенного специально для контура оксигенатора.

4. С целью профилактики тяжелой брадикардии рекомендуется избегать больших (более 0,5 мкг/кг/час) дозировок дексмедетомидина (за исключением нагрузочной дозы перед индукцией анестезии).

5. В качестве послеоперационного обезболивания помимо межреберной блокады по передней подмышечной линии (не более 5 мл местного анестетика на межреберье), под контролем УЗ рекомендуется обезболить место входа-выхода страховочных дренажей раствором местного анестетика.

6. Для обеспечения анксиолитического эффекта рекомендуется оставлять инфузию дексмедетомидина в минимальной дозировке (0,1-0,2 мкг/кг/час) после экстубации или же при переводе больного в ОРИТ на ИВЛ.

7. Для успешной экстубации больного на операционном столе принципиально важным является его полное согревание. Для достижения этой цели необходимо поддержание оптимальной температуры в операционной, инфузия теплых растворов, наличие матраца с подогревом.

8. Если пациента долго не удается разбудить в операционной – нет необходимости продолжать попытки. Это приносит дискомфорт больному, нервирует операционную бригаду и задерживает следующую операцию.

9. Для ограничения (изолирования) экстубированного больного от тяжелых больных рекомендуется создание залов/палат пробуждения, где после выполнения обзорного рентгеновского снимка рекомендуется перевод больного под наблюдение в профильное отделение.

10. Для того, чтобы снизить время нахождения в ОРИТ и койко-дни, ОРИТ и профильное отделение должны быть готовы к раннему переводу больных, идущих по протоколу УРА, после кратковременного периода наблюдения. Все специалисты должны быть осведомлены о программе РА. Для этой цели профильные хирургические отделения, отделение анестезиологии и интенсивной терапии должны работать как единый механизм.

Список печатных работ

1. Диасамидзе К.Э., Жугинисов Д.Ш., Назимов Т.В., Кудаев К.А., Мишин Г.М. Ультраранняя анестезия больного старческого возраста после АКШ. Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. 2020; 5 (62): 463-467.
2. Диасамидзе К.Э., Санакоев М.К., Климчук И.Я., Кудаев К.А., Мишин Г.М., Рыбка М.М. Первый опыт анестезиологического обеспечения операции на сердце без фентанила. Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. 2020; 6 (62): 583-588.
3. Диасамидзе К.Э., Мишин Г.М., Читорелидзе М.А., Абаджян М.Ф. Кетамин. Современная история длиною в 50 лет. Анестезиология и реаниматология. 2021;(5): 86-92.
4. Диасамидзе К.Э., Мишин Г.М., Читорелидзе М.А., Казаков Д.С. Дексмедетомидин для профилактики и лечения послеоперационного делирия в кардиохирургии. Что нового? Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. 2022; 3 (23): 307-316.
5. Диасамидзе К.Э., Ялиева Л.К., Мишин Г.М., Читорелидзе М.А. Эволюция стратегии ранней активизации: развитие, формирование, взгляд в будущее. Клиническая физиология кровообращения. 2022; 3 (19): 211-220.
6. Рыбка М.М., Диасамидзе К.Э., Петросян А.Д., Рахманов К.Х., Мишин Г.М., Смульская Ю.А. Мультимодальные методы анестезии для ранней активизации больных кардиохирургического профиля. Клиническая физиология кровообращения. 2023; 3 (20): 308-319.
7. Рыбка М.М., Диасамидзе К.Э., Юдин Г.В., Хинчагов Д.Я., Мишин Г.М., Читорелидзе М.А. Мультимодальная анестезия кетамином и дексмедетомидином для ранней активизации больных после операций на сердце. Клиническая физиология кровообращения. 2024; 3 (21): 252-263.
8. Рыбка М.М., Диасамидзе К.Э., Юдин Г.В., Гончаров А.А., Читорелидзе М.А., Мишин Г.М. Факторы риска, ассоциированные с ранней активизацией больных после операций на открытом сердце. Клиническая физиология кровообращения. 2024; 4 (21): 354-368.