

УДК 616-001-031.14:612.826.33]-085  
DOI: 10.26435/UC.V011(30).301

**В.Д. Слепушкин<sup>1</sup>, А.Н. Колесников<sup>2</sup>, Л.И. Ахильгова<sup>3</sup>, Е.А. Кучеренко<sup>2</sup>, Т.А. Мустафин<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>ФГБОУВО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» МЗ РФ, Владикавказ, Россия

<sup>2</sup>ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», Донецк

<sup>3</sup>ГБУ Ингушская республиканская клиническая больница имени А.О. Ахушкова, Назрань, Россия

## **ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ЭПИФИЗА У ПАЦИЕНТОВ С ПОЛИТРАВМОЙ КАК СОСТАВНАЯ ЧАСТЬ СТРАТЕГИИ СЕДАТИВНОЙ ТЕРАПИИ**

Практически каждому пациенту, который нуждается в лечении в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии, показана управляемая седативная терапия, поскольку для отделения интенсивной терапии (ОИТ) в целом характерно негативное воздействие окружающей среды на пациентов [1, 2]. Адекватная седация должна уменьшать выраженность стрессорных реакций и дискомфорта, обеспечивать защиту пациента во время инвазивных диагностических и лечебных мероприятий и, в конечном итоге – улучшать прогноз заболевания [3]. При анализе литературных источников обращает на себя внимание, что дозы применяемых гипнотиков, используемых для седации больных, находящихся в критическом состоянии, могут отличаться в разы от минимальной до максимальной, рекомендуемых авторами [4, 5]. Международные рекомендации 2013 и 2015 гг. [6, 7] предлагают использовать максимально возможные низкие, но эффективные дозировки препаратов для седации в ОИТ. С точки зрения обсуждаемой проблемы, мелатонин считается препаратом выбора для выравнивания фаз циркадного ритма с центральной регуляцией [8]. Принимаемый энтерально, мелатонин улучшает качество сна [9]. Существует также ряд доказательств эффективности мелатонина в регуляции биоритмов [10]. В последнее время был проведен ряд рандомизированных контролируемых исследований, изучавших мелатонин и рецепторы мелатонина у пациентов в критическом состоянии [11], в которых продемонстрированы успехи в улучшении качества сна и уменьшение симптомов делирия у пациентов в критическом состоянии [12-15]. Гастроэнтеральный путь введения обеспечивает более стабильный уровень сознания с меньшими неврологическими колебаниями, меньшим количеством побочных кардиореспираторных эффектов и, что немаловажно,

энтеральные препараты стоят гораздо меньше, чем внутривенные [16], с меньшей вероятностью достижения уровня «глубокой седации», не теряя в эффективности [17]. В исследовании [18] было доказано, что гастроэнтеральный протокол введения седативных препаратов может позволять достичь и поддерживать поверхностную и одновременно эффективную седацию, по сравнению с более распространенной внутривенной непрерывной инфузией. В работе [19] было показано, что назначение мелатонина 8 мг/сут, в 20:00 каждый день перорально или через назогастральный зонд в течение первых 48 часов госпитализации, приводит к тенденции по сокращению длительности пребывания в ОИТ, а также статистически значимому снижению частоты и продолжительности делирия. Другой эндогенный гормон – серотонин – является антагонистом мелатонина в отношении его снотворного эффекта [20], что, по-видимому, также может влиять на качественный состав проводимой седативной терапии у больных, находящихся в критическом состоянии. Однако систематизированных данных по данному вопросу мы не обнаружили.

### **ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Выявить изменения концентрации гормонов эпифиза (серотонин и мелатонин) в плазме крови в дневное и ночное время у пациентов с политравмой и применить фармакологическую коррекцию выявленных нарушений препаратами мелатонина и серотонина.

### **МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ**

Исследование было проведено в отделении

реанимации и интенсивной терапии клиники Северо-Осетинской государственной медицинской академии (СОГМА). Всего обследован 116 пациент 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%).

При поступлении в клинику все больные после минимального обследования, параллельно с проведением противошоковой терапии, были оперированы под общим наркозом по типу ТВВА с интубацией трахеи. По 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. Искусственная вентиляция легких у больных, получавших седативную терапию, 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  $4,27 \pm 0,66$  мкг/ч –  $3,11 \pm 0,43$  мкг/ч.

Вид исследования – продольное, проспективное, рандомизированное. 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.

В данной статье представлены результаты обследования 70 пациентов, разделенных случайным методом по виду выбора препарата для проведения седативной терапии:

1 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;

2 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.

3 группа (12 пациентов) – пациенты получали седативную терапию тиопенталом-натрия, в утренние часы (8:00-9:00), им вводили серотонина адипинат в центральную вену. Первоначально болюсно вводилась внутривенно доза серотонина адипината 10 мг, которые разводились в 100 мл 0,9 % раствора хлорида натрия [21]. Если больной в течение 3-5 мин не выходил на уровень сознания до возможности словесного контакта, вводилась повторная доза серотонина в дозе 10 мг, которые разводились в 100 мл 0,9% раствора хлорида натрия, которая, как правило, была эффективной у всех больных;

4 группа (12 пациентов) – пациенты получали седативную терапию пропофолом (применялся «Диприван» фирмы Astra Zeneca), в утренние часы (8:00-9:00), им вводили серотонина адипинат в центральную вену по схеме, аналогичной в группе 3.

«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.

Глубину седативной терапии больных, находящихся в ОРИТ, оценивали субъективным методом с использованием шкалы Ramsay [22] и объективным методом путем использования

BIS -спектрального анализа деятельности головного мозга при помощи монитора BIS VISTA (COVIDIEN, USA) с авторской методикой модификации оценки глубины седации до 55-60 Ед. [23]. В группах 3 и 4, 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.

С целью определение 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 спектрофлуориметрически при помощи наборов ELISA (Spectro-fluorometer JASCO, FP-770, Япония). При этом были определены референтные значения (группа нормы) серотонина и мелатонина для дневного и ночного времени. Полученные данные о содержании мелатонина и серотонина в пробах венозной крови у здоровых лиц соответствовали опубликованным нормам [24].

Полученные данные статистически обрабатывались с помощью 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. Для проверки статистических гипотез о различиях относительных частот и долей в двух выборках использовались критерий  $\chi^2$  Пирсона. Для оценки ста-

тистически значимого различия средних величин использовали критерии Манна-Уитни (при сравнении групп между собой) и Вилкоксона (при изменении в динамике) [25].

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При анализе полученных результатов была выявлена физиологическая закономерность, характеризующая функциональную активность эпифиза (табл. 1.) в виде альтернирующего характера изменения уровней серотонина и мелатонина в плазме крови здоровых добровольцев.

В дневные часы уровень серотонина был выше, чем в ночные ( $1051,3 \pm 15,5$  нмоль/л vs  $399,6 \pm 16,6$  нмоль/л), а уровень мелатонина имел обратные показатели: днем ниже, чем ночью ( $37,4 \pm 3,1$  нмоль/л vs  $110,4 \pm 4,4$  нмоль/л). У пациентов, перенесших критическое состояние в виде политравмы и находящихся в послеоперационном периоде в ОИТ (табл. 1.), функциональная активность эпифиза была снижена, в целом сохраняя альтернирующий характер изменений. При сравнении уровней концентрации серотонина и мелатонина с группой здоровых добровольцев было выявлено, что в первые 24-48 часов средние значения концентрации серотонина в плазме крови у пациентов с политравмой в дневное время суток снижены на 6,2% по сравнению с концентрациями, регистрируемыми у здоровых добровольцев в дневное время суток ( $p < 0,05$ ). Также в дневное время суток снижена концентрация мелатонина в крови у пациентов с политравмой на 40% по сравнению со здоровыми лицами ( $p < 0,05$ ). Концентрация мелатонина в плазме крови повышается в ночное время в 4 раза, но все же остается ниже, чем у здоровых добровольцев. Концентрация серотонина, наоборот, снижается в ночное время почти в 3 раза по сравнению с дневными часами, но все же она ниже, чем у здоровых добровольцев.

На следующем этапе исследования, в началь-

Таблица 1.  
Содержание серотонина и мелатонина в плазме крови у здоровых добровольцев и пациентов исследуемых групп в дневные и ночные часы

Гормон	Группы сравнения	Время суток	
		Дневные часы (12:00)	Ночные часы (00:00)
Серотонин, нмоль/л	Здоровые добровольцы	$1051,3 \pm 15,5$	$399,6 \pm 16,6^{\#}$
	Пациенты	$985,6 \pm 13,9^*$	$335,4 \pm 15,1^{\#}$
Мелатонин, нмоль/л	Здоровые добровольцы	$37,4 \pm 3,1$	$110,4 \pm 4,4^{\#}$
	Пациенты	$22,5 \pm 2,9^*$	$91,7 \pm 5,1^{\#}$

Примечания: 1) \* – статистически значимые различия по отношению к здоровым добровольцам; 2) # – статистически значимые различия по отношению к дневным часам.

ные 24-48 часов пребывания пациентов в ОИТ, по данным оценки полученных анализов были отобраны пациенты с низким содержанием концентрации мелатонина в плазме крови в ночное время. Учитывая, что выбор препарата для седации проводился слепым методом, то затем дополнительно разделили пациентов на 2 группы – седация тиопенталом-натрия (24 пациента) и пропофолом (22 пациента) (табл. 2.). Учитывая циркадный ритм, этим пациентам в период с 22:00 до 23:00 гастроэнтерально вводился «Мелаксен» 6 мг (2 таблетки). По данным, приведенным в таблице 2 видно, что как в группе 1, так и в группе 2 на фоне приема перорального мелатонина к 5-м суткам достоверно увеличилась концентрация мелатонина в плазме крови у пациентов с политравмой. Если взять исходные данные за 100%, то прирост произошел на 13,39 и 15,92 % соответственно, без достоверной разницы от вида препарата, применяемого для седативной терапии (тиопентал-натрия или пропофол).

Интересные с практической точки зрения данные были получены при оценке дозы вводимых препаратов для седации (табл. 2.) в динамике за 5 суток проводимой терапии на фоне коррекции уровня эндогенного мелатонина экзогенным. Так, в группе 1 на 3-и сутки проводимой терапии, под контролем глубины седации по показаниям BIS-монитора на уровне 55-60 ЕД, возникла необходимость в снижении дозы тиопентала-натрия на 4,7% (с 679,9±12,1 мкг/кг/час до 648,1±10,1 мкг/кг/час), данные показатели статистически значимо не отличались и соответствовали приросту эндогенного мелатонина на 3,6% (табл. 2.). Необходимость в достоверном снижении дозы тиопентала-натрия возникла на 5-е сутки седативной терапии, когда пона-

добилось снижение дозы на 8,2% от исходной (до 624,2±9,2 мкг/кг/час, p<0,05, по сравнению с 1-м этапом исследования), что соответствовало повышению уровня эндогенного мелатонина на 13,4% (до 68,0±3,1 нмоль/л, p<0,05, по сравнению с 1-м этапом исследования). Хотя данный показатель и оставался достоверно ниже показателей у здоровых добровольцев в ночное время (110,4±4,4 нмоль/л).

В отличие от группы 1, у пациентов группы 2 (табл. 2) необходимость в достоверном снижении дозы пропофола возникла уже на 3-е сутки проводимой терапии. Руководствуясь тем же уровнем глубины седации (показания BIS-монитора на уровне 55-60 ЕД), дозу пропофола необходимо было уменьшать на 13,76% (до 1421,2±13,1 мкг/кг/час, p<0,05, по сравнению с 1-м этапом исследования и с группой 1). Данному снижению соответствовало повышение уровня эндогенного мелатонина на 5,7% (до 63,0±3,4 нмоль/л, p<0,05, по сравнению с 1-м этапом исследования, без отличия от группы 1). На 5-е сутки пропофол необходимо было снижать на 20,8% (p<0,05, по сравнению с 1-м этапом исследования и с группой 1), что соответствовало повышению уровня эндогенного мелатонина на 15,9% (до 69,1±3,2 нмоль/л, p<0,05, по сравнению с 1-м этапом исследования, без отличия от группы 1).

Таким образом, 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 13,8% до 20,8% к 5-м суткам, тиопентала-натрия с 5-х суток на 13,4%, что по-

**Таблица 2.**

Изменение концентрации мелатонина в плазме крови в ночное время, доз препаратов для седативной терапии на фоне назначения мелатонина 6 мг на этапах исследования

Группы сравнения	Доза препаратов для седации, мкг/кг/ч			Концентрация мелатонина в плазме крови, нмоль/л		
	до назначения мелатонина 6 мг (22:00-23:00)	72 часа	120 часов	до назначения мелатонина 6 мг (22:00-23:00)	72 часа	120 часов
Группа 1, n=24	679,9±12,1	648,1±10,1	624,2±9,2	59,9±3,1	62,1±3,3	68,0±3,1*
Группа 2, n=22	1648,0±18,1	1421,2±13,1*	1305,1±13,1	59,6±3,2	63,0±3,4	69,1±3,2*
Динамика показателей в группе 1, в %	100,0	95,3	91,8*	100,0	103,6	113,4*
Динамика показателей в группе 2, в %	100,0	86,2**	79,2*#	100,0	105,7	115,9*

Примечания: 1) \* – статистически значимое различие дозы препаратов для седации и концентрацией мелатонина на начальном этапе; 2) # – статистически значимое различие показателей между группами 1 и 2.

Таблица 3.

Динамика изменения в течение часа неврологического статуса у пациентов 3, 4 групп на фоне введения серотонина адипината 10 мг (введение с 9:00 до 10:00 часов)

Группы сравнения	Реакция на голосовой раздражитель, в %				Открытие глаз по команде, в %				Реакция на интубационную трубку, в %			
	15 мин.	30 мин.	45 мин.	60 мин.	15 мин.	30 мин.	45 мин.	60 мин.	15 мин.	30 мин.	45 мин.	60 мин.
Группа 3 (n=12)	9,1	27,3	36,4	54,6	9,1	18,2	36,4	45,5	18,2	36,4	45,5	54,6
Группа 4 (n=12)	25,0*	58,3*	83,3*	100,0*	25,0*	41,7*	83,3*	100,0*	41,7*	83,3*	100,0*	100,0*

  

Группы сравнения	Общая двигательная реакция, в %				Показатели BIS-монитора, в Ед			
	15 мин.	30 мин.	45 мин.	60 мин.	15 мин.	30 мин.	45 мин.	60 мин.
Группа 3 (n=12)	9,1	18,2	27,3	36,4	50,3±3,1	59,4±3,3	64,4±3,8	67,8±4,1
Группа 4 (n=12)	25,0*	58,3*	91,7*	100,0*	56,3±3,8	65,4±4,3	84,4±5,8*	87,9±6,5*

Примечани:\* – статистически значимое различие показателей между группами 3 и 4.

звляло избежать истощения серотонинэргической системы как на фоне исходной политравмы, так и проводимой 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 (табл. 1), 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±3,1 начинали внутривенное введение серотонина адипината в дозе 10 мг в утренние часы – с 09:00 до 10:00.

Для сравнения были отобраны по 12 пациентов из каждой группы, у которых проводилась седация тиопенталом-натрия или пропофолом (табл. 3.). При оценке полученных данных был сделан вывод о том, что серотонин адипинат, который вводится в утренние часы, может обладать пробуждающим действием у седатированных пациентов, которым необходимо создание так называемого «неврологического» окна. При этом у 100% пациентов 4 группы, через 60 минут после введения серотонина адипината отмечалось восстановление неврологических и когнитивных функций, что соответствовало оценке по BIS-монитору 87,9±6,5 Ед. У пациентов 3 группы, через 60 минут положительная реакция отмечалась примерно у 50%, при этом средняя оценка по BIS-монитору составляла 67,8±4,1 Ед. Для данной группы требовалось повторное введение 10 мг серотонина адипината, которое приводило к восстановлению неврологических

и когнитивных функций, необходимых для экстубации через 45 минут у 100%.

В качестве резюме и обсуждения необходимо указать, что вряд ли целесообразно проводить длительную седативную терапию с глубокой утратой сознания, так как в последнее время появились данные о том, что каждый час продолжительной глубокой анестезии (BIS<45) увеличивает риск смерти в течение ближайшего года на 24,4% [26], а также увеличивает риск нарушения памяти, удлиняет время пребывания пациента в реанимации [27]. Полученные результаты указывают на необходимость уменьшения доз препаратов для седации в динамике проведения длительной седативной терапии. Снижение доз тиопентала натрия и пропофола в процессе проведения седативной терапии важно с той точки зрения, что при инфузии постоянных дозировок в течение нескольких суток у пациентов регистрируется самопроизвольное углубление сознания, которое может сопровождаться гипоксией мозга [23]. Нами показано, что назначение экзогенного мелатонина может способствовать уменьшению доз гипнотических препаратов (тиопентал натрия и пропофола) при проведении длительной седативной терапии, а назначение экзогенного серотонина оказывает быстрый пробуждающий эффект. Следует отметить, что у всех пациентов, которым назначали уже первую дозу серотонина, через 5-10 минут регистрируется бурная перистальтика кишечника, нередко заканчивающаяся актом дефекации. Усиление перистальтики кишечника под влиянием серотонина адипината было продемонстрировано как на изолированной кишке, так и у больных в послеоперационном периоде [21].

## ВЫВОДЫ

Таким образом, 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). Назначение боль-

ным дополнительно мелатонина по 6 мг перорально в ночные часы в течение 5 суток позволяет снизить дозировку гипнотиков для достижения конечных значений уровня седации. Болюсное внутривенное введение серотонина адипината позволяет создавать у пациентов «неврологическое» окно через 60 минут.

*В.Д. Слепушкин<sup>1</sup>, А.Н. Колесников<sup>2</sup>, Л.И. Ахильгова<sup>3</sup>, Е.А. Кучеренко<sup>2</sup>, Т.А. Мустафин<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>ФГБОУВО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» МЗ РФ, Владикавказ, Россия

<sup>2</sup>ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», Донецк

<sup>3</sup>ГБУ Ингушская республиканская клиническая больница имени А.О. Ахушкова, Назрань, Россия

### ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ЭПИФИЗА У ПАЦИЕНТОВ С ПОЛИТРАВМОЙ КАК СОСТАВНАЯ ЧАСТЬ СТРАТЕГИИ СЕДАТИВНОЙ ТЕРАПИИ

Целью исследования является выявление изменения концентрации гормонов эпифиза (серотонин и мелатонин) в плазме крови в дневное и ночное время у пациентов с политравмой с применением фармакологической коррекции выявленных нарушений препаратами мелатонина и серотонина. Вид исследования – продольное, проспективное, рандомизированное. Критерии включения больных в исследование: возраст от 20 до 50 лет; тяжесть состояния по шкале АРАСНЕ II не ниже 25 баллов. Представлены результаты обследования 70 пациентов, разделенных по виду выбора препарата для проведения седативной терапии. Была выявлена физиологическая закономерность, характеризующая функциональную активность эпифиза в виде альтернирующего харак-

тера изменения уровней серотонина и мелатонина в плазме крови здоровых добровольцев. Доказано, что 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). Назначение больным дополнительно мелатонина по 6 мг перорально в ночные часы в течение 5 суток позволяет снизить дозировку гипнотиков для достижения конечных значений уровня седации. Болюсное внутривенное введение серотонина адипината позволяет создавать у пациентов «неврологическое» окно через 60 минут.

**Ключевые слова:** мелатонин, серотонин, политравма, седация.

*V.D. Slepushkin<sup>1</sup>, A.N. Kolesnikov<sup>2</sup>, L.I. Ahil'gova<sup>3</sup>, E.A. Kucherenko<sup>2</sup>, T.A. Mustafin<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>FSFEIHE North Ossetian State Medical Academy, Vladikavkaz, Russia

<sup>2</sup>SEI HPE «M. Gorky Donetsk National Medical University», Donetsk

<sup>3</sup>SBI A.O. Akhushkov Ingush Republican Clinical Hospital, Nazran, Russia

### PHARMACOLOGICAL CORRECTION OF THE FUNCTIONAL INSUFFICIENCY OF EPIPHYSIS IN PATIENTS WITH POLYTRAUMABLE AS A COMPOSITION OF SEDATIVE THERAPY STRATEGY

The aim of the study is to identify changes in the concentration of hormones of the pineal gland (serotonin and melatonin) in the blood plasma during the day and at night in patients with polytrauma with the use of pharmacological correction of the revealed violations with the drugs melatonin and serotonin. The type of research is longitudinal, prospective and randomized. The criteria for the inclusion of patients in the study: age from 20 to 50 years; the severity of the condition on the scale of APACHE II is not lower than 25 points. The results of the examination of 70 patients, divided by the type of drug choice for sedative therapy, are presented. A physiological pattern was found characterizing the functional activity of the pineal gland in the form of an alternating

pattern of changes in serotonin and melatonin levels in the blood plasma of healthy volunteers. It is proved that the functional activity of the pineal gland in terms of the secretion of the hormones melatonin and serotonin is reduced in patients who are in critical condition due to polytrauma of various origins (excluding traumatic brain injury). Assigning patients additional melatonin 6 mg orally at night for 5 days reduces the dosage of hypnotics to achieve final values of the level of sedation. The bolus intravenous administration of serotonin adipinate allows the creation of a “neurological” window in patients after 60 minutes.

**Key words:** melatonin, serotonin, polytrauma, sedation.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Заболотских И.Б., Песняк Е.В. Седация в интенсивной терапии. Петрозаводск: ООО «ИнтелТек»; 2007. 80.
2. Ramelet A.S. Communication of sedation in the intensive care unit : is the real issue? *Crit. Care Med.* 2011; 38 (8): 1748-1749.
3. Овечкин А.М. Анальгезия и седация в интенсивной терапии. *Вестник интенсивной терапии.* 2009; 1: 21-26.
4. Lobo F., Beiras A. Propofol and remifentanyl effect-side concentrations estimated by pharmacokinetic simulation and BIS monitoring during craniotomy with intraoperative awakening for brain tumor surgery. *J. Neurosurg. Anesth.* 2007; 19: 183-189.
5. Martorano P., Falzetti G., Pelaia P. BIS and spectral entropy in neuroanesthesia. *J. Neurosurg. Anesth.* 2006; 18: 205-210.
6. Baron R., Binder A., Biniek R., Braune S., Buerkle H., Dall P., Demirakca S., Eckardt R., Eggers V., Eichler I. et al. Evidence and consensus based guideline for the management of delirium, analgesia, and sedation in intensive care medicine. *Revision 2015 (DAS-Guideline 2015) – short version.* *Ger. Med. Sci.* 2015. 13: 1-22. doi: 10.3205/000223
7. Celis-Rodriguez E., Birchenall C., de la Cal M.A., Castorena Arellano G., Hernandez A., Ceraso D., Diaz Cortes J.C., Duenas Castell C., Jimenez E.J., Meza J.C. et al. Clinical practice guidelines for evidence-based management of sedoanalgesia in critically ill adult patients. *Med Int.* 2013; 37(8): 519-574.
8. Gandhi A.V., Mosser E.A., Oikonomou G., Prober D.A. Melatonin is required for the circadian regulation of sleep. *Neuron.* 2015; 85: 1193-1199.
9. Garfinkel D., Laudon M., Nof D., Zisapel N. Improvement of sleep quality in elderly people by controlled-release melatonin. *Lancet.* 1995; 346: 541-544.
10. Herxheimer A., Petrie K.J. Melatonin for the prevention and treatment of jet lag. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2001; 1: CD001520. doi: 10.1002/14651858.cd001520
11. Mo Y., Scheer C.E., Abdallah G.T. Emerging role of melatonin and melatonin receptor agonists in sleep and delirium in intensive care unit patients. *J. Intensive Care Med.* 2016; 31: 451-455.
12. Ibrahim M.G., Bellomo R., Hart G.K. et al. A double-blind placebo-controlled randomised pilot study of nocturnal melatonin in tracheostomised patients. *Crit. Care Resusc.* 2006; 8: 187-191.
13. Bourne R.S., Mills G.H., Minelli C. Melatonin therapy to improve nocturnal sleep in critically ill patients: encouraging results from a small randomised controlled trial. *Crit. Care.* 2008; 12: R52. doi: 10.1186/cc6871.
14. Vijayakumar H.N., Ramya K., Duggappa D.R. et al. Effect of melatonin on duration of delirium in organophosphorus compound poisoning patients: a double-blind randomised placebo controlled trial. *Indian J. Anaesth.* 2016; 60: 814-820.
15. Bily B., Sabol F., Török P., Artemiou P., Bilecova-Rabajdova M., Kolarcik P. Influence of prophylactic melatonin administration on the incidence of early postoperative delirium in cardiac surgery patients. *Anesteziol. Intenzivni. Med.* 2015; 26: 319-327.
16. Umbrello M., Mistraletti G., Corbella D., Cigada M., Salini S., Morabito A., Iapichino G. Bias reduction in repeated-measures observational studies by the use of propensity score: the case of enteral sedation for critically ill patients. *J. Crit. Care.* 2012; 27(6): 662-672.
17. Cigada M., Corbella D., Mistraletti G., Forster C.R., Tommasino C., Morabito A., Iapichino G. Conscious sedation in the critically ill ventilated patient. *J. Crit. Care.* 2008; 23(3): 349-353.
18. Mistraletti G., Umbrello M., Salini S., Cadringer P., Formenti P. et al. Enteral versus intravenous approach for the sedation of critically ill patients: a randomized and controlled trial. *Critical Care.* 2019; 23: 3 doi.org/10.1186/s13054-018-2280-x
19. Nishikimi M., Numaguchi A., Takahashi K., Miyagawa Y., Matsui K. et al. Effect of Administration of Ramelteon, a

## REFERENCES

1. Zabolotskih I.B., Pesnjak E.V. Sedacija v intensivnoj terapii [Sedation in intensive care]. Petrozavodsk: ООО «ИнтелТек»; 2007. 80 (in Russian).
2. Ramelet A.S. Communication of sedation in the intensive care unit : is the real issue? *Crit. Care Med.* 2011; 38 (8): 1748-1749.
3. Ovechkin A.M. Anal'gezija i sedacija v intensivnoj terapii [Analgesia and sedation in intensive care]. *Intensive care bulletin.* 2009; 1: 21-26 (in Russian).
4. Lobo F., Beiras A. Propofol and remifentanyl effect-side concentrations estimated by pharmacokinetic simulation and BIS monitoring during craniotomy with intraoperative awakening for brain tumor surgery. *J. Neurosurg. Anesth.* 2007; 19: 183-189.
5. Martorano P., Falzetti G., Pelaia P. BIS and spectral entropy in neuroanesthesia. *J. Neurosurg. Anesth.* 2006; 18: 205-210.
6. Baron R., Binder A., Biniek R., Braune S., Buerkle H., Dall P., Demirakca S., Eckardt R., Eggers V., Eichler I. et al. Evidence and consensus based guideline for the management of delirium, analgesia, and sedation in intensive care medicine. *Revision 2015 (DAS-Guideline 2015) – short version.* *Ger. Med. Sci.* 2015. 13: 1-22. doi: 10.3205/000223
7. Celis-Rodriguez E., Birchenall C., de la Cal M.A., Castorena Arellano G., Hernandez A., Ceraso D., Diaz Cortes J.C., Duenas Castell C., Jimenez E.J., Meza J.C. et al. Clinical practice guidelines for evidence-based management of sedoanalgesia in critically ill adult patients. *Med Int.* 2013; 37(8): 519-574.
8. Gandhi A.V., Mosser E.A., Oikonomou G., Prober D.A. Melatonin is required for the circadian regulation of sleep. *Neuron.* 2015; 85: 1193-1199.
9. Garfinkel D., Laudon M., Nof D., Zisapel N. Improvement of sleep quality in elderly people by controlled-release melatonin. *Lancet.* 1995; 346: 541-544.
10. Herxheimer A., Petrie K.J. Melatonin for the prevention and treatment of jet lag. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2001; 1: CD001520. doi: 10.1002/14651858.cd001520
11. Mo Y., Scheer C.E., Abdallah G.T. Emerging role of melatonin and melatonin receptor agonists in sleep and delirium in intensive care unit patients. *J. Intensive Care Med.* 2016; 31: 451-455.
12. Ibrahim M.G., Bellomo R., Hart G.K. et al. A double-blind placebo-controlled randomised pilot study of nocturnal melatonin in tracheostomised patients. *Crit. Care Resusc.* 2006; 8: 187-191.
13. Bourne R.S., Mills G.H., Minelli C. Melatonin therapy to improve nocturnal sleep in critically ill patients: encouraging results from a small randomised controlled trial. *Crit. Care.* 2008; 12: R52. doi: 10.1186/cc6871.
14. Vijayakumar H.N., Ramya K., Duggappa D.R. et al. Effect of melatonin on duration of delirium in organophosphorus compound poisoning patients: a double-blind randomised placebo controlled trial. *Indian J. Anaesth.* 2016; 60: 814-820.
15. Bily B., Sabol F., Török P., Artemiou P., Bilecova-Rabajdova M., Kolarcik P. Influence of prophylactic melatonin administration on the incidence of early postoperative delirium in cardiac surgery patients. *Anesteziol. Intenzivni. Med.* 2015; 26: 319-327.
16. Umbrello M., Mistraletti G., Corbella D., Cigada M., Salini S., Morabito A., Iapichino G. Bias reduction in repeated-measures observational studies by the use of propensity score: the case of enteral sedation for critically ill patients. *J. Crit. Care.* 2012; 27(6): 662-672.
17. Cigada M., Corbella D., Mistraletti G., Forster C.R., Tommasino C., Morabito A., Iapichino G. Conscious sedation in the critically ill ventilated patient. *J. Crit. Care.* 2008; 23(3): 349-353.
18. Mistraletti G., Umbrello M., Salini S., Cadringer P., Formenti P. et al. Enteral versus intravenous approach for the sedation of critically ill patients: a randomized and controlled trial. *Critical Care.* 2019; 23: 3 doi.org/10.1186/s13054-018-2280-x

- Melatonin Receptor Agonist, on the Duration of Stay in the ICU: A Single-Center Randomized Placebo-Controlled Trial. *Critical Care Medicine*. 2018; 46 (7): 1099- 1105.
20. Слепушкин В.Д., Пашинский В.Г. Эпифиз и адаптация организма. Томск: Издательство Томского университета; 1982. 210.
  21. Симоненков А.П., Федоров В.Д., Ключев В.М., Ардашев В.Н. Применение серотонианадипината для восстановления нарушенной функции гладкой мускулатуры у хирургических и терапевтических больных. *Вестник интенсивной терапии*. 2005; 1: 53-57.
  22. Ramsay M.A., Savege T.M., Simpson B.R., Goodwin R. Controlled sedation with alphaxalone-alphadolone. *Br. Med.J.*1974; 2: 657-659.
  23. Слепушкин В.Д., Женило В.М., Осканова М.Ю., Женило М.В. Мониторинг церебральных функций в анестезиологии и интенсивной терапии. Владикавказ–Ростов-на-Дону–Назрань; 2014. 202.
  24. Литвинова А.В. Норма в медицинской практике (справочное пособие). М.: «МЕДпресс-информ»; 2005. 143.
  25. Ланг Т., Сесик М. Как описывать статистику в медицине. М.: Практика и медицина; 2016. 480.
  26. Грицук С.Ф., Мороз В.В., Порошенко Г.Г. Анестезия и механизмы защиты мозга. *Вестник интенсивной терапии*. 2011; 1: 59-67.
  27. Samuelson K., Landberg D., Fridlund B. Memory in relation to depth of sedation in adult mechanically ventilated intensive care patients. *Intensive Care Med*. 2006; 35 (5): 660-667.
  19. Nishikimi M., Numaguchi A., Takahashi K., Miyagawa Y., Matsui K. et al. Effect of Administration of Ramelteon, a Melatonin Receptor Agonist, on the Duration of Stay in the ICU: A Single-Center Randomized Placebo-Controlled Trial. *Critical Care Medicine*. 2018; 46 (7): 1099- 1105.
  20. Slepushkin V.D., Pashinskij V.G. Jepifiz i adaptacija organizma [Epiphysis and adaptation of the organism]. Tomsk: Tomsk University Press; 1982. 210 (in Russian).
  21. Simonenkov A.P., Fedorov V.D., Kljuzhev V.M., Ardashev V.N. Primenenie serotoninadipinata dlja vosstanovlenija narushennoj funkcii gladkoj muskulatury u hirurgicheskikh i terapevticheskikh bol'nyh [The use of serotonin adipinate to restore impaired smooth muscle function in surgical and therapeutic patients]. *Intensive care bulletin*. 2005; 1: 53-57 (in Russian).
  22. Ramsay M.A., Savege T.M., Simpson B.R., Goodwin R. Controlled sedation with alphaxalone-alphadolone. *Br. Med.J.*1974; 2: 657-659.
  23. Slepushkin V.D., Zhenilo V.M., Oskanova M.Ju., Zhenilo M.V. Monitoring cerebral'nyh funkcij v anesteziologii i intensivnoj terapii [Monitoring of cerebral functions in anesthesiology and intensive care]. Vladikavkaz–Rostov-na-Donu–Nazran'; 2014. 202 (in Russian).
  24. Litvinova A.V. Norma v medicinskoj praktike (spravochnoe posobie) [The norm in medical practice (reference book)]. М.: «МЕДпресс-информ»; 2005. 143 (in Russian).
  25. Lang T., Sesik M. Kak opisyyvat' statistiku v medicine [How to describe statistics in medicine]. М.: Practice and medicine; 2016. 480 (in Russian).
  26. Gricuk S.F., Moroz V.V., Poroshenko G.G. Anestezija i mehanizmy zashhity mozga [Anesthesia and brain protection mechanisms.]. *Intensive care bulletin*. 2011; 1: 59-67 (in Russian).
  27. Samuelson K., Landberg D., Fridlund B. Memory in relation to depth of sedation in adult mechanically ventilated intensive care patients. *Intensive Care Med*. 2006; 35 (5): 660-667.