

DOI: [https://doi.org/10.34287/MMT.4\(55\).2022.11](https://doi.org/10.34287/MMT.4(55).2022.11)С. М. Гриценко¹, Л. О. Давигора², С. І. Воротинцев²¹Державний заклад «Запорізька медична академія післядипломної освіти Міністерства охорони здоров'я України»
Запоріжжя, Україна²Запорізький державний медичний університет

Запоріжжя, Україна

S. N. Gritsenko¹, L. O. Davyhora², S. I. Vorotintsev²¹State Institution «Zaporizhzhia Medical Academy of post-graduate education Ministry of Health of Ukraine»
Zaporizhzhia, Ukraine²Zaporizhzhia State Medical University

Zaporizhzhia, Ukraine

МІСЦЕ АНАЛГОСЕДАЦІЇ У МЕНЕДЖМЕНТІ ГОСТРОЇ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ ПРИ ВНУТРІШНЬОМОЗКОВОМУ КРОВОВИЛИВІ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

The place of analgosedation in the management of acute arterial hypertension in patient with intracerebral hemorrhage (Reviews of literature)

Реферат

Мета дослідження. Висвітлити найбільш обґрунтовані знання, які віддзеркалюють залежність лікування та варіанти седації у хворих при лікуванні внутрішньомозкового крововиливу (ВМК).

Матеріали та методи. Проаналізовано джерела літератури, які стосуються вивчення щорічної кількості зареєстрованих випадків інсульту у світі. Переважна більшість хворих залишається стійкими інвалідами, що призводить до зменшення працездатного населення. Важливим чинником розвитку ускладнень та підвищеної смертності є висока варіабельність та стійке підвищення артеріального тиску (АТ). Традиційна тактика має ряд недоліків. Наразі немає чітких рекомендацій щодо використання певних гіпотензивних препаратів, а оптимальні цифри, до яких потрібно знижувати АТ – є дискусійними.

Результати. Встановлено, що седація відіграє важливу роль у лікуванні внутрішньомозкового крововиливу. Власне, вона допомагає контролювати біль, тривогу, збудження та синхронність пацієнта з вентилятором, а також знижує церебральні метаболічні потреби, покращує толерантність мозку до вторинних

Abstract

Purpose of the study. Highlight the most well-founded knowledge that reflects the dependence of treatment and sedation options for patients in the treatment of intracerebral hemorrhage (ICH).

Materials and methods. Literature sources related to the study of the annual number of registered stroke cases in the world were analyzed. The vast majority of patients remain permanently disabled, which leads to a decrease in the able-bodied population. An important factor in the development of complications and increased mortality is the high variability and persistent increase in blood pressure (BP). Traditional tactics have a number of disadvantages. At present, there are no clear recommendations for the use of certain antihypertensive drugs, and the optimal numbers to which BP should be lowered are debatable.

Results. It has been established that sedation plays an important role in the treatment of intracerebral hemorrhage. In fact, it helps control pain, anxiety, agitation and synchronicity of the patient with the ventilator, and also reduces cerebral metabolic demands and improves the brain's tolerance to secondary damage. However, combinations of drugs for its implementation may differ even in units of the same hospital.

пошкоджені. Однак, комбінації препаратів для її проведення можуть різнитися навіть у підрозділах однієї лікарні.

Висновки. Найчастіше зустрічається комбінована терапія пропофолу з опіоїдами чи дексметомідину з опіоїдами. Проте неоднорідність даних унеможливорює якісну інтерпретацію отриманих результатів. В свою чергу, через невизначеність однозначної тактики проведення аналгоседації, відкритим є питання оптимального дозування препаратів.

Таким чином, оптимальне лікування гострої гіпертензії у пацієнтів з ВМК залишається терапевтичною дилемою і важливою частиною наукових досліджень. Адекватна корекція варіабельності системної гемодинаміки та церебральної перфузії за допомогою аналгоседації є перспективним напрямком у лікуванні ВМК.

Ключові слова: геморагічний інсульт, інтенсивна терапія, седація, аналгезія, системна гемодинаміка.

Conclusions. Combination therapy of propofol with opioids or dexmedetomidine with opioids is most common. However, the heterogeneity of the data makes it impossible to qualitatively interpret the obtained results. In turn, due to the uncertainty of the unequivocal tactics of analgosedation, the question of the optimal dosage of drugs is open. Thus, the optimal treatment of acute hypertension in patients with VMC remains a therapeutic dilemma and an important part of scientific research. Adequate correction of the variability of systemic hemodynamics and cerebral perfusion with the help of analgosedation is a promising direction in the treatment of ICH.

Keywords: hemorrhagic stroke, intensive care, sedation, analgesia, systemic hemodynamics.

ВСТУП

Судинні захворювання головного мозку стають від 30% до 50% хвороб серцево-судинної системи. У їх структурі провідне місце належить гострим порушенням мозкового кровообігу (ГПМК), на які страждає велика кількість населення в усіх країнах світу [1].

Щорічно у світі реєструється близько 6 млн випадків інсульту, з яких 1 млн – у країнах Західної Європи. На кожні 100 млн жителів планети припадає близько 500 тис. інсультів і церебральних судинних кризів на рік [1]. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, смертність від інсультів становить 12–15% від загальної смертності населення, займаючи 3 місце після захворювань серця і злоякісних пухлин. Через рік після інсульту помирає 38–40% хворих, протягом 5 років – до 69% пацієнтів. Переважна більшість хворих залишається стійкими інвалідами і лише 18–20% повертаються до трудової діяльності [2]. До 2030 р. експерти ВООЗ очікують зростання інцидентності інсультів до 23 млн, з яких 7,8 млн випадків – з летальними наслідками. В Україні щороку 100–110 тис. мешканців вперше переносять мозковий інсульт, і цей показник перевищує аналогічний у європейських країнах. Смертність від інсультів в Україні також перевищує європейські показники [2].

Летальність при ГПМК залежить від багатьох факторів, одним з яких є вид інсульту – ішемічний або геморагічний. У європейській популяції частка ішемічних інсультів становить в середньому 85%, а геморагічних інсультів – 10–15%. Натомість, в азіатській популяції частка геморагічних інсультів збільшується і складає близько

20–30% [3]. Цікавим є той факт, що в європейському регіоні співвідношення ішемічних інсультів до геморагічних становить 7:1. В Україні цей показник складає 5:1, що, ймовірно, зумовлює наявність тяжчого перебігу та вищого у 2,3 рази показника смертності від інсульту взагалі у нашій країні, на відміну від країн Європи.

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ

Висвітлити найбільш обґрунтовані знання, які віддзеркалюють залежність лікування та варіанти седації у хворих при лікуванні внутрішньомозкового крововиливу (ВМК).

Геморагічний інсульт являє собою найбільш руйнівний тип інсульту, який вірогідно частіше призводить до смертності та тяжкої інвалідизації. Показник 30 денної летальності при цій патології складає від 30 до 55% [4].

Одним із головних пунктів лікування геморагічного інсульту є правильна корекція артеріального тиску (АТ). Раннє інтенсивне зниження артеріального тиску ймовірно знижує зростання гематоми. Проте, широка варіабельність цифр АТ в найгострішому і гострому періодах пов'язана з гіршими результатами лікування [6]. Згідно українських протоколів лікування геморагічного інсульту, для корекції АТ можуть бути використані альфа-адреноблокатори (урапідил), бета-адреноблокатори (есмолол, метопролол, лабеталол) та інгібітори АПФ (еналаприл) [5, 6]. Також, в останньому протоколі 2022 р. приділяється місце і застосуванню аналгоседації у даної когорти хворих, яка сама по собі може сприяти корекції АТ та забезпечити більш стабільну гемодинаміку пацієнтів протягом лікування.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Проаналізовано джерела літератури, які стосуються вивчення щорічної кількості зареєстрованих випадків інсульту у світі. Переважна більшість хворих залишається стійкими інвалідами, що призводить до зменшення працездатного населення. Важливим чинником розвитку ускладнень та підвищеної смертності є висока варіабельність та стійке підвищення артеріального тиску (АТ). Традиційна тактика має ряд недоліків. Наразі немає чітких рекомендацій щодо використання певних гіпотензивних препаратів, а оптимальні цифри, до яких потрібно знижувати АТ – є дискусійними.

Внутрішньомозковий крововилив (ВМК) є причиною розвитку інсульту у 10–15% пацієнтів серед усієї когорти пацієнтів з інсультом [7]. Однак, саме ВМК залишається важливим чинником розвитку ускладнень та підвищеної смертності. Незважаючи на тривале лікування у відділеннях невідкладної допомоги та інтенсивної терапії, лише половина з хворих які перенесли ВМК, виживають упродовж 30 днів, а ті, хто вижив, часто мають значну інвалідність [8].

До провідних етіологічних факторів ВМК належать: гіпертонічна хвороба; симптоматична артеріальна гіпертензія (внаслідок вазоренальних причин, захворювань ендокринної системи, серця, аорти і великих судин); артеріальні церебральні аневризми, вроджені судинні мальформації (артеріо-венозні мальформації, кавернозні ангиоми); системні судинні процеси інфекційно-алергічної природи (геморагічні діатези, васкуліти); захворювання крові (лейкози, хвороба Верльгофа); церебральна амілоїдна ангиопатія; застосування антикоагулянтів, антиагрегантів [5].

Основними причинами ВМК є артеріальні церебральні аневризми та артеріо-венозні мальформації. Догоспітальна летальність при первинному крововиливі внаслідок розриву артеріальних церебральних аневризм складає 10–15%. Без хірургічного лікування після першого крововиливу протягом трьох місяців помирає до 50% пацієнтів, а половина з тих хто вижив, мають неврологічні порушення з інвалідністю. У разі, якщо аневризма після розриву не буде виключена з кровоплину хірургічним шляхом, ризик повторного крововиливу через 6 місяців і пізніше може складати 3% на рік [5].

Формування внутрішньомозкових гематом спостерігається у близько 30% пацієнтів з розривами аневризм. Основна причина ускладнень при аневризмальних крововиливах зумовлена повторними розривами аневризм (до 25% – впродовж 2-х тижнів, до 50% – впродовж 6-ти місяців), при яких летальність досягає 70%. Іншим небезпечним ускладненням ВМК є артеріальний спазм, який спостерігається майже у половини

пацієнтів після субарахноїдального крововиливу (САК), і без адекватної терапії призводить до летального наслідку або глибокої інвалідизації у 10–15% хворих внаслідок вторинних ішемічних порушень мозкового кровообігу.

Артеріо-венозні мальформації (АВМ) більше ніж у половині випадків виявляються у вигляді інтракраніальних геморагій, клінічно проявляючись приблизно у 35% хворих епілептичним синдромом, а у 10% пацієнтів – за типом ішемічних порушень мозкового кровообігу внаслідок синдрому судинно-мозкового «обкрадання». Згідно з результатами популяційних досліджень, у 38–70% випадках першим проявом АВМ є крововилив. Ризик внутрішньомозкового крововиливу за наявності АВМ складає 2–4% на рік з рівнем летальності до 10%, а інвалідизації – до 30–40%. Ризик повторного крововиливу у таких пацієнтів протягом першого року після первинного ВМК сягає 7–33% [5].

Менеджмент системної гемодинаміки при ВМК. Наразі, дискусійним є питання оптимальної тактики лікування ВМК. Однією з практичних точок пошуку є підтримка системного артеріального тиску з метою забезпечення адекватної церебральної перфузії й попередження повторного крововиливу [10–19].

Підвищений АТ, який дуже часто зустрічається при гострому ВМК, пов'язаний з багатьма факторами, включаючи: стрес, біль, підвищення внутрішньо-черепного тиску (ВЧТ) та преморбідне гостре, або стійке підвищення АТ [10, 11]. В цілому, високий системний артеріальний тиск пов'язаний з більшим наростанням гематоми, негативними змінами у неврологічному статусі, смертю та соціальною залежністю після перенесеного ВМК [11–13]. В свою чергу, різке зниження АТ може призвести до вторинної ішемії головного мозку. Тож, особливості корекції АТ залишаються дискусійними питаннями і на сьогоднішній день.

Рандомізоване контрольоване дослідження INTERACT-2 (2013 р.), проведене більше ніж у 2800 пацієнтів з ВМК, показало, що цільовий систолічний АТ (САТ) < 140 мм рт. ст. не має переваг перед цільовим САТ < 180 мм рт. ст. протягом семи днів лікування відносно первинної кінцевої точки дослідження – смерті, або інвалідності через 90 днів. Також, дослідниками не було виявлено різниці у частоті збільшення гематоми. У групі з більш агресивним лікуванням (САТ < 140 мм рт. ст.) спостерігалось незначне покращення за другою кінцевою точкою – якістю життя. Однак, зважаючи на відсутність різниці у зростанні гематоми, ця ізольована вторинна кінцева точка має сумнівне значення. Засобом, що найбільш часто використовувався для контролю АТ, був урапідил (альфа-блокатор), що також може обмежувати узагальнення результатів [14].

Європейська організація інсульту (ESO) у 2014 році надала слідуючі рекомендації щодо коригування гіпертензії при гострому ВМК: протягом 6 годин від початку захворювання інтенсивне зниження АТ (цільовий САТ < 140 мм рт. ст. за 1 годину) безпечно і може перевершувати цільовий САТ < 180 мм рт. ст. При цьому, доказовість цих рекомендацій помірна, а сила рекомендацій – слабка. І також, експертами не обговорюється призначення специфічних гіпотензивних препаратів [15].

Американська асоціація кардіологів/Американська асоціація інсульту (AHA/ASA) у 2015 році запропонувала використовувати слідуючі рекомендації: пацієнтам з ВМК та систолічним АТ (САТ) 150–220 мм рт. ст. й без наявності протипоказань до гіпотензивної терапії: різке зниження САТ до 140 мм рт. ст. є безпечним (клас I, рівень доказовості A) та може мати ефективність у покращенні функціональних наслідків (клас IIa, рівень доказовості B). А для пацієнтів з ВМК, котрі мають САТ > 220 мм рт. ст., може бути доцільно розглянута можливість агресивного зниження АТ за допомогою безперервної внутрішньовенної інфузії гіпотензивного препарату короткої дії та частого моніторингу АТ (клас IIb; рівень доказовості C) [16].

Рандомізоване контрольоване дослідження АТАСН-2 (2016 р.), в якому порівнювалось інтенсивне зниження АТ (цільові значення САТ 110–139 мм рт. ст.) зі стандартним лікуванням (цільові значення САТ від 140 до 179 мм рт. ст.) впродовж 4,5 годин після появи симптомів інсульту з використанням внутрішньовенного введення нікардипіну показало, що більш інтенсивне зниження АТ не призвело до зниження смертності чи інвалідності в порівнянні з групою стандартного лікування [17]. Однак, статистично значимою була кількість небажаних ниркових проявів у групі пацієнтів, що рандомно були віднесені до групи інтенсивного лікування (від 4% до 9%, $p = 0,002$) [9]. Результати дослідження АТАСН-2 співпадають з результатами більш раннього рандомізованого контрольованого дослідження Андерсона та ін., в якому також не було виявлено зниження смертності чи інвалідності у пацієнтів, котрим проводилось інтенсивне зниження артеріального тиску [18]. Більш того, в жодному дослідженні не було виявлено значного зниження об'єму гематоми – передбачуваного механізму, за допомогою котрого швидке зниження АТ має свій терапевтичний ефект [9].

Мета-аналіз, який включав 4360 пацієнтів із п'яти рандомізованих контрольованих досліджень, показав, що інтенсивне гостре зниження АТ (до цільового САТ 140 мм рт. ст.) було безпечним, але, на думку авторів, не забезпечував посилення клінічних показників вигоди з точки зору функціональних результатів за модифікованою шкалою Ренкіна [19].

Цікаво, але пізніше об'єднаний аналіз даних досліджень INTERACT-2 та АТАСН-II показав, що досягнення більш низького і менш варіабельного цільового рівня АТ достовірно пов'язане з функціональною незалежністю пацієнтів, більш низькою смертністю, меншим приростом гематоми й зменшенням ранніх негативних неврологічних проявів. Доведено, що зниження САТ на кожні 10 мм рт. ст. у перші 24 години до рівня 120–130 мм рт. ст. пов'язано із 10% збільшенням шансів на краще функціональне відновлення за модифікованою шкалою Ренкіна через 90 днів після інсульту, при цьому більша варіабельність САТ впродовж 24 годин після госпіталізації асоціюється з гіршим функціональним станом пацієнтів та внутрішньо-лікарняними наслідками [20–22]. Суперечливі результати між АТАСН-II и INTERACT-2 можуть бути пояснені різницею застосованих методів, завдяки яким було досягнуто зниження АТ, наприклад, застосування різних препаратів для корекції АТ [23].

Оскільки, серед усіх досліджень, з метою контролю АТ застосовується досить широкий спектр препаратів з різними способами введення, визначити оптимальну гіпотензивну терапію для адекватної корекції АТ та контролю його варіабельності при ВМК об'єктивно неможливо.

Таким чином, оптимальне лікування гострої гіпертензії у пацієнтів з ВМК залишається терапевтичною дилемою і важливою частиною наукових досліджень. Недостатня ефективність «ізолюваного» використання наявних гіпотензивних препаратів різних груп дає підґрунтя для пошуку додаткових методик для корекції АТ. Останнім часом все більше уваги приділяється використанню аналгоседації у пацієнтів, які знаходяться у відділеннях інтенсивної терапії з «мозковими проблемами».

Седація в інтенсивній терапії ВМК відіграє особливу роль після гострого пошкодження мозку. По-перше, седація/аналгезія використовується для контролю болю, тривоги, збудження та синхронності пацієнта й вентилятора. По-друге, седація/аналгезія має додаткові «нейроспецифічні» покази у гострій фазі захворювання, а саме: зниження ВЧТ, пароксизмальна симпатична активність, епілептичний статус та температурний менеджмент, які можуть суттєво вплинути на її використання в даних умовах [24]. Неспокій пацієнта може призвести до симпатичної активації, підвищення потреби у кисні й метаболізмі мозку і, навіть, до серцево-судинних катастроф у літніх пацієнтів, що не сприяє відновленню після ВМК [25]. Сильне збудження може викликати суттєві коливання АТ, що, у свою чергу, може призвести до повторного крововиливу та збільшення гематоми [26]. У нерандомізованому контрольованому дослідженні Хоу та ін., була показана ефективність короткотривалої

(< 12 годин) седації пацієнтів, що мали ВМК та перенесли оперативне втручання з приводу видалення гематоми [27]. Залишкова гематома після операції у хворих у групі глибокої седації була меншою на другу, сьому та чотирнадцяту добу після операції ($p = 0,023$, $p = 0,003$, $p = 0,004$, відповідно), 3-місячна смертність і якість життя пацієнтів у групі глибокої седації були нижчими і кращими, ніж у пацієнтів у групі традиційної седації ($p = 0,044$, $p < 0,01$, відповідно). Отже, проведення правильної седації пацієнта може покращити його комфорт, попередити сильні коливання АТ та зменшити ризик повторного крововиливу [26].

Гернандес-Дюран та ін. проаналізували 50 відповідей із різних закладів охорони здоров'я у Німеччині, в яких пацієнти отримували седацію під час лікування субарахноїдального крововиливу (САК) в результаті розриву аневризми впро-

довж червня 2017 р.–січня 2018 р. [27]. Компонентність седації для першої фази седативної терапії та для її підтримки – виявилась різною (рис. 1, рис. 2). При цьому, неоднорідність спостерігалася як усередині, так і між лікувальними закладами. У той час як пропофол, вірогідно, використовувався у більшості пацієнтів (в 41 із 44 установ (93%)), він поєднувався у різних комбінаціях з опіатами, бензодіазепінами та кетаміном. Про седативний засіб першого ряду для підтримки седації повідомили 38 із 50 (74%) установ, але щодо препарату – спостерігалась велика мінливість як усередині, і між закладами (рис. 1).

Незважаючи на різноплановість лікувальних закладів, вірогідно, більшість з них використовували комбінацію пропофолу та опіатів для індукції седації. До того ж, лише в 1 закладі використовували інгаляційну седацію [27].

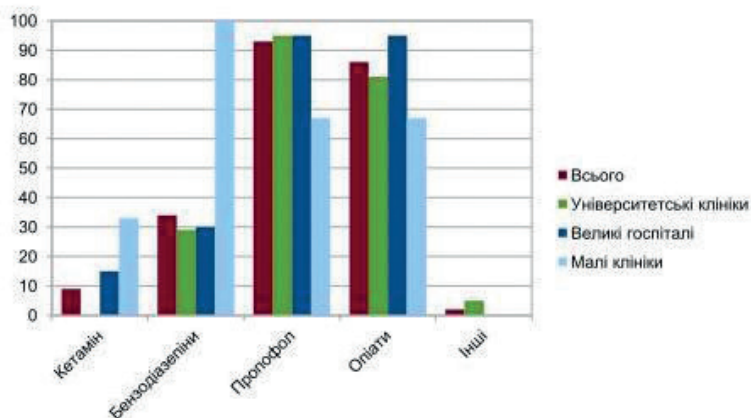


Рис. 1. Компоненти першої фази седативної терапії

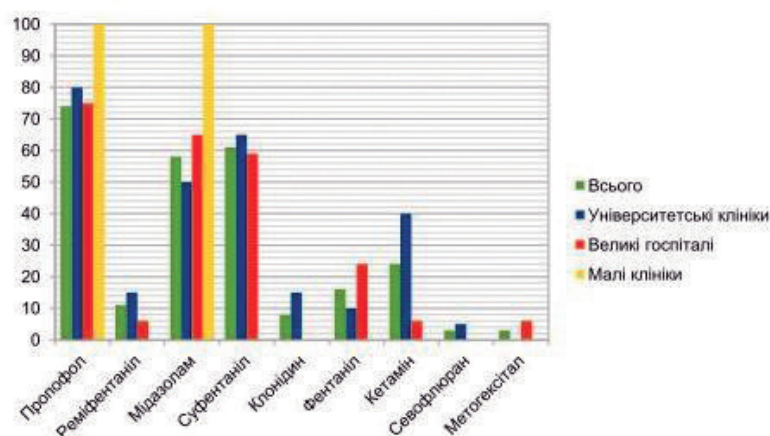


Рис. 2. Компоненти фази підтримки седативної терапії

Серед препаратів для підтримки седації в опіатних клініках теж спостерігалася велика варіабельність. Більшість лікарень, вірогідно, використовували комбінацію пропофолу, мідазоламу та суфентанілу для підтримки седації у пацієнтів

із САК. Тільки одна університетська клініка використовувала інгаляційні анестетики для підтримки седації цієї групи пацієнтів. Стосовно оптимальної дози препаратів у цьому дослідженні, дозування мали дуже широкий діапазон.

До прикладу, максимальна та мінімальні дози мідазоламу відрізнялися у 8,5 разів (від 7 мг/год до 60 мг/год) [27].

Варто зазначити, що неоднорідність даних відображає відсутність можливості якісної інтерпретації отриманих результатів.

Чи можна застосовувати стратегію відмови від седації в нейроінтенсивній терапії – невідомо. Однак потрібно співставити потенційну користь від щоденного переривання седації для покращення пробудження і моніторингу неврологічних функцій й ризик того, що припинення введення седативних препаратів (гіпнотиків) та анагетиків (опіоїдів) може поглибити внутрішньочерепну гіпертензію у пацієнтів зі зниженою комплаєнтністю головного мозку. Крім того, пацієнти з гострим порушенням мозкового кровообігу зазвичай були виключені з рандомізованих досліджень по седації й тому рівень доказової бази для вибору седативних препаратів чи певних алгоритмів проведення аналгоседації в цілому низький [28, 29].

Тож, чи існує «ідеальний» препарат для проведення аналгоседації? Дексмететомідин останнім часом набув популярності серед препаратів для седації. Дексмететомідин є високоселективним специфічним агоністом $\alpha 2$ -адренергічних рецепторів, він діє головним чином в ділянці блакитної плями головного мозку, викликає седативний, гіпнотичний та анкіолітичний ефект, активує пресинаптичні мембранні $\alpha 2$ -рецептори, гальмує вивільнення норадреналіну, припиняє передачу больових імпульсів, пригнічує симпатичну активність та стресову реакцію [30]. Дослідження на тваринах показало, що лікування дексмететомідином помітно полегшило клінічні симптоми мишей з ВМК та зменшило обсяг крововиливу та набряк мозку [31]. Чжао та ін. підтвердили, що дексмететомідин має захисну та гемодинамічну дію у пацієнтів з ВМК у періопераційному періоді [32]. У дослідженні Срівастава та ін. було виявлено, що дексмететомідин безпечний і так само ефективний для седації нейрохірургічних хворих з механічною вентиляцією порівняно з мідазоламом [33]. Дедалі більше досліджень показують, що дексмететомідин має нейропротективну дію і може зменшувати запальну реакцію і окислювальний стрес, інгібувати апоптоз, захищати гематоенцефалічний бар'єр (ГЕБ), підтримувати баланс системи згортання крові й антикоагулянтів, а також запобігати спазму судин, що, у свою чергу, зменшує вторинне ушкодження головного мозку [34–35]. У зв'язку з тим, що в багатьох дослідженнях описується нейропротективна дія дексмететомідину, у дослідженні Вей Гонг та ін. була вивчена експресія маркерів пошкодження головного мозку – білків S-100 β та NSE у плазмі крові [36–38]. Порівняно з мідазоламом, дексмететомідин показав ефективне зниження вказаних маркерів [39]. Варто додати, що у дослідженні

Вей Гонг та ін., були використані дози дексмететомідину: навантажувальна – 1 мкг/кг, підтримуюча – 0,3–0,6 мкг/кг/год [38]. Мета-аналіз, в який увійшли 879 пацієнтів з ішемічним пошкодженням головного мозку, також підтвердив нейропротекторні ефекти дексмететомідину щодо інгібування запальних реакцій, зниження вивільнення нейроендокринних гормонів та підтримки внутрішньочерепного гомеостазу [39]. Тож його використання для седації хворих з ВМК є перспективним.

Пропофол є інгібітором нейромедіатора гамма-аміномасляної кислоти (ГАМК) та знижує мозковий кровообіг, внутрішньочерепний тиск й метаболізм мозку. Зниження внутрішньочерепного тиску більш виражене у пацієнтів з його підвищеними початковими значеннями [40]. У китайському дослідженні на щурах із субарахноїдальним крововиливом, седація з пропофолом показала покращення неврологічних показників, зменшення набряку головного мозку, проникності гемато-енцефалічного бар'єру, запальної реакції та перекисного окиснення ліпідів. У зв'язку з чим, було зроблено висновок про нейропротективну дію пропофолу проти раннього пошкодження головного мозку у щурів [41]. У дослідженні Джеймса та ін., пропофол був так само ефективним для седації у нейрохірургічних хворих, як і дексмететомідин без негативних фізіологічних ефектів, котрі оцінювались мульти-модальним моніторингом [42]. У 6-ти роботах, в яких досліджувався вплив пропофолу на церебральну гемодинаміку у нейрохірургічних хворих, у більшості хворих було виявлено незначне зниження мозкового кровообігу [43–48]. У дослідженні Оддо та ін. показано, що пропофол впливає на глибину седації та інші показники залежно від дози: при дозах < 4 мг/кг/год зберігався зв'язок між мозковим кровообігом та швидкістю мозкового метаболізму кисню (CBF/CMRO₂), церебро-васкулярною реактивністю та оксигенацією мозку; у той час, як при більш високих дозах (>5 мг/кг/год) пропофол може викликати придушення сплесків електроенцефалограми, що може бути ефективним для лікування епілептичного статусу [49–51]. Також доведено, що при використанні пропофолу, відлучення від механічної вентиляції відбувається раніше, ніж при використанні мідазоламу [52]. Товариство невідкладної медичної допомоги (Society of Critical Care Medicine) рекомендують використовувати інфузію пропофолу з опіоїдами, як препарати першого ряду, оскільки це забезпечує комфорт та знижує варіабельність системного артеріального тиску [53–54]. Описаний у літературі «Синдром масивної інфузії пропофолу» може обмежувати його використання для подовженої седації хворих у ВАІТ, але це потребує подальшого вивчення.

Мідазолам є препаратом короткої дії (період напіввиведення 1 година) з групи бензодіазепінів,

більш схильний до накопичення в тканинах через високу розчинність в ліпідах, у зв'язку з чим подовжується час пробудження і це може внести плутанину в клінічну картину [55]. Тахіфілаксія може призвести до збільшення доз та труднощам контролю ВЧТ; при припиненні прийому препарату можуть виникнути симптоми відміни. Відомо, що призначення бензодіазепінів пов'язано з підвищеним ризиком делірію у відділенні інтенсивної терапії, хоча дані по пацієнтам з гострим пошкодженням головного мозку є обмеженими [56]. Мідазолам може бути кращим варіантом, ніж пропופол у пацієнтів з гемодинамічною нестабільністю (гіпотензією). Інші бензодіазепіни, такі як лоразепам, через більш довгий період напіввиведення менш придатні для безперервної седації у пацієнтів з гострим пошкодженням головного мозку [49].

Кетамін – антагоніст N-метил-D-аспартатних рецепторів, препарат короткої дії зі швидким початком дії, не впливає на системну гемодинаміку та дихальний патерн, тому його можна використовувати у неінтубованих пацієнтів. Кетамін (1–5 мг/кг/год) можна використовувати в якості доповнення до стандартних седативних засобів для посилення їх дії та обмеження надмірної необхідності в препаратах. В більш низьких дозах кетамін може використовуватись як альтернатива чи доповнення до опіоїдної аналгезії [49].

Використання кетаміну для седації було предметом дискусій через побоювання в більш ранніх дослідженнях, що його застосування пов'язано з підвищенням ВЧТ [57]. Однак, ці дані не були підтверджені більш пізніми дослідженнями у дітей та дорослих з гострим пошкодженням головного мозку. В роботах, які вивчали церебральні гемодинамічні ефекти кетаміну після пошкодження головного мозку, було показано, що ВЧТ навпаки знижувався, а церебральний перфузійний тиск (ЦПТ) залишався стабільним або підвищувався без суттєвих коливань системної гемодинаміки [58]. При використанні кетаміну під час таких «агресивних» втручань, як ендотрахеальна санація, ВЧТ залишався стабільним, або незначно підвищувався [59]. Врешті-решт, у систематичному огляді 2005 року було зроблено висновок, що кетамін не пов'язаний з підвищенням ВЧТ, як вважалось раніше [60]. У зв'язку з чим, також варто розглянути можливість використання кетаміну при гострому пошкодженні головного мозку.

Умовно, на вибір опіоїдів для аналгезії при ВМК можуть вплинути 2 клінічні ситуації. Якщо потребується глибокий стан седації/

аналгезії для контролю ВЧТ та зменшення реакції на подразники, бажано використовувати такі опіоїдні препарати, як фентаніл або суфентаніл, у поєднанні з седативними засобами [61]. Фентаніл та суфентаніл є агоністами μ -рецепторів і за своєю дією дещо підвищують ВЧТ, але зменшують церебральний перфузійний тиск і середній АТ. Крім цього, вони дозволяють контролювати ВЧТ під час санації трахеї пацієнту, що знаходиться на штучній вентиляції легень [49].

З іншого боку, якщо первинне пошкодження мозку необхідно повторно оцінити під час неврологічного тесту пробудження без погіршення ВЧТ, короткодійні агенти, як реміфентаніл, можуть стати більш вигідними, ніж комбінація седативного засобу з фентанілом чи морфіном [61]. Реміфентаніл не впливає на ВЧТ та на церебральний кровотік, і це, в свою чергу, може стати додатковим позитивним фактором у клінічній ситуації [49].

Оскільки на сьогоднішній день рекомендовано звести до мінімуму застосування опіоїдів, для адекватної аналгезії пропонують супутнє використання неопіоїдних аналгетиків, таких як парацетамол і габапентин. Крім того, важливо відрізнити біль від інших станів, таких як тривога, або збудження/делірій. В таких випадках, можливе додаткове застосування антипсихотичних агентів, таких як галоперидол чи, щоб уникнути екстрапірамідних побічних ефектів – кветіапін та рисперидон [49].

ВИСНОВКИ

У пацієнтів з ВМК варіабельність та суттєве підвищення системного артеріального тиску залишаються вагомими факторами ризику повторного крововиливу та смерті. Такі пацієнти потребують оптимальної корекції гострої гіпертензії, однак референтні значення залишаються предметом дискусії. В свою чергу, допоміжним засобом контролю гіпертензії при ВМК є проведення аналгоседації, що допомагає контролювати біль, тривогу, збудження та синхронність пацієнта з вентилятором, а також знижує церебральні метаболічні потреби, покращує толерантність мозку до вторинних пошкоджень. Цей огляд узагальнює поточні дані щодо використання аналгоседації та визначає необхідність подальших досліджень у галузі фармакологічної корекції системної гемодинаміки та її варіабельності у пацієнтів з ВМК.

Конфлікт інтересів: відсутній.

REFERENCES

1. S abadash E. Poluchitsya li v blizhajshee vremya ostanovit pagubnoe rasprostranenie insulta? (ukr). <https://health-ua.com/article/19312-poluchitsya-li-v-blizhajshee-vremya-priostanovit-pagubnoe-rasprostranenie-i. Pereglyanuto 20 listopada, 2022.>

2. Kush K.O., Kligunenko O.M. Vpliv nejrometabolichnoyi terapiyi na riven nejronspecifichnoyi enolazi ta kognitivnij status u hvorih v gostromu periodi ishemichnogo insultu. *Medicina neotlozhnyh sostoyanij*. 2018; 6 (93): 77–82.
3. Coull A. J. Population based study of early risk of stroke after transient ischaemic attack or minor stroke: implications for public education and organization of services. *BMJ*. 2004; 328: 326. Available from: doi:10.1136/bmj.37991.635266.44.
4. Nakaz MOZ Ukraini vid 14.02.2012 № 110 «Pro zatverdzhennya form pervinnoyi oblikovoyi dokumentaciyi ta instrukcij shodo yih zapovnennya, sho vikoristovuyutsya u zakladah ohoroni zdorov'ya nezalezno vid formi vlasnosti ta pidporyadkuvannya». <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0661-12#Text>. Pereglyanuto 20 listopada, 2022.
5. Unifikovaniy klinichnij protokol ekstrenoyi, pervinnoyi, vtorinnoyi (specializovanoyi) ta tretinnoyi (visokospecializovanoyi) medichnoyi dopomogi tamedichnoyi reabilitaciyi «Gemoragichnij insult» Ministerstva ohoroni zdorov'ya Ukraini vid 17.04.2014. № 275. S. 10–11, 33–37.
6. Nakaz Ministerstva ohoroni zdorov'ya Ukraini vid 05.01.2022 № 9 «Nadannya dopomogi pri spontannomu vnutrishnomozkovomu krovovilivi». 53 s.
7. Ziai WC, Carhuapoma JR. Intracerebral hemorrhage. *Continuum (Minneap, Minn)*. 2018; 24 (6): 1603–1622. PMID:30516598. Available from: doi:10.1221/CON.000000000000067.
8. Falcone GJ, Biffi A, Devan WJ, Jagiella JM, Schmidt H, Kissela B et al; International Stroke Genetics Consortium. Burden of risk alleles for hypertension increases risk of intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 2012; 43 (11): 2877–2883. Available from: PMID:22933587, PMCID 3479325. doi:10.1161/STROKEAHA.112659755.
9. Ravi Garg, José Biller. Recent advances in spontaneous intracerebral hemorrhage [version 1; referees: 2 approved]. *F1000Research* 2019, 8 (F1000 Faculty Rev): 302. Available from: doi:10.12688/f1000research.16.357.1.
10. Qureshi AI, Ezzeddine MA, Nasar A, Suri MF, Kirmani JF, Hussein HM et al. Prevalence of elevated blood pressure in 563,704 adult patients with stroke presenting to the ED in the United States. *Am. J. Emerg. Med*. 2007; 25: 32–38. PMID:17157679 PMCID: PMC: 2443694. Doi: 10.1016/j.ajem.2006.07.008.
11. Zhang Y, Reilly KH, Tong W, Xu T, Chen J, Bazzano LA et al. Blood pressure and clinical outcome among patients with acute stroke in Inner Mongolia, China. *J. Hypertens*. 2008; 26: 1446–1452. PMID:1851022 DOI: 10.1097/HJH.Ob13e328300a24a.
12. Rodriguez-Luna D, Piñeiro S, Rubiera M, Ribo M, Coscojuela P, Pagola J, et al. Impact of blood pressure changes and course on hematoma growth in acute intracerebral hemorrhage. *Eur J Neurol*. 2013; 20: 1277–1283. Available from: doi: 10.5582/bst.2018.01.061.
13. Sakamoto Y, Koga M, Yamagami H, Okuda S, Okada Y, Kimura K et al. SAMURAI Study Investigators. Systolic blood pressure after intravenous antihypertensive treatment and clinical outcomes in hyperacute intracerebral hemorrhage: The Stroke Acute Management With Urgent Risk-Factor Assessment and Improvement-Intracerebral Hemorrhage Study. *Stroke*. 2013; 44: 1846–1851. PMID:23704107; doi:10.1161/STROKEAHA.113.001212.
14. Delcourt C, Huang Y, Wang J, Heeley E, Lindley R, Stapf C et al. INTERACT2 Investigators. The second (main) phase of an open, randomised, multicentre study to investigate the effectiveness of an intensive blood pressure reduction in acute cerebral haemorrhage trial (INTERACT2). *Int. J. Stroke*. 2010; 5 (2): 110–116. PMID: 20446945. Doi:10/1111/j.1747-4949.2010.00415.x.
15. Steiner T, Salman R, Beer R, Christensen H, Cordonnier C, Csibaet L et al. European Stroke Organisation (ESO) Guidelines for the Management of Spontaneous Intracerebral Hemorrhage. *International Journal of Stroke*. 2014; 9 (7): 840–855. PMID:25156220. DOI: 10.1111/ij.12309.
16. Hemphill JR, Greenberg SM, Anderson CS, Becker K, Bendok BR, Cushman M, et al. Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2015; 46: 2032–60. PMID: 26022637. Doi: 10.1161/STR.0000000000000069.
17. Qureshi AI, Palesch YY, Barsan WG, Hanley DF, Hsu CY, Martin RL et al.: Intensive Blood-Pressure Lowering in Patients with Acute Cerebral Hemorrhage. *N. Engl. J. Med*. 2016; 375 (11): 1033–43. PMID: 27276234. PMCID: PMC5345109 DOI: 10.1056/NEJMoa1603460.
18. Anderson CS, Heeley E, Huang Y, Wang J, Stapf C, Delcourt C et al.: Rapid blood-pressure lowering in patients with acute intracerebral hemorrhage. *N. Engl. J. Med*. 2013; 368 (25): 2355–65. DOI:10.1056/NEJMoa1214609.
19. Boulouis G, Morotti A, Goldstein JN, Charidimou A. Intensive blood pressure lowering in patients with acute intracerebral haemorrhage: clinical outcomes and haemorrhage expansion. Systematic review and metaanalysis of randomised

- trials. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2017; 88: 339–45. PMID: 28214798 DOI: 10.1136/jnnp-2016-315346.
20. Moullaali TJ, Wang X, Martin RH, Shipes VB, Robinson TG, Chalmes J et al. Blood pressure control and clinical outcomes in acute intracerebral haemorrhage: a preplanned pooled analysis of individual participant data. *Lancet Neurol.* 2019; 18: 857–864. PMID: 31397290 Doi: 10.1016/S1474-4422(19)30196-6.
21. Divani AA, Liu X, Di Napoli M, Lattanzi S, Ziai W, James ML et al. Blood Pressure Variability Predicts Poor In-Hospital Outcome in Spontaneous Intracerebral Hemorrhage. *Stroke.* 2019; 50: 2023–2029. DOI: 10/1161/STROKEAHA.119.025514.
22. Chung PW, Kim JT, Sanossian N, Starkman S, Yamilton S, Gornbein J et al. Association Between Hyperacute Stage Blood Pressure Variability and Outcome in Patients With Spontaneous Intracerebral Hemorrhage. *Stroke.* 2018; 49: 348–354. PMID: 29301973 DOI:10.1161/STROKEAHA.117.01774.
23. Anderson CS, Huang Y, Wang JG, Arima H, Yeal B, Peng B et al. Intensive blood pressure reduction in acute cerebral haemorrhage trial (INTERACT): a randomised pilot trial. *Lancet Neurol.* 2008; 7: 391–399. PMID: 18396107. DOI: 10.1016/S14-74442(08) 70069-3
24. Oddo M, Steiner LA. Sedation and analgesia in the neurocritical care unit. In: Smith M, Kofke WA, Citerio G, editors. *Oxford textbook of neurocritical care.* Oxford: Oxford University Press. 2016, pp. 65–77.
25. Ziliene, V. Antihypertensive management in acute cerebral stroke. *Medicina (Kaunas).* 2005; 41: 81–88. PMID:15687755.
26. Hou D, Liu, B, Zhang, J, Wang Q, Zheng W et al. Evaluation of the efficacy and safety of short-course deep sedation therapy for the treatment of intracerebral hemorrhage after surgery: a non-randomized control study. *Med. Sci. Monit.* 2016; 22: 2670–2678. PMID: 2746863. PMID: PMC4975571 DOI:10.12659/msm.899787.
27. Hernández-Durán S, Salfelder C, Schaeper J, Moerer O, Rohde V, Mielke D et al. Mechanical Ventilation, Sedation and Neuromonitoring of Patients with Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage in Germany: Results of a Nationwide Survey. *Neurocritical Care.* 2021; 34: 236–247. PMID: 32583194 DOI: 10/1007/s12028-020-01029-8.
28. Mehta S, Burry L, Cook D, Fergusson D, Steinberg M, Granton J, et al. Daily sedation interruption in mechanically ventilated critically ill patients cared for with a sedation protocol: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2012; 308: 1985–92. PMID: 23180503 DOI: 10.1001/jama.2012.13872.
29. Strom T, Martinussen T, Toft P. A protocol of no sedation for critically ill patients receiving mechanical ventilation: a randomised trial. *Lancet.* 2010; Feb 6; 375 (9713): 475–80. PMID:20116842/S0140-6736(09)62072-9.
30. Aksay, SS, Bumb, JM, Remennik, D, Thiel M, Kranaster L, Sartorius A, et al. Dexmedetomidine for the management of postictal agitation after electroconvulsive therapy with S-ketamine anesthesia. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* 2017; 13: 1389–1394. PMID:28579785 DOI: 10.2147/NDT.S134751.
31. Song HL, Zhang SB. Therapeutic effect of dexmedetomidine on intracerebral hemorrhage via regulating NLRP3. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2019, 23 (6): 2612–2619. PMID: 30964190. DOI: 10.26355/eurrev_201903_17411.
32. Zhao J, Zhou C. The protective and hemodynamic effects of dexmedetomidine on hypertensive cerebral hemorrhage patients in the perioperative period. *Exp. Ther. Med.* 2016; 12: 2903–2908. PMID:27882094/etm.2016.3711.
33. Srivastava VK, Agrawal S, Kumar S, Mishra A, Sharma S, Kumar R. Comparison of dexmedetomidine, propofol and midazolam for short-term sedation in postoperatively mechanically ventilated neurosurgical patients. *J. Clin. Diagn. Res.* 2014; 8: GC04-7. PMID: 25386451 DOI: 10.7860/JCDR/2014/8797.4817.
34. Wang Z, Zhou W, Dong, H, Ma X, and He Z. Dexmedetomidine pretreatment inhibits cerebral ischemia/reperfusion-induced neuroinflammation via activation of AMPK. *Mol. Med. Rep.* 2018; 18 (4): 3957–3964. PMID: 30106098. DOI: 10.3892/mmr.2018.9349.
35. Liu H., Busl KM, and Doré S. Role of dexmedetomidine in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: A comprehensive scoping review. *J. Neurosurg. Anesthesiol.* 2022; 34 (2): 176–182. PMID: 33060552. DOI: 10.1097/ANA.0000000000000728.
36. Endesfelder S, Makki H, Von Haefen C, Spies C, Bucher C, Siringier M. Neuroprotective effects of dexmedetomidine against hyperoxia-induced injury in the developing rat brain. *PloS. One.* 2017; 12: e0171498. DOI: 10.1371/journal.pone.0171498.
37. Wang Y, Han R, Zuo Z. Dexmedetomidine-induced neuroprotection: is it translational? *Transl. Perioper. Pain. Med.* 2016; 1: 15–19. PMID: 28217717 PMID:PMC5310645.
38. Gong W, Zhang S, Li X, Shi L. Dexmedetomidine is superior to midazolam for sedation and cerebral protection in postoperative

hypertensive intracerebral hemorrhage patients: a retrospective study. *J Int Med Res.* 2020, Sep; 48 (9). PMID: 32967514 DOI: 10.1177/0300060520957554.

39. Jiang L, Hu M, Lu Y, Cao X, Chang Y, Dai Z. The protective effects of dexmedetomidine on ischemic brain injury: a meta-analysis. *J. Clin. Anesth.* 2017; 40: 25–32. PMID: 28625441. DOI:10.1016/j.jclinane.2017.04.003.

40. Instrukciya dlya medichnogo zastosuvannya likarskogo zasobu "Propofol". <https://likicontrol.com.ua> [33860]. Accessed March 15, 2022.

41. Shi S, Zhang H, Wang C, Yang W, Liang R, Chen Y et al. Propofol Attenuates Early Brain Injury After Subarachnoid Hemorrhage in Rats. *Journal of Molecular Neuroscience.* 2015; 57: 538–545. PMID: 26342279. DOI:10/1007/s12031-015-0634-2.

42. James ML, Olson DM, Graffagnino C. A pilot study of cerebral and haemodynamic physiological changes during sedation with dexmedetomidine or propofol in patients with acute brain injury. *Anaesth. Intensive Care.* 2012; 40 (6): 949–57. PMID: 23194203. DOI: 10.1177/0310057X1204000605.

43. Steiner LA, Johnston AJ, Chatfield DA, Czosnyka M, Coleman MR, Coles JP et al. The effects of large-dose propofol on cerebrovascular pressure autoregulation in head-injured patients. *Anesth. Analg.* 2003; 97: 572–576. PMID: 12873955. DOI: 10/1213/01.ANE.0000070234.B0.

44. Johnston AJ, Steiner LA, Chatfield DA, Coleman MR, Coles JP, Al-Rawi PG et al. Effects of propofol on cerebral oxygenation and metabolism after head injury. *Br. J. Anaesth.* 2003; 91: 781–786. PMID: 14633744. DOI: 10.1093/bja/aeg 256.

45. Pinaud M., Lelausque JN, Chetanneau A, Fauchoux N, Ménégalli D, and Souron R. Effects of propofol on cerebral hemodynamics and metabolism in patients with brain trauma. *Anesthesiology.* 1990; 73: 404–409. PMID: 2118315. DOI: 10.1097/00000542-199009000-00007.

46. Lee JH, Kelly DF, Oertel M, McArthur DL, Glenn T.C, Vespa P, et al. Carbon dioxide reactivity, pressure autoregulation, and metabolic suppression reactivity after head injury: a transcranial Doppler study. *J. Neurosurg.* 2001; 95: 222–232. PMID: 11780891. DOI:10.3171/jns.2001.95.2.0222.

47. Tanguy M, Seguin P, Laviolle B, Bleichner J-P, Morandi X, and Malledant Y. Cerebral microdialysis effects of propofol versus midazolam in severe traumatic brain injury. *J. Neurotrauma.* 2012; 29: 1105–1110. PMID: 22182405 DOI: 10.1089./neu.2011.1817.

48. James ML, Olson DM, and Graffagnino C. A pilot study of cerebral and haemodynamic

physiological changes during sedation with dexmedetomidine or propofol in patients with acute brain injury. *Anaesth. Intensive Care.* 2012; 40: 949–957. PMID: 23194203. DOI: 10.1177/0310057X1204000605.

49. Oddo M, Crippa JA, Mehta S, Menon D, Payen JF, Taccone FS et al. Citerio. Optimizing sedation in patients with acute brain injury. *Critical Care.* 2016; 20 (1): 128. PMID: 27145814. DOI: 10.1186/s13054-016-1294-5.

50. Johnston AJ, Steiner LA, Chatfield DA, Coleman MR, Coles JP, Al-Rawi PG et al. Effects of propofol on cerebral oxygenation and metabolism after head injury. *Br. J. Anaesth.* 2003; 91: 781–6. PMID: 14633744. DOI:10.1093/bja/aeg256.

51. Adembri C, Venturi L, Pellegrini-Giampietro DE. Neuroprotective effects of propofol in acute cerebral injury. *CNS Drug. Rev.* 2007; 13: 333–51. PMID: 17894649 DOI:10.1111/j.1527-3458.2007.00015.x

52. Hutchens MP, Memtsoudis S, Sadovnikoff N. Propofol for sedation in neuro-intensive care. *Neurocrit. Care.* 2006; 4: 54–62. PMID: 16498196 DOI:10.1385/NCC:4:054.

53. Nguyen T, Pope K, Capobianco P, Cao-Pham M, Hassan S, Kole MJ et al. Sedation patterns and hyperosmolar therapy in emergency departments were associated with blood pressure variability and outcomes in patients with spontaneous intracranial hemorrhage. *J Emerg Trauma Shock,* 2020; 13: 151–60. PMID: 33013096. DOI: 10.4103/JETS.JETS._76_19.

54. Barr J, Fraser GL, Puntillo K, Ely EW, Gélinas C, Dasta JF, et al. Clinical practice guidelines for the management of pain, agitation, and delirium in adult patients in the Intensive Care Unit: executive summary. *Am J. Health Syst. Pharm.* 2013; 70: 53–8. PMID: 23269131. DOI: 10.1097/CCM.0b013e.3182783b72.

55. Bauer TM, Ritz R, Habarth C, Ha HR, Hunkeler W, Sleight AJ, et al. Prolonged sedation due to accumulation of conjugated metabolites of midazolam. *Lancet.* 1995; 346: 145–7. PMID: 7603229. DOI: 10.1016/s0140-6736(95)91209-6.

56. Brummel NE, Girard TD. Preventing delirium in the intensive care unit. *Crit. Care Clin.* 2013; 29: 51–65. PMID: 23182527. DOI:10.1016/j.ccc.2012.10.007

57. White PF, Way WL, Trevor AJ. Ketamine – its pharmacology and therapeutic uses. *Anesthesiology.* 1982; 56: 119–36. PMID: 6892475. DOI: 10.1097/00000542-198202000-00007.

58. Zeiler FA, Teitelbaum J, West M, Gillman LM. The ketamine effect on intracranial pressure in nontraumatic neurological illness. *J.*

Crit. Care. 2014; 29: 1096–106. PMID:249966763
DOI:10.1016/j.jcrc.2014.05.024.

59. Bourgoin A, Albanese J, Wereszczynski N, Charbit M, Vialet R, Martin C. Safety of sedation with ketamine in severe head injury patients: comparison with sufentanil. Crit Care Med. 2003; 31: 711–7. PMID: 12626974. DOI:10.1097/01.CCN.0000044505.24727.16.

60. Himmelseher S, Durieux ME. Revising a dogma: ketamine for patients with neurological

injury? Anesth. Analg. 2005; 101: 524–34. DOI:10.1213/01.ANE.0000160585.43587.5B.

61. Karabinis A, Mandragos K, Stergiopoulos S, Komnos A, Soukup J, Speelberg B et al. Safety and efficacy of analgesia-based sedation with remifentanil versus standard hypnotic-based regimens in intensive care unit patients with brain injuries: a randomised, controlled trial [ISRCTN50308308]. Crit. Care. 2004; 8: R268–80. PMID:1531228. DOI:10.1186/cc2896.

Стаття надійшла до редакції 28.09.2022