

На правах рукописи

Ахильгова Лидия Ильясовна

**Мелатонин и серотонин в стратегии
фармакологической регуляции циркадного ритма
при проведении седативной терапии**

14.01.20 – анестезиология и реаниматология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Донецк–2019

Работа выполнена в Государственной образовательной организации высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького», г. Донецк.

Научный
руководитель: **доктор медицинских наук, доцент
Колесников Андрей Николаевич**

Официальные
оппоненты: **Доктор медицинских наук, профессор
Лубнин Андрей Юрьевич**
руководитель отдела анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии
Федерального государственного бюджетного учреждения «НИИ
нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко», г. Москва

**Доктор медицинских наук, доцент
Обедин Александр Николаевич**
заведующий кафедрой анестезиологии, реаниматологии и скорой
медицинской помощи Федерального государственного бюджетного
учреждения высшего образования «Ставропольский государственный
медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской
Федерации

**Ведущая
организация:** ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «31 мая» 2019 г. в 11.00 часов на заседании диссертационного совета Д 01.012.04 при ГОО ВПО «Донецком национальном медицинском университете им. М. Горького» по адресу: 283045, г. Донецк, Ленинский пр-т, д. 47, аудитория хирургического отделения. Тел. факс: +38(062) 341-44-02.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Государственной образовательной организации высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького», по адресу: 283003, г. Донецк, пр. Ильича, 16 (<http://dnmu.ru/>).

Автореферат разослан «_____» _____20____ г.

Ученый секретарь
диссертационного совета Д 01.012.04

О.С. Антонюк

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. В настоящее время в комплексе проведения интенсивной терапии у больных, находящихся в критическом состоянии, наряду с поддержанием важнейших витальных функций организма, важное место занимает адекватная седация (Заболотских И.Б., Песняк Е.В., 2017). Однако препараты для общей анестезии и седации имеют ряд побочных эффектов (Nseir S. и соавт., 2010). Контроль боли, возбуждения и предупреждение развития делирия – это ключевые моменты в лечении пациента в отделении реанимации (Bagt J. и соавт., 2013). Альтернативным мнением является то, что любая седативная терапия в реаниматологии воспринимается как «необходимое зло», а профиль побочных эффектов выходит за пределы нашего нынешнего уровня осведомленности (Reade M.C., Finfer S., 2014). Чрезмерная седация создает риск депрессии дыхания, гипотонии, брадикардии, угнетения моторики ЖКТ, тромбозов глубоких вен, вследствие иммобилизации пациента, а также затрудняет оценку неврологического статуса пациентов (Hoyt J.W., 1999). По данным проведенных исследований, длительная седативная терапия с глубокой утратой сознания ($BIS < 45$), увеличивает риск смерти в течение ближайшего года на 24,4% (С.Ф. Грицук с соавт., 2011), а также увеличивает риск нарушения памяти, удлиняет время пребывания пациента в реанимации (K. Samuelson и соавт., 2006).

При анализе литературных источников обращает на себя внимание, что дозы гипнотиков, используемых для седации больных, находящихся в критическом состоянии, могут отличаться в разы от минимальной до максимальной, рекомендуемых авторами (Lobo F., 2007, Овечкин А.М., 2009). В недавно опубликованных работах приводятся данные о том, что для достижения 3-го уровня седации по шкале Ramsay дозы тиопентала натрия у разных пациентов варьируют от 360 до 430 мг/кг/ч, дипривана – от 1630 до 1710 мг/кг/ч, дексметомидина – от 0,90 до 1,10 мг/кг/ч (В.Д. Слепушкин с соавт., 2014; М.Ю. Осканова, 2016). Не исключено, что разброс доз гипнотиков может быть связан с уровнем секреции эндогенного «гормона темноты» – мелатонина или эндогенного «гормона бодрости» – серотонина (В.Д. Слепушкин, 2008; М.Ю. Осканова, 2017).

Во время сильного стресса, связанного с критическим состоянием, пациенты особенно уязвимы в нарушении функции клеток в результате изменения циркадного ритма (Gitto E. и соавт., 2004, Holst L. B., и соавт., 2014). Сохранение циркадных ритмов обуславливает выживание, путем временного разделения разнонаправленных процессов, таких как кормление и физическая активность, сон и бодрствование. Регуляция здорового циркадного ритма может и должна стать мишенью для реаниматологии (McKenna et al., 2018). Циркадному ритму в организме животных и человека подвержены практически все процессы и все параметры жизнедеятельности, а мелатонин и серотонин обеспечивают организацию суточного биоритма физиологических функций организма. Пациенты в критическом состоянии наиболее подвержены циркадным нарушениям за счет рассинхронизации, в связи с общей потерей сенсорных сигналов в отделении интенсивной терапии, и/или патологии, влияющей на периферический часовой механизм на клеточном уровне. Это может приводить к воспалительной реакции,

связанной с аномальной секрецией мелатонина (Davidson J.E. и соавт., 2013). Клинические последствия этого аспекта критического состояния – два сложных и взаимосвязанных явления, характеризующиеся нарушением формулы сна и развитием делирия (Weinhouse G.L., и соавт., 2009). Таким образом, правильная «установка» периферических и центральных часов, должна быть новой целью в интенсивной терапии. Первым шагом является выявление и устранение модифицируемых факторов риска, связанных с нарушением циркадных ритмов у больных в отделении реанимации, и реализация стратегии для предотвращения их нарушения (McKenna et al., 2018) в виде искусственного возмещения мелатонина. Таким образом, одним из актуальных направлений исследований является уточнение уровней секреции эндогенных гормонов мелатонина и серотонина у пациентов с поли- травмой на фоне используемых препаратов седативной терапии, чему и посвящено настоящее исследование.

Цель: усовершенствовать стратегию седативной терапии у пациентов с политравмой исходя из функциональной активности эпифиза и циркадных ритмов, и практически применить фармакологическую коррекцию выявленных нарушений.

Задачи:

1. Определить концентрацию мелатонина и серотонина в плазме крови в различное время суток у пациентов с политравмой, в процессе проведения седативной терапии.
2. Провести анализ между концентрацией мелатонина и серотонина плазмы крови, и дозами гипнотических препаратов, используемых для проведения седативной терапии.
3. Оценить возможность оптимизации доз гипнотиков в дневное и ночное время для проведения седативной терапии в зависимости от уровня секреции эндогенных гормонов эпифиза – мелатонина и серотонина, а также возраста пациентов с политравмой.
4. Проверить возможность использования в схеме седативной терапии в ночное время суток дополнительного введения пациентам экзогенного мелатонина.
5. Оценить возможную роль серотонина адипината для создания условий для оценки неврологических и витальных показателей у пациентов в процессе проведения длительной седативной терапии.

Научная новизна. Впервые получены данные о содержании гормонов эпифиза серотонина и мелатонина у пациентов с политравмой, находящихся в отделении реанимации и интенсивной терапии при проведении длительной седативной терапии, в дневные и ночные часы.

Проведенное исследование показало, что в процессе проведения длительной седативной терапии тиопенталом-натрия и пропофолом концентрация серотонина в плазме крови в динамике снижается к пятым суткам от начала седативной терапии в дневные часы, а концентрация мелатонина в крови, наоборот, повышается в ночное время суток.

Показано, что концентрация серотонина и мелатонина в крови зависит от возраста больного, а именно – после 35 лет концентрация серотонина в плазме крови снижается преимущественно в дневные часы, а концентрация мелатонина в плазме

крови снижается преимущественно в ночные часы.

Полученные данные о содержании серотонина и мелатонина в динамике седативной терапии в дневное и ночное время суток объясняли ранее полученные данные о необходимости изменения доз гипнотиков в сторону уменьшения их, как в разное время суток, так и в разные дни от начала проведения седативной терапии.

Полученные результаты о содержании серотонина и мелатонина в плазме крови и их взаимосвязь с дозами препаратов, используемых для проведения седативной терапии, позволили использовать экзогенный мелатонин как средство для увеличения глубины седации пациентов с политравмой, с параллельным уменьшением дозы вводимых гипнотиков, а серотонин как средство для быстрого пробуждения пациента.

Теоретическая и практическая значимость работы заключается в том, что:

1. На основании проведения анализа взаимосвязи между содержанием серотонина и мелатонина в плазме крови в различное время суток удалось установить граничные значения снижения доз вводимого тиопентала-натрия и пропофола для достижения целевых показателей глубины седации в процессе проведения длительной седативной терапии.

2. С учетом полученных данных о содержании в крови серотонина и мелатонина установлены и обоснованы дозы гипнотиков (тиопентала-натрия и пропофола) для достижения целевого уровня седации у пациентов до 35 и старше 35 лет.

3. Показана возможность использования экзогенного мелатонина с одновременным снижением дозы тиопентала-натрия и пропофола для достижения целевого уровня глубины седации.

4. Доказана возможность использования экзогенного серотонина для быстрого пробуждения пациента и создания условий для оценки неврологических и общих соматических параметров перед экстубацией. Показано, что при использовании в качестве седативного препарата тиопентала-натрия требуется одно- или двукратное введение серотонина адипината, а при использовании пропофола – достаточно однократного введения 10 мг внутривенно серотонина адипината.

Дизайн исследования: открытое, продольное, проспективное, рандомизированное.

Объект исследования: функциональная активность эпифиза и седативная терапия.

Предмет исследования: изменение доз препаратов для седативной терапии у пациентов с политравмой, в зависимости от циркадной биоритмولوجичности, возраста пациентов и фармакологической коррекции мелатонина и серотонина.

Методы исследования: клинический, биохимический, инструментальный, статистический, аналитический.

ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ ДИССЕРТАЦИИ, ВЫНОСИМЫЕ НА ЗАЩИТУ

1. Вследствие политравмы различного генеза (исключая черепно-мозговую травму) функциональная активность эпифиза по уровню секреции гормонов мелатонина и серотонина снижается. Биоритмولوجическая активность эпифиза у пациентов с политравмой сохранена, то есть регистрируется снижение секреции

серотонина в ночное время суток и повышение секреции мелатонина в ночное время суток, что присуще здоровым лицам.

2. Проведенный анализ показал, что доза препаратов для седативной терапии (тиопентал-натрия, пропофол), необходимая для создания целевой глубины седации (4 уровень по шкале Ramsay, показатель 55-60 BIS-монитора):

- в дневное время суток зависит от уровня эндогенного серотонина в плазме крови: чем ниже уровень серотонина, тем меньшая доза препарата необходима для достижения целевых значений глубины седации. Доза используемого седативного препарата (гипнотика) в дневное время будет зависеть от активности серотонин-эргической системы;

- в ночное время суток зависит от уровня эндогенного мелатонина в плазме крови: чем выше уровень мелатонина, тем меньшие дозы седативного препарата необходимы для достижения целевых значений глубины седации.

3. Подбор дозы для постоянной внутривенной седации (тиопентал-натрия или пропофол) должен соответствовать циркадным ритмам: днем применяются большие дозировки, чем в ночное время.

Исключением из выявленной закономерности, являются особенности синтеза гормонов эпифиза, связанные с возрастом (старше и младше 35 лет), которые следует учитывать при проведении седативной терапии у пациентов с политравмой:

- чем выше возраст пациента, тем у него ниже концентрация серотонина в плазме крови в дневное время суток и тем меньшая доза гипнотика ему требуется. У пациентов старше 35 лет необходимые для достижения целевой глубины седации дозы гипнотиков достоверно ниже, чем у пациентов, младше 35 лет, у пациентов старше 35 лет также отмечается и достоверно более низкая концентрация серотонина в плазме крови, по сравнению с пациентами, младше 35 лет;

- для ночного времени суток была выявлена следующая закономерность: у пациентов младше 35 лет секретируется больше мелатонина и для достижения целевых значений седации им требуется меньшие дозы гипнотика, чем у лиц, которые старше 35 лет, у которых в плазме крови мелатонина меньше. Пациентам старше 35 лет для достижения целевых значений седативной терапии в ночное время суток требуется большее количество гипнотика.

4. Применение экзогенного мелатонина в дозе 6 мг у пациентов с политравмой приводило к достоверному повышению уровня эндогенного мелатонина к 5-м суткам проводимой терапии. На фоне приема мелатонина создавались условия для снижения дозы препаратов, используемых для седации: пропофола уже с 3-х суток на 13,76%, к 5-м суткам до 20,81%, тиопентала-натрия с 5-х суток на 13,39%, что позволяло избежать истощения серотонинэргической системы как на фоне исходной политравмы, так и проводимой терапии.

5. Болюсное внутривенное введение серотонина адипината позволяет провести у пациентов находящихся на длительной седации, быстрое пробуждение, для оценки неврологических и общих соматических параметров перед экстубацией в течение 60 минут.

СТЕПЕНЬ ДОСТОВЕРНОСТИ И АПРОБАЦИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ

Личный вклад автора. Совместно с научным руководителем, автором была

составлена идеология исследования, проводилась обработка данных, обобщение и анализ материалов. Клинические этапы исследований проводились автором лично. Клиническая и лабораторная части исследования в клинике СОГМА (г. Владикавказ) проводилась под руководством д.мед.н., проф. Слепушкина В.Д..

Выбор групп исследования, методы обследования, методы анестезиологического обеспечения и интенсивной терапии, литературный обзор, анализ материала, выводы и практические рекомендации проводилось автором, под руководством д.мед.н., доцента Колесникова А.Н.

Апробация и реализация результатов диссертации. Научные разработки о роли серотонина и мелатонина в биоритмологических аспектах проведения седативной терапии у критических пациентов используются в курсах лекций по анестезиологии и реаниматологии на кафедре анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии ФГБОУ ВО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия»; в курсах лекции по интенсивной терапии на кафедре хирургических болезней ФГБОУ ВО «Ингушский государственный университет. Практические разработки настоящего исследования: рациональное использование доз в ночные и дневные часы у пациентов, нуждающихся в проведении длительной седативной терапии, применение экзогенного серотонина и мелатонина с целью управления седацией используются в отделении анестезиологии и реанимации клинической больницы ФГБОУ ВО СОГМА (г. Владикавказ), отделении анестезиологии и реанимации Ингушской Республиканской клинической больницы (г. Назрань).

Результаты работы представлены на 4 научно-практических форумах в Российской Федерации: Региональной научно-практической конференции «Новое в анестезиологии-реаниматологии и хирургии» (Беслан-Владикавказ, 2011); Межрегиональной научно-практической конференции (Ростов-на-Дону, 2011); Межрегиональной научно-практической конференции «Безопасность больных в анестезиологии-реаниматологии, высокотехнологические и инновационные методы интенсивной терапии» (Ростов-на-Дону, 2014); XVII Всероссийской конференции с международным участием «Жизнеобеспечение при критических состояниях» (Москва, 2015).

Публикации: По материалам работы опубликовано 16 работ, в том числе: 4 – в изданиях, рекомендованных ВАК МОН ДНР и 10 – в материалах международных конференций; часть диссертационной работы нашла отражение в 2-х коллективных монографиях.

Структура и объем диссертации. Работа изложена на 162 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, раздела «Материалы и методы», двух разделов собственных исследований, анализа и заключения в виде выводов и практических рекомендаций, списка использованной литературы, списка сокращений, приложений на 28 страницах. Работа иллюстрирована 21 таблицами (из них 1 занимают всю страницу), 9 рисунками. Список использованной литературы изложен на 24 страницах и включает 241 источник, из которых 173 – латиницей, 68– кириллицей, 135 источников – за 2014-2019 гг.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Клиническая часть исследования проведена с 2010 по 2017 гг. в отделениях анестезиологии и реанимации Ингушской республиканской клинической больницы (зав.отд. Осканова М.Ю.); анестезиологии и реанимации многопрофильного центра г.Беслан и отделении анестезиологии и интенсивной терапии клиники Северо-Осетинской государственной медицинской академии (СОГМА) (руководитель д.мед.н., проф. Слепушкин В.Д.). Всего обследовано 116 пациентов в возрасте от 20 до 50 лет ($34,4 \pm 2,1$ год), из них мужчин – 83, женщин – 33.

Обследовались больные в послеоперационном периоде с сочетанной травмой (грудь, живот, конечности) или с множественными травмами конечностей. Травмы в результате дорожно-транспортных происшествий получили 84 больных (72,4%), минно-взрывную травму в результате террористических актов – 32 пациента (27,6%). Тяжесть состояния больных, оцениваемая по шкале APACHE II, колебалась в пределах от 25 до 32 баллов, в среднем составляя $26,4 \pm 2,3$ балла. В зависимости от вида травмы пациенты имели следующее разделение: травма грудной клетки с повреждением конечностей 22 пациента (19,0%), травма брюшной полости с повреждением конечностей 33 пациента (28,4%) и множественные повреждения конечностей 61 (52,6%). Седативная терапия у пациентов проводилась в отделении реанимации и интенсивной терапии в течение 5 суток.

При поступлении в клинику все больные после обследования, параллельно с проведением интенсивной терапии, были оперированы под общим наркозом по типу ТВВА с интубацией трахеи. При необходимости проводилась торакотомия, лапаротомия или их сочетания. Оперативные вмешательства были направлены на остановку кровотечения, а также на стабилизацию отломков конечностей. В послеоперационном периоде все больные получали интенсивную терапию, включающую анальгезию, антибиотикотерапию, инфузионно-трансфузионную терапию, респираторную поддержку, при необходимости – гемодинамическую поддержку. Нутритивная поддержка осуществлялась с третьих суток с учетом биологических ритмов: полное парентеральное питание смесями типа «три в одном», введение ограничивали «дневным ритмом» с 08.00 до 20.00.

Седативную терапию проводили у пациентов, находившихся на продленной ИВЛ, в связи с тяжестью состояния. Искусственная вентиляция легких проводилась в режиме ВІРАР (вентиляция с двухфазным положительным давлением в дыхательных путях (Biphasic Positive Airway Pressure) при помощи вентилятора SAVINA.

Обязательным компонентом являлась анальгезия, которая осуществлялась у всех больных путем инфузии раствора фентанила через шприцевой дозатор в дозировке $4,3 \pm 0,7$ мкг/ч – $3,1 \pm 0,4$ мкг/ч (в первые 72 часа доза фентанила составляла $4,3 \pm 0,7$ мкг/ч, до 120 часов включительно – $3,1 \pm 0,4$ мкг/ч).

С целью определения референтных значений серотонина и мелатонина в сыворотке, дополнительно были обследованы 18 добровольцев (10 женщин и 8 мужчин), в возрасте 24-50 лет. Пробы набирались в 12.00 и 24.00, для выявления особенностей экскреции гормонов в ночное и дневное время.

В пробах венозной крови, которые забирались как у здоровых лиц, так и у

больных в 12.00 и в 24.00 определялась концентрация мелатонина и серотонина спектрофлуорометрически при помощи наборов ELISA (Spectrofluorometer JASCO, FP-770, Япония). При этом были определены референтные значения (группа нормы) серотонина и мелатонина плазмы крови для дневного и ночного времени. Так, концентрация мелатонина в пробах крови, взятых у добровольцев в 12.00, составляла от 26 до 39 нмоль/л (среднее значение – $37,4 \pm 3,1$ нмоль/л), в 24.00 – от 83 до 124 нмоль/л (среднее значение – $110,4 \pm 4,4$ нмоль/л). Концентрация серотонина в пробах крови, взятых в 12.00, составляла от 953 до 1149 нмоль/л (среднее значение – $1051,3 \pm 15,5$ нмоль/л), взятых в 24.00 – от 365 до 448 нмоль/л (среднее значение – $399,6 \pm 16,6$ нмоль/л).

Глубину седативной терапии, оценивали субъективным методом с использованием шкалы Ramsay и объективным методом путем использования BIS – спектрального анализа деятельности головного мозга при помощи монитора BIS VISTA (COVIDIEN, USA) с границей глубины седации до 55-60 Ед.

Пациенты, находящиеся в отделении реанимации в послеоперационном периоде (116 пациент) были распределены, в зависимости от задач исследования, на 6 групп (выбор препарата для седации проводился методом «слепого» (случайно) распределения больных по группам 1 – 4).

Критерии включения больных в исследование: возраст от 20 до 50 лет, тяжесть состояния по шкале APACHE II не ниже 25 баллов.

Критерии исключения из исследования: повреждение головного или спинного мозга, наличие в анамнезе сопутствующей тяжелой патологии сердечно-сосудистой, почечной или эндокринной систем, возраст старше 55 лет.

1 группа (22 пациента) – седативная терапия проводилась путем постоянного введения тиопентала-натрия. Седация проводилась до достижения уровня 4 по шкале Ramsay или 60-55 единиц по BIS-монитору;

2 группа (24 пациента) – седативная терапия проводилась путем постоянного введения пропофола (применялся «Диприван» фирмы Astra Zeneca). Седация проводилась до достижения тех же целевых значений, что и у пациентов группы 1;

Исходя из задач исследования, в 1 и 2 группах было проведено дополнительное разделение пациентов по возрасту: старше 35 лет и младше 35 лет. В группе 1: до 35 лет – 12 пациентов, старше 35 лет – 10 пациентов. В группе 2: до 35 лет – 13 пациентов, старше 35 лет – 11 пациентов.

3 группа (24 пациента) – при наличии исходного минимального уровня мелатонина в ночные часы (с 22.00 до 23.00 часов) пациенту дополнительно через назогастральный зонд вводили 6 мг измельченного мелатонина в виде препарата «Мелаксен» в течение 5 суток и одновременно проводили седативную терапию тиопенталом-натрия;

4 группа (22 пациента) – при наличии исходного минимального уровня мелатонина в ночные часы пациенту дополнительно через назогастральный зонд вводили 6 мг измельченного мелатонина в виде препарата «Мелаксен» в течение 5 суток (с 22.00 до 23.00) и одновременно проводили седативную терапию пропофолом. Седация проводилась до достижения тех же целевых значений, что и у пациентов группы 1.

5 группа (12 пациентов) – пациенты получали седативную терапию тиопенталом-натрия, в утренние часы (8.00 – 9.00), им вводили серотонина адипинат в центральную вену 10 мг;

6 группа (12 пациентов) – пациенты получали седативную терапию пропофолом (применялся «Диприван» фирмы Astra Zeneca), в утренние часы (8.00 – 9.00), им вводили серотонина адипинат 10 мг в центральную вену.

«Мелаксен» (действующее вещество – мелатонин) – Код АТХ: N05CH01. «Серотонина адипинат» – инструкция по применению препарата, утвержденная 24 февраля 2004 г. руководителем Департамента государственного контроля лекарственных средств и медицинской техники.

Исследование в группах 1 и 2 было разделено на этапы: 1 этап – 24-48 часов послеоперационного периода (седации), 2 этап – 72 часа и 3 этап – 120 часов. Учитывали концентрацию серотонина и мелатонина в плазме крови в дневное и ночное время, а также изменение дозы вводимого гипнотика (тиопентала-натрия или пропофола), в зависимости от концентрации исследуемых гормонов, времени суток и длительности проведения седативной терапии.

Исследование в группах 3 и 4 было разделено на этапы: 1 этап – 24-48 часов послеоперационного периода (седации), 2 этап – 72 часа и 3 этап – 120 часов, в этих группах проводилась коррекция уровня эндогенного мелатонина пероральным / назогастральным введением мелатонина 6 мг на протяжении 5 суток седативной терапии.

В группах 5 и 6, для решения вопроса о возможности прекращения ИВЛ оценивали динамику неврологического статуса под влиянием введения серотонина адипината у пациентов. Оценивали реакцию на голосовой раздражитель, открывание глаз по команде, реакцию на интубационную трубку, общую двигательную реакцию, показатели BIS-монитора в динамике через 15, 30, 45 и 60 минут.

Полученные данные подвергались статистической обработке с использованием программы STATISTICA 6.0. Оценку количественных показателей на нормальность распределения проводили при помощи критерия Колмогорова-Смирнова. Количественные показатели представлены в виде $M \pm sd$, где M – среднее арифметическое значение, а sd – стандартное отклонение, также определяли медиану (Me), минимум и максимум значения. Так как закон распределения исследуемых количественных показателей отличался от нормального, статистическую значимость различий проверяли при помощи критерия Краскала-Уоллиса (в случае множественных сравнений независимых выборок) или Манна-Уитни (для попарного сравнения несвязанных групп). В случае зависимых совокупностей использовали W -критерий Уилкоксона. Для проверки статистических гипотез о различиях относительных частот, долей в двух независимых выборках использовались критерий χ^2 Пирсона.

Результаты собственных исследований и их обсуждение. На первом этапе исследования было выявлено, что у пациентов, перенесших критическое состояние в виде политравмы и находящихся в послеоперационном периоде в отделении интенсивной терапии (ОИТ) в начальные 24-48 часов, средние значения концентрации серотонина в плазме крови в дневное время суток снижены на 6,2%

(до $985,6 \pm 13,9$ нмоль/л), по сравнению с концентрациями, регистрируемыми у здоровых добровольцев в дневное время суток ($p < 0,05$). Также в дневное время суток на 40% снижена концентрация мелатонина в плазме крови у пациентов с политравмой по сравнению со здоровыми лицами (до $22,5 \pm 3,0$ нмоль/л, $p < 0,05$). Было выявлено, что в дневное время, в начальные 24-48 часов седативной терапии, отсутствовала значимая разница между показателями концентрации серотонина в плазме крови и мелатонина в плазме крови, в зависимости от используемого препарата для седации. Хотя эти показатели были статистически значимо ниже по сравнению с группой здоровых добровольцев ($p < 0,05$).

Концентрация мелатонина в плазме крови повышалась в ночное время в 4 раза (до $91,7 \pm 5,1$ нмоль/л), но значимо ниже, чем у здоровых добровольцев ($p < 0,01$). Концентрация серотонина в плазме крови, наоборот, снижалась в ночное время почти в 3 раза по сравнению с дневными часами (до $335,4 \pm 15,1$ нмоль/л), но также значимо ниже, чем у здоровых добровольцев ($p < 0,01$). При этом в группе 1 концентрация серотонина в ночное время была значимо ниже, чем в группе 2 ($p < 0,05$). По сравнению с группой добровольцев, в группе с применением тиопентала-натрия концентрация серотонина плазмы крови в ночное время была статистически значимо ниже ($p < 0,05$), в отличие от группы пропофола, для которой не было выявлено значимых отличий. Таким образом, было выявлено, что в ночное время, седация с применением тиопентала-натрия вызывает достоверное большее снижение концентрации серотонина плазмы, по сравнению с пропофолом.

Полученные результаты говорили о следующем:

а) функциональная активность эпифиза по уровню секреции гормонов мелатонина и серотонина снижена у пациентов, находящихся в критическом состоянии вследствие политравмы различного генеза (исключая черепно-мозговую травму);

б) биоритмологическая активность эпифиза у обследуемых пациентов сохранена, то есть регистрируется снижение секреции серотонина в ночное время суток и повышение секреции мелатонина в ночное время суток, что присуще здоровым лицам;

в) проводимая седативная терапия у пациентов с политравмой может оказывать влияние на функциональную активность эпифиза, в зависимости от вида используемого препарата (гипнотика) и, в свою очередь, зависеть от нее.

Оценке выявленных особенностей посвящены дальнейшие разделы исследований.

На следующем этапе исследования был проведен анализ между дозами используемых для седации препаратов – тиопентала-натрия и пропофола, и концентрациями в крови серотонина и мелатонина в различное время суток.

Получены следующие результаты (Таблица 1). В первые 24-48 часов после начала проведения седативной терапии в дневное время суток дозы тиопентала-натрия у различных пациентов колебались от 590 до 690 мкг/кг/час. Анализ данных показал, что у ряда пациентов (14 человек) доза тиопентала-натрия, необходимая для достижения целевых значений седации составляла $602,1 \pm 7,1$ мкг/кг/час, а у 8 человек – $677,5 \pm 7,0$ мкг/кг/час. Различие статистически значимо ($p < 0,05$).

Был проведен расчет концентрации серотонина в плазме крови в этих подгруппах. Так, у пациентов, с режимом дозирования тиопентала-натрия «менее 650 мкг/кг/час» концентрация серотонина в плазме крови составляла $948,9 \pm 6,1$ нмоль/л, а в подгруппе с режимом дозирования тиопентала-натрия «более 650 мкг/кг/час» – $1003,0 \pm 5,2$ нмоль/л ($p < 0,01$). Значимых отличий в концентрации мелатонина плазмы крови в дневное время выявлено не было. Поскольку серотонин относится к гормону «бодрости», то есть обеспечивает активность организма в дневное время суток, то это объясняет полученный факт, что при высоком уровне серотонина требуются большие дозы тиопентала натрия для седации, и – наоборот.

Зависимости между дозами тиопентала натрия и концентрацией мелатонина в плазме крови у пациентов в дневное время суток нами не обнаружено. Это объясняется тем, что активность мелатонина проявляется в ночное время суток, то есть мелатонин относят к гормону «сна» или «темноты».

Таблица 1

Изменение режима дозирования вводимых препаратов для седативной терапии в зависимости от концентраций серотонина и мелатонина в плазме крови у пациентов с политравмой в дневное и ночное время суток на первом этапе исследования (24-48 часов), $n=46$

Концентрация и время исследования		Тиопентал-натрия < 600-650 мкг/кг/час	Тиопентал-натрия > 650 мкг/кг/час	Пропофол < 1600 мкг/кг/час	Пропофол > 1600 мкг/кг/час
Серотонин, нмоль/л	день	$948,9 \pm 6,1$ ($n=15$)	$1003,0 \pm 5,2^*$ ($n=7$)	$860,8 \pm 8,2^*$ ($n=10$)	$987,6 \pm 11,3^*$ ($n=14$)
	ночь	$312,6 \pm 14,2$ ($n=12$)	$345,8 \pm 15,0^*$ ($n=10$)	$377,1 \pm 10,0^*$ ($n=9$)	$369,3 \pm 9,3$ ($n=15$)
Мелатонин, нмоль/л	день	$23,4 \pm 3,0$ ($n=15$)	$21,7 \pm 2,8^*$ ($n=7$)	$20,9 \pm 2,9$ ($n=10$)	$21,7 \pm 3,2$ ($n=14$)
	ночь	$98,1 \pm 3,4$ ($n=12$)	$84,1 \pm 3,0^*$ ($n=10$)	$94,2 \pm 7,1$ ($n=9$)	$72,2 \pm 5,0^*$ ($n=15$)

Примечание. * – $p < 0,05$ – статистически значимое различие показателей между группами 1 и 2.

С учетом выявленной зависимости в дневное время, был проведен анализ первичных данных у пациентов в ночное время. Было выявлено, что у пациентов, с режимом дозирования тиопентала-натрия «менее 650 мкг/кг/час» (Таблица 1), концентрация мелатонина в плазме крови составляла $98,1 \pm 3,4$ нмоль/л, а в подгруппе с режимом дозирования тиопентала-натрия «более 650 мкг/кг/час», концентрация мелатонина в плазме крови составляла $84,1 \pm 3,0$ нмоль/л ($p < 0,05$), в этой же подгруппе был зафиксирован значимо повышенный уровень серотонина плазмы крови в ночное время – $345,8 \pm 15,0$ нмоль/л ($p < 0,05$).

По аналогии с группой 1, в группе 2 были выявлены подгруппы пациентов, у которых доза пропофола, необходимая для достижения целевого уровня седации в дневное время, составляла «менее 1600 мкг/кг/час» и «более 1600 мкг/кг/час». Выявлена зависимость между дозой пропофола, необходимой для достижения целевого уровня седации и концентрацией серотонина в плазме крови, а именно – чем ниже уровень серотонина, тем меньше доза пропофола, и наоборот – чем выше концентрация серотонина в плазме крови, тем больше требуется доза пропофола.

Отличием являлись статистически значимо меньшие показатели концентрации серотонина в плазме крови (дневное время) в подгруппе «пропофол менее 1600 мкг/кг/час», по сравнению с подгруппой «тиопентал-натрия менее 650 мкг/кг/час» ($p < 0,05$). Подобной зависимости не наблюдается в отношении дозы пропофола и концентрации мелатонина в плазме крови в дневное время суток.

Далее была проанализирована зависимость между подгруппой пациентов «менее 1600 мкг/кг/час» и «более 1600 мкг/кг/час» (табл. 1) дозами пропофола в ночное время и концентрацией мелатонина в плазме крови у больных. Из данных Таблицы 1 сделан вывод, аналогичный группе 1 – доза гипнотика в ночное время зависит от содержания мелатонина в плазме крови. Также отличием являлось значимо меньшие показатели концентрации мелатонина в плазме крови (ночное время) в подгруппе «пропофол более 1600 мкг/кг/час», по сравнению с подгруппой «тиопентал-натрия более 650 мкг/кг/час» ($p < 0,05$).

Данный факт косвенно говорил о том, что, вероятно, пропофол в большей мере, чем тиопентал-натрия влияет на угнетение функциональной активности эпифиза, что необходимо учитывать при назначении седативной терапии и для этой группы необходимо разработка стратегии коррекции уровня эндогенного мелатонина.

Проведенный анализ показал, что доза препаратов для седативной терапии (тиопентал-натрия, пропофол), необходимая для создания целевой глубины седации:

- в дневное время суток (Рисунок 1) зависит от уровня эндогенного серотонина в плазме крови: чем ниже уровень серотонина, тем меньшая доза препарата необходима для достижения целевых значений глубины седации. Доза используемого седативного препарата (гипнотика) в дневное время будет зависеть от активности серотонин-эргической системы;

- в ночное время суток (Рисунок 2) зависит от уровня эндогенного мелатонина в плазме крови: чем выше уровень мелатонина, тем меньшие дозы седативного препарата необходимы для достижения целевых значений глубины седации.

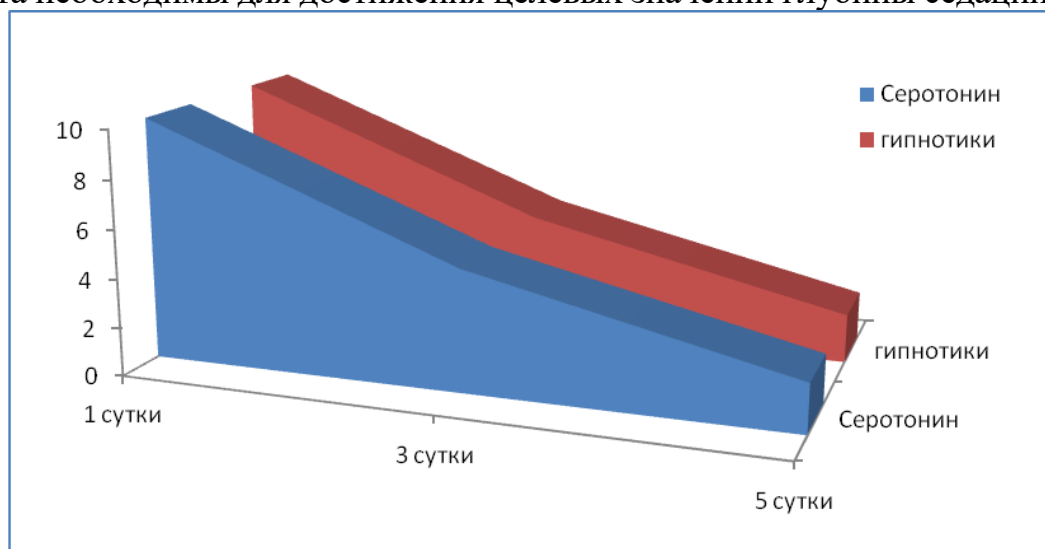


Рисунок 1. Стратегия дозирования гипнотиков в дневное время у пациентов с политравмой в зависимости от концентрации серотонина в плазме крови

Таким образом, подбор дозы для постоянной внутривенной седации

(тиопентал-натрия или пропофол) должен соответствовать циркадным ритмам: днем применяются большие дозировки, чем в ночное время. Важная практическая рекомендация – снижать стартовую дозу седации в ночное время. Учитывая циркадный ритм и выявленные фармакологические особенности, возможно, необходимо рассмотреть схему проведения седативной терапии в режиме – пропофол днем, тиопентал-натрия ночью.

Кроме времени суток при проведении седативной терапии тиопенталом натрия или пропофолом следует учитывать и возраст пациента. Обнаружено, что у пациентов младше 35 лет секретируется больше мелатонина в ночные часы суток и им для достижения целевых значений седации требуются меньшие дозы пропофола, тогда как у лиц старше 35 лет, у которых в плазме крови мелатонина меньше, для достижения целевых значений седативной терапии в ночное время суток требуется примерно на 6,0% больше дозы пропофола и на 20% больше тиопентала-натрия по сравнению с лицами в возрасте до 35 лет (Таблица 2).

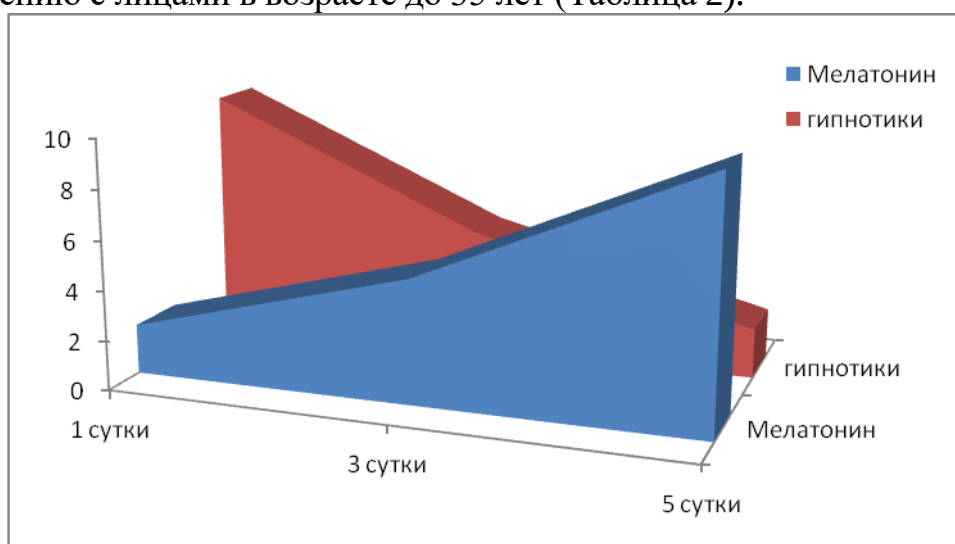


Рисунок 2. Стратегия дозирования гипнотиков в ночное время у пациентов с политравмой в зависимости от концентрации мелатонина в плазме крови

Таблица 2

Изменение режима дозирования вводимых препаратов для седативной терапии, концентраций серотонина и мелатонина в плазме крови у пациентов с политравмой в дневное и ночное время суток на первом этапе исследования (24-48 часов) в зависимости от возраста (старше 35 лет и младше 35 лет), n=46

Группы исследования		Доза препаратов для седации		Серотонин, нмоль/л		Мелатонин, нмоль/л	
		день	ночь	день	ночь	день	ночь
Группа 1 Тиопентал-натрия, мкг/кг/ч	до 35 лет, n=12	665,0±6,6	549,2±5,9 #	1003,3±10,6	343,2±14,3 #	22,2±1,5	97,3±7,1 #
	старше 35 лет, n=10	587,0±5,1 *	657,8±6,8 *#	864,6±9,5 *	341,1±15,5 #	22,4±2,5	83,7±5,1 *#
Группа 2 Пропофол,	до 35 лет, n=13	1644,1±28,1	1473,5±11,1 #	997,5±10,1	374,3±9,1 #	21,6±1,3	92,0±4,4 #

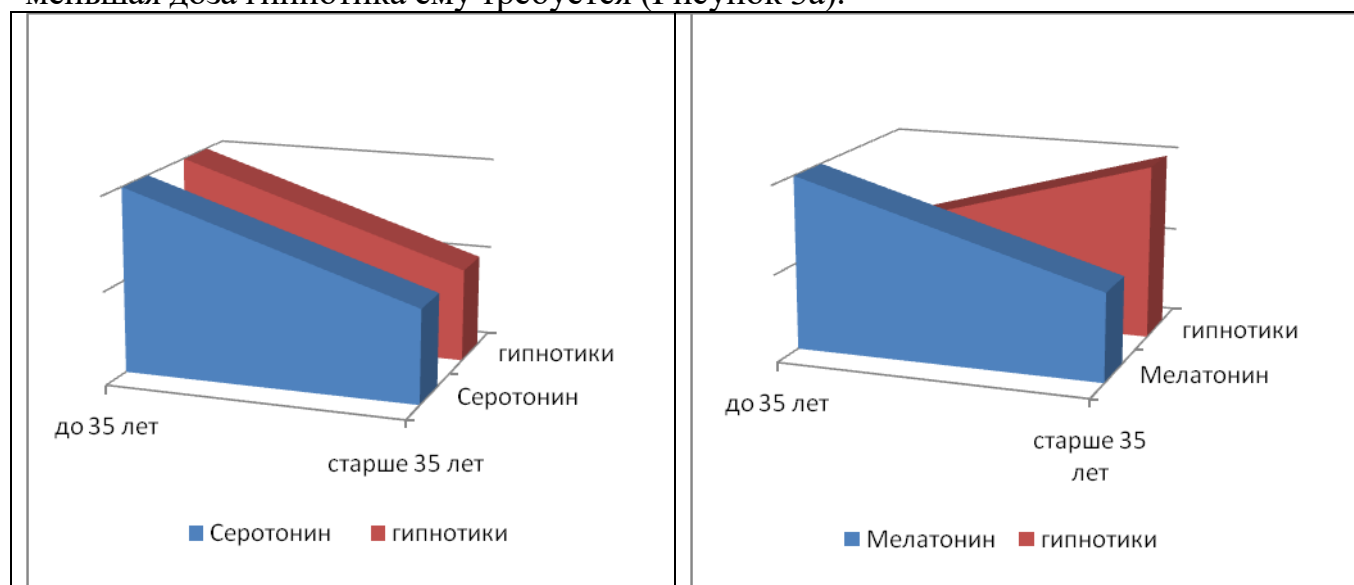
мкг/кг/час	старше 35 лет, n=11	1568,7±19,0 *	1566,8±19,0 *#	860,6±9,9 *	369,9±9,1 #	20,8±1,2	69,82±3,2 *#
------------	---------------------	------------------	-------------------	----------------	----------------	----------	-----------------

Примечания:

1) * – статистическое значимое различие ($p<0,05$) показателей между подгруппами «старше 35 лет» и «младше 35 лет» в группах 1 и 2;

2) # – статистическое значимое различие ($p<0,05$) показателей в динамике суток.

При анализе данных, приведенных в Таблице 2 видно, что в дневное время суток у пациентов старше 35 лет необходимые для достижения целевой глубины седации дозы тиопентала-натрия и пропофола значимо ниже, чем у пациентов, младше 35 лет. В дневное время суток в группе пациентов старше 35 лет также отмечалась и значимо более низкая концентрация серотонина в плазме крови ($864,6\pm9,5$; $860,6\pm9,9$ нмоль/л). Была установлена прямая средней силы корреляционная зависимость ($r=+0,67$) между концентрацией серотонина плазмы крови и дозой вводимого гипнотика, необходимой для достижения целевого уровня седации в зависимости от возраста пациентов. Чем выше возраст пациента, тем у него ниже концентрация серотонина в плазме крови в дневное время суток и тем меньшая доза гипнотика ему требуется (Рисунок 3а).



а) дневной режим

б) ночной режим

Рисунок 3. Стратегия дозирования вводимых препаратов для седативной терапии, у пациентов с политравмой в дневное (а) и ночное время суток (б) в зависимости от возраста (старше 35 лет и младше 35 лет)

В ночное время суток, была выявлена обратная закономерность (Таблица 2): пациентам старше 35 лет для седации требовались значимо более высокие дозы тиопентала-натрия и пропофола, чем пациентам в возрасте младше 35 лет. При этом, у пациентов групп 1 и 2 старше 35 лет, в ночное время концентрация мелатонина в плазме крови диагностировалась статистически значимо ниже ($83,7\pm5,1$; $69,8\pm3,2$ нмоль/л), чем у пациентов, младше 35 лет. Обращал на себя внимание тот факт, что в ночное время на фоне седации пропофолом (группа 2), концентрация мелатонина плазмы крови у пациентов, старше 35 лет была значимо меньше ($69,8\pm3,2$ нмоль/л),

чем у пациентов группы 1 ($83,7 \pm 5,1$ нмоль/л), а концентрация серотонина плазмы крови, значимо выше ($369,9 \pm 9,1$ нмоль/л), чем у пациентов 1 группы ($341,1 \pm 15,5$ нмоль/л). У пациентов младше 35 лет подобные различия выявлены не были. Данный факт, возможно, говорит о том, что на фоне физиологической инволюции, в ночное время, у пациентов старше 35 лет пропофол вызывает еще большее угнетение активности эпифиза. Возможно, для ночного времени суток следует пересмотреть стратегию седативной терапии в пользу использования тиопентала-натрия, особенно у лиц, старше 35 лет.

Таким образом, для ночного времени суток была выявлена следующая закономерность (Рисунок 3б): у пациентов младше 35 лет секретируется больше мелатонина и для достижения целевых значений седации им требуется меньшие дозы гипнотика, чем у лиц, которые старше 35 лет, у которых в плазме крови мелатонина меньше. Пациентам старше 35 лет для достижения целевых значений седативной терапии в ночное время суток требуется большее количество гипнотика.

Следующим этапом исследования было определение доз тиопентала-натрия и содержания серотонина и мелатонина в крови в динамике – на 3-и и 5-е сутки от начала проведения седативной терапии (Рисунок 1, 2).

Выявлено, что в дневные часы на 3-и сутки содержание серотонина и мелатонина в крови, а также дозы тиопентала натрия не отличались от доз в начальные 24-48 часов от начала проведения седативной терапии. Однако, на 5-е сутки от начала проведения седативной терапии дозы тиопентала натрия в дневные часы для достижения целевых показателей седации пришлось снизить на 8,0% по сравнению с 1-2-ми сутками, что статистически было значимо ($p < 0,05$). Одновременно наблюдалось уменьшение в крови содержания серотонина на 6% ($p < 0,05$) (Рисунок 1). Динамическое снижение уровня содержания серотонина в крови может быть следствием снижения функциональной активности эпифиза и других серотонин-эргических структур.

Определение содержания мелатонина в крови на 3-5-е сутки показало, что у пациентов с политравмой на 5-е сутки концентрация мелатонина в плазме крови в ночное время суток достигает значений таковых у здоровых лиц. Дозы тиопентала-натрия для достижения целевых значений седации на 3-и сутки в ночное время суток необходимо снижать на 7,0%, а на 5-е сутки в ночное время суток – на 13,0% (Рисунок 2).

Таким образом, выявлена закономерность – увеличение концентрации в крови мелатонина в крови требует снижения доз тиопентала-натрия на 3-и и 5-е сутки проведения седативной терапии. Полученные нами результаты дают основание говорить, что материальным субстратом данного факта является повышение уровня в крови мелатонина, который рядом автором относят к гормону «сна или тьмы».

Практически аналогичные результаты были получены и у лиц 2-й группы, которым в качестве компонента седативной терапии использовали пропофол. Было выявлено, что имеется зависимость между дозой пропофола, необходимой для достижения целевого уровня седации и концентрацией серотонина в крови в дневное время суток, а именно – чем ниже уровень серотонина, тем меньше доза пропофола, и наоборот – чем выше концентрация серотонина в крови, тем больше требуется

доза пропофола. В ночное время суток выявлена зависимость между концентрацией мелатонина в крови и необходимой дозой пропофола, а именно: чем выше уровень мелатонина, тем меньшие дозы пропофола необходимы для достижения целевых значений седации, и – наоборот.

Различие между пациентами 1-й группы (тиопентал-натрия) и 2-й группы (пропофол) заключалось в том, что больным второй группы на 5-е сутки проведения седативной терапии для достижения целевых значений дозу пропофола в ночной период необходимо снижать на 17,0% (тиопентал натрия – на 13,0%).

Таким образом, при применении в качестве базового препарата тиопентала-натрия коррекцию дозы необходимо проводить, начиная с 5-х суток, а при применении пропофола – с 3-их. Существует необходимость коррекции серотонин-эргической системы.

Далее было проведено исследование с целью определения возможного дополнительного использования экзогенного мелатонина для седации у больных, которым требовались большие дозы тиопентала натрия или пропофола в ночные часы для достижения конечных точек седативной терапии.

В результате проведенных исследований было показано, что назначение больным, получающим базовую седативную терапию тиопенталом-натрия, дополнительно мелатонина по 6 мг в ночные часы в течение 5 суток позволяет снизить дозировку тиопентала-натрия на 3-и сутки – на 4,7%, на 5-е сутки – на 8,2%.

Также было получено, что назначение больным, получающим базовую седативную терапию пропофолом, дополнительно мелатонина по 6 мг перорально в ночные часы в течение 5 суток позволяет снизить дозировку пропофола на 3-и сутки – на 13,8%, на 5-е сутки – на 20,8% для достижения конечных значений уровня седации.

Если расценивать серотонин как гормон «бодрости», то можно было предположить, что экзогенное назначение серотонина могло оказывать пробуждающий эффект при длительной седативной терапии. Исходя из клинических потребностей (пробуждение пациента, восстановление системных показателей для экстубации и т.д.) с целью «пробуждения» пациентов и нивелирования выявленной недостаточности уровня серотонина у пациентов с политравмой, как правило, на 5-е сутки проводимой терапии, с целью создания «неврологического окна» введение седативного препарата прекращали в 09.00. При показателях BIS-монитора $48,0 \pm 3,1$ начинали внутривенное введение серотонина адипината в дозе 10 мг в утренние часы – с 09.00 до 10.00.

Для сравнения случайным методом были отобраны по 12 пациентов из каждой группы, у которых проводилась седация тиопенталом-натрия или пропофолом. При оценке полученных данных был сделан вывод о том, что серотонин адипинат, который вводится в утренние часы, может обладать пробуждающим действием у седированных пациентов, у которых необходимо оценить неврологические и общие витальные показатели перед принятием решения об экстубации. При этом у 100% пациентов 6 группы, через 60 минут после введения серотонина адипината отмечалось восстановление неврологических и когнитивных функций, что соответствовало оценке по BIS-монитору $87,9 \pm 6,5$ ЕД. У пациентов 5 группы, через 60 минут положительная реакция отмечалась примерно у 50%, при этом средняя

оценка по BIS-монитору составляла $67,8 \pm 4,1$ ЕД. Для данной группы требовалось повторное введение 10 мг серотонинаадипината, которое приводило к восстановлению неврологических и когнитивных функций, необходимых для экстубации через 45 минут у 100%.

ВЫВОДЫ

В проведенном исследовании была достигнута цель в виде усовершенствования стратегии седативной терапии у пациентов с политравмой (исходя из циркадных ритмов (дневной и ночной режимы)) и практически применена коррекция доз вводимых препаратов (тиопентал-натрия и пропофол), в зависимости от концентрации серотонина и мелатонина плазмы крови, возраста пациентов (старше и младше 35 лет), проведена фармакологическая коррекция выявленных нарушений препаратами экзогенного мелатонина и серотонина.

1. У пациентов, с политравмой в послеоперационном периоде функциональная активность эпифиза снижена, в целом сохраняя альтернирующий характер изменений. При сравнении уровней концентрации серотонина и мелатонина в плазме крови с группой здоровых добровольцев определено, что в дневное время, в начальные 24-48 часов седативной терапии, отсутствует достоверная разница между показателями концентрации серотонина в плазме крови (группа 1 – $985,6 \pm 13,9$; группа 2 – $969,8 \pm 11,3$ нмоль/л) и мелатонина (группа 1 – $22,5 \pm 3,0$; группа 2 – $21,3 \pm 2,0$ нмоль/л) в плазме крови, в зависимости от используемого препарата для седации. Хотя эти показатели были статистически значимо ниже по сравнению с группой здоровых добровольцев ($p < 0,05$).

В ночное время концентрация мелатонина в плазме крови повышается в 4 раза (группа 1 – $91,7 \pm 5,1$; группа 2 – $84,5 \pm 2,5$ нмоль/л), но статистически значимо ниже, чем у здоровых добровольцев ($p < 0,05$). Концентрация серотонина в плазме крови, наоборот, снижается в ночное время почти в 3 раза по сравнению с дневными часами (группа 1 – $335,4 \pm 15,1$; группа 2 – $370,2 \pm 10,1$ нмоль/л).

2. Установлено, что доза препаратов для седативной терапии (тиопентал-натрия < 650 мкг/кг/час или > 650 мкг/кг/час; пропофол < 1600 мкг/кг/час или > 1600 мкг/кг/час), необходимая для создания целевой глубины седации должна соответствовать циркадным ритмам: днем применяются большие дозировки, чем в ночное время. Необходимо снижать стартовую дозу седации в ночное время. Стратегия седативной терапии зависит от патофизиологических принципов:

- в дневное время суток зависит от уровня эндогенного серотонина в плазме крови: чем ниже уровень серотонина, тем меньшая доза препарата необходима для достижения целевых значений глубины седации. Доза используемого седативного препарата (гипнотика) в дневное время будет зависеть от активности серотонин-эргической системы;

- в ночное время суток зависит от уровня эндогенного мелатонина в плазме крови: чем выше уровень мелатонина, тем меньшие дозы седативного препарата необходимы для достижения целевых значений глубины седации.

3. Выявлены особенности синтеза гормонов эпифиза, связанные с возрастом (старше и младше 35 лет), которые следует учитывать при проведении седативной терапии у пациентов с политравмой:

- чем выше возраст пациента, тем у него ниже концентрация серотонина в плазме крови в дневное время суток и тем меньшая доза гипнотика ему требуется. У пациентов старше 35 лет необходимые для достижения целевой глубины седации дозы гипнотиков значимо ниже ($p < 0,05$) (тиопентал-натрия – $587,0 \pm 5,1$ мкг/кг/час; пропофол – $1568,7 \pm 18,9$ мкг/кг/час), чем у пациентов младше 35 лет (тиопентал-натрия – $665,0 \pm 6,6$ мкг/кг/час; пропофол – $1644,1 \pm 28,1$ мкг/кг/час), у пациентов старше 35 лет также отмечается и статистически значимо ($p < 0,05$) более низкая концентрация серотонина в плазме крови (группа 1 – $864,6 \pm 9,5$ нмоль/л; группа 2 – $860,6 \pm 9,9$ нмоль/л), по сравнению с пациентами, младше 35 лет (группа 1 – $1003,3 \pm 10,6$ нмоль/л; группа 2 – $997,5 \pm 10,1$ нмоль/л);

- для ночного времени суток была выявлена следующая закономерность: у пациентов младше 35 лет секретируется больше мелатонина (группа 1 – $97,3 \pm 7,1$ нмоль/л; группа 2 – $92,0 \pm 4,4$ нмоль/л) и для достижения целевых значений седации им требуется статистически значимо ($p < 0,05$) меньшие дозы гипнотика (тиопентал-натрия – $549,2 \pm 5,9$ мкг/кг/час; пропофол – $1473,5 \pm 11,1$ мкг/кг/час), чем у лиц старше 35 лет, у которых в плазме крови мелатонина меньше (группа 1 – $83,7 \pm 5,1$ нмоль/л; группа 2 – $69,8 \pm 3,2$ нмоль/л). Пациентам старше 35 лет для достижения целевых значений седативной терапии в ночное время суток ($p < 0,05$) требуется большее количество гипнотика (тиопентал-натрия – $657,8 \pm 6,8$ мкг/кг/час; пропофол – $1566,8 \pm 19,0$ мкг/кг/час).

4. Выявлено, что пропофол вызывает выраженное угнетение серотонин-эргической системы, что проявляется достоверно большим ($p < 0,05$) (72 часа – $845,2 \pm 11,0$ нмоль/л; 120 часов – $804,1 \pm 10,1$ нмоль/л), чем на фоне тиопентала-натрия (72 часа – $987,6 \pm 12,7$ нмоль/л; 120 часов – $946,1 \pm 10,1$ нмоль/л), снижением концентрации серотонина плазмы крови в дневное время и мелатонина плазмы крови в ночное время. На фоне использования тиопентала-натрия, в ночное время, у пациентов с политравмой, концентрация мелатонина в плазме крови к 5-м суткам (120 часов) (группа 1 – $108,7 \pm 4,0$ нмоль/л; группа 2 – $99,8 \pm 1,6$ нмоль/л) не отличается от показателей у здоровых добровольцев.

5. При применении в качестве базового препарата седации тиопентала-натрия снижение дозы необходимо проводить, начиная с 5-х суток, а при применении пропофола – с 3-их суток седативной терапии.

6. Применение экзогенного мелатонина в дозе 6 мг у пациентов с политравмой, с исходно низкой концентрацией мелатонина в плазме крови (группа 3 – $59,9 \pm 3,1$ нмоль/л; группа 4 – $59,6 \pm 3,2$ нмоль/л) приводило к статистически значимому повышению уровня эндогенного мелатонина ($p < 0,05$) к 5-м суткам проводимой терапии (группа 3 – $67,9 \pm 3,1$ нмоль/л; группа 4 – $69,1 \pm 3,2$ нмоль/л). На фоне приема мелатонина создавались условия для снижения дозы препаратов, используемых для седации: пропофола уже с 3-х суток на 13,8% ($1421,2 \pm 13,1$ мкг/кг/час) до 20,8% ($1305,1 \pm 13,1$ мкг/кг/час) к 5-м суткам, тиопентала-натрия с 5-х суток на 13,4% (с $679,9 \pm 12,1$ мкг/кг/час до $624,2 \pm 9,2$ мкг/кг/час), что позволяло избежать функциональной недостаточности эпифиза.

7. Выявлено, что к 5-м суткам седативной терапии у пациентов отмечается сниженный уровень серотонина плазмы крови (на фоне пропофола – $804,1 \pm 10,1$

нмоль/л; на фоне тиопентала-натрия – $946,1 \pm 10,1$ нмоль/л) по сравнению с показателями здоровых добровольцев ($1051,3 \pm 15,5$ нмоль/л) ($p < 0,05$), что затрудняет пробуждение после длительной ИВЛ. Болюсное внутривенное введение 10 мг серотонина адипината позволяет создавать условия для оценки неврологических, витальных показателей и создания условий для экстубации (BIS $87,8 \pm 5,5$, открывание глаз по команде, реакция на голосовой раздражитель и интубационную трубку, общая двигательная реакция), через 60 минут у 100% пациентов, которые в качестве седативной терапии получали пропופол, и у 50%, которые получали тиопентал-натрия (повторное введение 10 мг серотонина адипината позволяло достигать положительного эффекта через 45 минут у 100% пациентов).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для достижения целевого уровня седации (4 по шкале Ramsay или 55-60 единиц по BIS-монитору) требуется уменьшение доз тиопентала-натрия в зависимости от циркадного ритма (день-ночь) и длительности проведения седативной терапии по следующим рекомендациям:

Сутки седативной терапии	Доза тиопентала натрия в мкг/кг/ч	
	Дневной режим	Ночной режим
1-2 сутки (24-48 часов)	629,6±11,8	593,6±5,1
3 сутки (72 часа)	628,2±10,8	587,6±5,0
5 сутки (120 часов)	583,7±8	547,4±5,0

2. Для достижения целевого уровня седации (4 по шкале Ramsay или 55-60 единиц по BIS-монитору) требуется уменьшение доз пропофола в зависимости от циркадного ритма (день-ночь) и длительности проведения седативной терапии по следующим рекомендациям:

Сутки седативной терапии	Доза пропофола в мкг/кг/ч	
	Дневной режим	Ночной режим
1-2 сутки (24-48 часов)	1600,9±16,3	1516,3±18,2
3 сутки (72 часа)	1527,2±10,0	1466,1±13,0
5 сутки (120 часов)	1439,3±9,3	1257,2±10,5

3. Назначение пациентам с политравмой, получающих седативную терапию тиопенталом-натрия, дополнительно мелатонина по 6 мг перорально (оро/назогастрально) в ночные часы (с 22.00 до 23.00) в течение 5 суток позволяет снизить дозировку тиопентала-натрия на 3-и сутки – с 679,9±12,1 мкг/кг/час на 4,7% (до 648,1±10,1 мкг/кг/час), на 5-е сутки – на 8,2% (до 624,2±9,2 мкг/кг/час) ($p<0,05$).

4. Назначение пациентам с политравмой, получающих седативную терапию пропофола дополнительно мелатонина по 6 мг перорально (оро/назогастрально) в ночные часы (с 22.00 до 23.00) в течение 5 суток позволяет снизить дозировку пропофола с 1648,0±18,1 мкг/кг/час на 3-и сутки – на 13,8% (до 1421,2±13,1 мкг/кг/час, на 5-е сутки – на 20,8% (до 1305,1±13,1 мкг/кг/час) ($p<0,05$).

5. Исходя из клинической необходимости (пробуждение пациента, восстановление системных показателей для экстубации и т.д.) с целью создания условий для оценки неврологического и витального статуса пациентов, нивелирования выявленной недостаточности уровня серотонина, у пациентов с политравмой на 5-е сутки проводимой терапии, прекращают введение седативного препарата в 09.00. При показателях BIS-монитора 48,0±3,1 начинают внутривенное введение серотонина адипината в дозе 10 мг в утренние часы – с 09.00 до 10.00. Болюсное внутривенное введение серотонина адипината в дозе 10 мг позволяет создать через 60 минут у 100% пациентов, которые в качестве седативной терапии получали седацию пропофолом: BIS 87,8±5,5; реакцию на голосовой раздражитель; открывание глаз по команде; реакцию на интубационную трубку; общую

двигательную реакцию. У пациентов с базисной терапией тиопеталом-натрия: BIS $67,8\pm4,1$; реакция на голосовой раздражитель у 54,6%; открывание глаз по команде у 45,5%; реакция на интубационную трубку у 54,6%; общая двигательная реакция у 34,6%), требуется повторное внутривенное болюсное введение серотонина адипината в дозе 10 мг, после которого через 45 минут показатель BIS составлял $67,8\pm4,1$, а все остальные исследуемые показатели восстанавливались у 100%. Общая длительность действия серотонина адипината у пациентов составляла от 45 до 90 минут.

СПИСОК РАБОТ, В КОТОРЫХ ОПУБЛИКОВАНЫ ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ ДИССЕРТАЦИИ

1. Циркадные ритмы и седация в ОИТ или почему пациенты у окна, голодные ночью и активные днем выживают чаще / А. Н. Колесников, **Л. И. Ахильгова**, В. Д. Слепушкин, Е. И. Гридасова, Е. А. Кучеренко, Л. Г. Кварацхелия // Травматология, ортопедия и военная медицина. – 2019. – №1. – С. 15-29 (диссертанту принадлежит основная идея исследования, выводы исследования 0,1 а.п.л.).
2. Фармакологическая коррекция функциональной недостаточности эпифиза у пациентов с политравмой как составная часть стратегии седативной терапии / В. Д. Слепушкин, А. Н. Колесников, **Л. И. Ахильгова**, Е. А. Кучеренко, Т. А. Мустафин // Университетская клиника. – 2019. – №1 (30). – С. 84-88 (диссертанту принадлежит основная идея исследования, клинический материал 0,1 а.п.л.).
3. «Спокойный, сознательный и сотрудничающий» пациент в реанимации как стратегия фармакологической регуляции циркадного ритма (обзор литературы) / А. Н. Колесников, **Л. И. Ахильгова**, В. Д. Слепушкин, Е. А. Кучеренко, Е. И. Гридасова, Л. Г. Кварацхелия // Университетская клиника. – 2019. – №1. – С.12-15 (диссертанту принадлежит основная идея исследования, поиск литературы 0,1 а.п.л.).
4. Исследование концентрации серотонина и мелатонина в плазме крови в дневное и ночное время при проведении седативной терапии у пациентов ОИТ / А. Н. Колесников, В. Д. Слепушкин, **Л. И. Ахильгова**, Т. А. Мустафин // Вестник неотложной и восстановительной хирургии. – 2019. – Том 4 (№1). – С.10-20 (диссертанту принадлежит основная идея исследования, клинический материал, выводы исследования 0,2 а.п.л.).
5. Выбор седативных препаратов и изменение режима дозирования в отделении интенсивной терапии в зависимости от функциональной активности эпифиза, времени суток и возраста пациентов / А. Н. Колесников, В. Д. Слепушкин, **Л. И. Ахильгова**, Т. А. Мустафин, Е. А. Кучеренко // Архив экспериментальной и клинической медицины. – 2019. – Том 28 (№2). – С.30-35 (диссертанту принадлежит основная идея исследования, клинический материал 0,1 а.п.л.).
6. Хронобиологические параметры при лечении пациентов, находящихся в критическом состоянии / В. Д. Слепушкин, Г. В. Цориев, А. Х. Кишев, **Л. М. Ахильгова**, И. С. Абазова, М. Ю. Осканова // Аллергология и иммунология. – 2017. – Т.18 (№4). – С.243 (диссертанту принадлежит основная идея

исследования, клинический материал, выводы 0,09 а.п.л.).

7. Седативная терапия с использованием мелатонина у больных, находящихся в критическом состоянии / Осканова М.А., **Ахильгова Л.И.**, Слепушкин В.Д. // Аллергология и иммунология. - 2012 .- Т.13 (№1). – С.68 (диссертанту принадлежит основная идея исследования, клинический материал, выводы 0,09 а.п.л.).
8. Слепушкин, В. Д. Хронобиологические аспекты интенсивной терапии у больных, находящихся на лечении в ОРИТ / В. Д. Слепушкин, **Л. И. Ахильгова** // Вестник интенсивной терапии. – 2014. – С.55-56 (диссертанту принадлежит основная идея исследования, клинический материал, выводы 0,09 а.п.л.) .
9. Мониторинг и церебральная оксиметрия в анестезиологии и интенсивной терапии / В. Д. Слепушкин, **Л. И. Ахильгова**, С. С. Собаев, О. Ю. Бирюкова .– 2-е изд., исправленное и дополненное. – Владикавказ-Москва: изд. ООО «Ковидиен Евразия», 2013. – 80 с (диссертанту принадлежит клинический материал, выводы, 2 а.п.л.).
10. Слепушкин, В. Д. BIS-мониторинг и церебральная оксиметрия в анестезиологии и интенсивной терапии / В. Д. Слепушкин, **Л. И. Ахильгова**. – Владикавказ-Москва: изд. ООО «Ковидиен Евразия», 2011. – 70 с. (диссертанту принадлежит клинический материал, выводы, 2 а.п.л.).
11. Мелатонин и серотонин как факторы, обуславливающие глубину седации у пациентов в ночное и дневное время суток / **Л. И. Ахильгова**, А. Н. Колесников, В. Д. Слепушкин, М. Ю. Осканова // «Новые технологии в неотложной хирургии и анестезиологии-реаниматологии»: матер. межрегион. научно-практич. конф. с международным участием. – 2018. – С.6-8.
12. Слепушкин, В. Д. Седативная терапия у больных в критических состояниях с учетом биологических ритмов / В. Д. Слепушкин, **Л. И. Ахильгова** // «Жизнеобеспечение при критических ситуациях»: тезисы докладов XVII Всероссийской конференции с международным участием. – 2015. – С.70.
13. Слепушкин, В. Д. Хронобиологические аспекты использования современных нутриционных смесей у критических больных / В. Д. Слепушкин, **Л. И. Ахильгова**, М. Х. Тетов // «Новое в хирургии, анестезиологии и реаниматологии»: материалы международной научно-практической конференции. – Цхинвал, 2015. – С.81-82.
14. Оптимизация интра- и послеоперационного обезболивания с позиций хронофизиологии / В. Д. Слепушкин, **Л. И. Ахильгова**, И. С. Абазова, Г. В. Цориев //Материалы первого конгресса анестезиологов-реаниматологов Юга России. – Ростов-на-Дону, 2014. – С.105-106.
15. Слепушкин, В. Д. Биоритмологические аспекты седативной терапии у критических больных / В. Д. Слепушкин, **Л. И. Ахильгова** // Вестник Российского университета дружб народов. – 2012. – №7. – С. 198.
16. Слепушкин, В. Д. Мелатонин как компонент седации у критических больных / В. Д. Слепушкин, **Л. И. Ахильгова** // Материалы межрегиональной научно-практической конференции. – Ростов-на-Дону, 2011. – С. 71-72.

Список сокращений

1. ВАК МОН ДНР – высшая аттестационная комиссия министерства образования и науки Донецкой Народной Республики
2. ИВЛ – искусственная вентиляция легких
3. ОИТ – отделение интенсивной терапии
4. ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии
5. ПОКР - послеоперационные когнитивные расстройства
6. 6-СМ6-сульфатмелатонина – фракция мелатонина в моче
7. СОПЛ/ОРДС – синдром острого повреждения легких / острый респираторный дистресс синдром
8. ТВВА – тотальная внутривенная анестезия
9. ФГБОУ СОГМА – федеральная государственная бюджетная организация высшего образования Северо-Осетинская государственная медицинская академия
10. ФНО- α – фактор некроза опухоли
11. ЦОГ-2 – циклооксигеназа 2 типа
12. ЭЭГ - электроэнцефалография
13. ARNT-like1 (BMAL1) - гетеродимерный фактор транскрипции
14. APACHE II – The Acute Physiology and Chronic Health Evaluation - шкала оценки острого физиологического и хронического нарушения общего состояния (APACHE) II для прогнозирования смертности в больницах
15. BIS – биспектральный индекс
16. CLOCK/BMAL1 - гетеродимерный фактор транскрипции
17. SCN - супрахиазматическое ядро гипоталамуса
18. Zeitgeber – таймер или секундомер
19. Ramsay шкала – шкала оценки глубины седации пациента
20. RASS - Richmond Agitation-Sedation Scale - Шкала возбуждения-седации Ричмонда
21. SOFA - Sequential Organ Failure Assessment - шкала обследования при органной недостаточности для оценки полиорганной недостаточности