

Церебральная оксиметрия как метод мониторинга церебральной сатурации для поддержания ее нормального уровня при проведении кардиохирургических вмешательств высокого риска

Рандомизированное контролируемое исследование по изучению целесообразности метода

Alain Deschamps, Ph.D., M.D., Richard Hall, M.D., Hilary Grocott, M.D., C. David Mazer, M.D., Peter T. Choi, M.D., Alexis F. Turgeon, M.D., M.Sc., Etienne de Medicis, M.D., Jean S. Bussières, M.D., Christopher Hudson, M.D., Summer Syed, M.D., Doug Seal, M.D., Stuart Herd, M.D., Jean Lambert, Ph.D., André Denault, M.D., Ph.D., для группы Canadian Perioperative Anesthesia Clinical Trials Group*

Аннотация

Обоснование: Церебральная десатурация, развивающаяся во время проведения кардиохирургических вмешательств, была ассоциирована с неблагоприятными периоперационными исходами.

Перед тем, как начинать проведение крупного многоцентрового рандомизированного контролируемого исследования (РКИ) по оценке влияния предотвращения десатурации на периоперационные исходы авторы выполнили проспективное многоцентровое РКИ с параллельными группами по оценке целесообразности метода с целью определить, может ли определенный алгоритм вмешательства предотвратить развитие десатурации.

Методы: В период с апреля 2012 по октябрь 2013 года в восьми центрах Канады случайным образом был отобран к исследованию 201 пациент. Основным результатом исследования (первичная конечная точка) являлся показатель успешности процедуры реверсирования церебральной десатурации (снижения уровня церебральной сатурации более чем на 10% по сравнению с исходным уровнем) в группе пациентов, получающих интервенционное лечение (группа вмешательства). Анестезиологи не были осведомлены о значениях показателей церебральной сатурации в контрольной группе пациентов. Персонал отделения интенсивной терапии не был осведомлен о значениях показателей церебральной сатурации у пациентов обеих групп. Площадь под кривой нагрузки церебральной десатурации, скорость набора пациентов и данные 30-дневного наблюдения для выявления нежелательных явлений оценивались как вторичные результаты исследования (вторичные конечные точки).

Результаты: Церебральная десатурация имела место у 71 (70%) из 102 пациентов группы вмешательства и у 56 (57%) из 99 пациентов контрольной группы ($P = 0,04$). Реверсирование оказалось успешным у 69 (97%) пациентов группы вмешательства. Среднее \pm стандартное отклонение показателя нагрузки церебральной десатурации в операционной было меньше у пациентов группы вмешательства по сравнению с пациентами контрольной группы (104 [217].min против 398 [869].min; разность средних значений составила -294; 95% ДИ, -562 до -26; $P = 0,03$). Данные показатели были также верны для показателей, измеряемых в отделении реанимации и интенсивной терапии ($P = 0,02$). Различий в показателях частоты нежелательных явлений у пациентов разных групп не наблюдалось.

Выводы: Успешность метода реверсирования десатурации, набора пациентов, рандомизации и наблюдения за кардиохирургическими пациентами во всех исследовательских центрах подтверждает целесообразность проведения крупного многоцентрового РКИ. (ANESTHESIOLOGY 2016; 124:826-36)

Спектроскопия в ближней инфракрасной области (БИС) широко использовалась в течение последних двух десятилетий как метод неинвазивного непрерывного контроля баланса между доставкой кислорода к головному мозгу и его потреблением.^{1,2} Первоначально метод использовался для мониторинга во взрослой¹ и детской³ кардиохирургии. Кроме того, проводилось изучение его применения для большого числа клинических состояний в таких областях, как неврология⁴, нейрохирургия,⁵ сосудистая хирургия,⁶ и травматология.⁷ В многочисленных исследованиях была показана клиническая полезность метода БИС для предотвращения развития катастрофических неврологических событий, которые при обычном мониторинге могли быть не выявлены.^{1,8}

Было показано, что у кардиохирургических пациентов со значительным снижением церебральной регионарной сатурации (rSO₂) относительно исходного уровня имелся повышенный риск

Что мы уже знаем по этой теме

- Церебральная десатурация при кардиохирургических вмешательствах ассоциирована с неблагоприятными периоперационными исходами.
- В связи с этим авторы провели рандомизированное исследование по изучению целесообразности метода с целью определить, может ли определенный алгоритм вмешательства предотвратить десатурацию.

О чем именно говорится в данной статье

- В восьми центрах Канады случайным образом был отобран к исследованию 201 пациент
- Церебральная десатурация (снижение уровня сатурации на 10% относительно исходного уровня) было частым и почти всегда обратимым явлением.
- Таким образом, поддержание уровня сатурации оказалось более эффективно у пациентов, рандомизированных в группу вмешательства, по сравнению с пациентами, получавшими обычное лечение.

Эта статья была размещена как основная статья в разделе «This Month in Anesthesiology», страница 1A. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции и дизайна исследования, а также в получении и интерпретации данных. A. Deschamps провел анализ и написал черновик рукописи. Все авторы приняли участие в переработке рукописи и дали окончательное одобрение представленной версии.

* Члены группы Canadian Perioperative Anesthesia Clinical Trials Group перечислены в приложении 1.

Представлено для публикации 2 июля 2015 г. Принято к публикации 4 декабря 2015 г. Отделение анестезиологии и отделение интенсивной терапии Монреальского кардиологического института, Монреальский университет/ Department of Anesthesiology (A. Deschamps, A. Denault) and Department of Intensive Care Medicine (A. Denault), Montreal Heart Institute, University of Montreal, Монреаль, Квебек, Канада; отделение анестезиологии и медицины критических состояний, Научный центр здоровья имени королевы Елизаветы II при Университете Далхаузи/ Department of Anesthesiology and Critical Care Medicine, Queen Elizabeth II Health Science Centre, Dalhousie University/, Галифакс, Канада (R.H.); Отделение анестезиологии, Университет Манитобы, Больница имени Св. Бонифация/ Department of Anesthesiology, University of Manitoba, St. Boniface Hospital/, Виннипег, Манитоба, Канада (R.H.); Отделение анестезиологии, Университет Торонто, Научно-исследовательский медико-биологический центр, Институт знаний Ли Кашина больницы Святого Михаила/ Department of Anesthesia, University of Toronto, Keenan Research Centre for Biomedical Science, Li Ka Shing Knowledge Institute of St. Michael's Hospital/, Торонто, Онтарио, Канада (C.D.M.); Отделение анестезиологии фармакологии и терапии, Университет Британской Колумбии/ Department of Anesthesiology Pharmacology and Therapeutics, University of British Columbia/, Ванкувер, Британская Колумбия, Канада (P.T.C.); Отделение анестезиологии и медицины критических состояний, отдел медицины критических состояний, здоровья населения и практического здравоохранения/ Department of Anesthesiology and Critical Care Medicine, Division of Critical Care Medicine, and Population Health and Optimal Health Practices/, Исследовательский центр CHU de Québec, CHU de Québec, Université Laval, Квебек-Сити, Квебек, Канада (A.F.T.); Отделение анестезиологии, Университет Шербрука/ Department of Anesthesiology, CHU de Sherbrooke, Université de Sherbrooke/, Шербрук, Квебек, Канада (E.d.M.); Отделение анестезиологии, Институт кардиологии и пульмонологии Квебека, Университет Лаваль/ Department of Anesthesiology, Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec, Université Laval/, Квебек, Канада (S.H.); Отделение анестезиологии, Университет Оттавы/ Department of Anesthesiology, Ottawa Heart Institute, University of Ottawa/, Оттава, Онтарио, Канада (C.H.); Отделение анестезиологии, Университет МакМастера/ Department of Anesthesiology, McMaster University/, Гамильтон, Онтарио, Канада (S.S.); Отделение анестезиологии, Больница Фухтхилла в Калгари, Университет Калгари/ Department of Anesthesiology, Calgary Foothills Hospital, University of Calgary/, Калгари, Альберта, Канада (D.S.); Отделение анестезиологии, Больница общего профиля Ванкувера, Университет Британской Колумбии/ Department of Anesthesiology, Vancouver General Hospital, University of British Columbia/, Ванкувер, Британская Колумбия, Канада (S.H.); и Департамент социальной и профилактической медицины, Монреальский университет/ Department of Social and Preventive Medicine, University of Montreal/, Монреаль, Квебек, Канада (J.L.).

Copyright © 2016, the American Society of Anesthesiologists, Inc. Wolters Kluwer Health, Inc. All Rights Reserved. Anesthesiology 2016; 124:826-36

возникновения послеоперационной когнитивной дисфункции,⁹⁻¹¹ делирия,¹² им требовался более длительный период нахождения в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) и стационаре,^{10,13} а также чаще развивалось нарушение функций жизненно важных органов.¹³ Полученные результаты способствовали внедрению метода реверсирования сниженной rSO_2 в клиническую практику при проведении кардиохирургических вмешательств с целью достижения улучшения оксигенации головного мозга и глобальной перфузии тканей для снижения частоты случаев послеоперационных осложнений.¹⁴ Однако в нескольких интервенционных исследованиях по изучению влияния предотвращения интраоперационного снижения rSO_2 на послеоперационные исходы были получены смешанные результаты.^{10,13,15} Применение реверсирования церебральной десатурации при операциях на магистральных сосудах привело к сокращению продолжительности пребывания в послеоперационной палате и сроков госпитализации.¹³ Среди кардиохирургических пациентов отмечалось снижение частоты случаев нарушения функций жизненно важных органов и сокращение длительности пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). Однако в другом исследовании ограничения интерпретации результатов были обусловлены неполным соблюдением протоколзированной техники вмешательства.¹⁰

Для стандартизации методик реверсирования сниженного уровня rSO_2 при проведении кардиохирургических вмешательств мы разработали физиологический алгоритм⁸, который затем использовали в небольшом ($n = 48$) интервенционном одноцентровом рандомизированном исследовании. Мы показали реверсирование десатурации у 93% пациентов и снижение на 80% нагрузки церебральной десатурации (CDL, определяемая как суммарная площадь под кривой, отражающей уровень десатурации с течением времени при снижении значений rSO_2 ниже 20% относительно исходного уровня) в группе вмешательства.¹⁷ Однако мощность данного исследования была недостаточной для изучения периоперационных исходов. Таким образом, для изучения влияния реверсирования снижения уровня rSO_2 на послеоперационные исходы необходимо проведение крупного многоцентрового рандомизированного контролируемого исследования (РКИ). Однако перед этим необходимо выбрать подходящие исследовательские центры, где было бы возможно успешно использовать алгоритмического подхода к предотвращению снижения уровня rSO_2 .

Целью данного исследования было изучение целесообразности проведения такого исследования. Наша основная гипотеза состояла в том, что испытания в академических центрах, участвующих в исследовании NORMOSAT (normal cerebral oxygen saturation - нормальная церебральная сатурация), будут иметь как минимум 80%-ный показатель успешности метода реверсирования сниженного уровня rSO_2 у кардиохирургических пациентов высокого риска при применении данной алгоритмической стратегии. Кроме того, мы хотели показать, что центры, где будут проводиться испытания, должны иметь возможность набирать и наблюдать такое количество пациентов, какое было бы достаточным для того, чтобы будущее крупномасштабное РКИ было целесообразным.

Материалы и методы

Дизайн исследования

Исследование NORMOSAT является проспективным многоцентровым РКИ с параллельными группами, одобренным специалистами группы по клиническим исследованиям «Canadian Perioperative Anesthesia Clinical Trials group». Исследование

проводилось в период с апреля 2012 года по октябрь 2013 года в соответствии с директивами Хельсинкской декларации и Международной конференции по гармонизации, принципами надлежащей клинической практики. Каждый центр получил одобрение Институционального комитета по исследовательской этике (см. Приложение 2), от каждого пациента было получено письменное информированное согласие. Данное испытание было зарегистрировано на сайте clinicaltrials.gov (NCT01432184) в августе 2011 года; в качестве главного исследователя выступает д-р Deschamps; дизайн исследования и поток пациентов показаны на рисунке 1.

В исследовании NORMOSAT могли принимать участие только пациенты, достигшие 18-летнего возраста, имеющие суммарный показатель риска по шкале EuroScore II¹⁹ больший или равный 10 и/или перенесшие хирургическую операцию высокого риска, определяемую как комбинированная хирургическая операция (шунтирование коронарных артерий плюс замена или восстановление клапана) или операция по замене нескольких клапанов и/или повторная операция. Из исследования были исключены пациенты, не умеющие прочитать текст на французском или английском языке, которые подвергались операции аортокоронарного шунтирования без искусственного кровообращения и экстренным хирургическим вмешательствам (то есть, операциям, выполненным менее чем через 6 часов после постановки диагноза) или перенесли плановую глубокую гипотермическую остановку кровообращения, острый эндокардит, находились в состоянии делирия или имели проявления энцефалопатии.

Пациенты были случайным образом распределены в две группы - контрольную группу и группу вмешательства. Координаторы каждого центра зарегистрировались на защищенном веб-сайте координационного центра исследования; рандомизация пациентов по группам осуществлялась в соотношении 1:1 с помощью таблицы случайных чисел, генерируемых компьютером, и с использованием метода случайных блоков, стратифицированных в исследовательских центрах. Лаборанты проводили набор пациентов за день до операции, однако для того, чтобы избежать регистрации пациентов, которым в дальнейшем не будет проводиться хирургическое вмешательство (например, отказ от операции), рандомизация проводилась в день операции, непосредственно перед индукцией анестезии. Рандомизированные пациенты каждой группы подвергались наблюдению и анализу, независимо от того, проводилось вмешательство или нет (анализ по принципу «intention-to-treat»).

Всем пациентам перед индукцией анестезии на лоб с обеих сторон прикреплялись датчики спектрографа. В каждом исследовательском центре использовалась одна из трех систем мониторинга rSO_2 , одобренных Министерством здравоохранения Канады для проведения исследования: FORE-SIGHT (CAS Medical Systems Inc., США; в 1 центре, 9% пациентов), EQUANOX Classic 7600 (Nonin Medical Inc., США, М, в 2 центрах, 28% пациентов) и INVOS 5100C-PB (Covidien, США; в 5 центрах, 62% пациентов). Регистрировались значения спектрографии, полученные при вдыхании пациентами обычного воздуха в помещении и при подаче кислорода через назальную канюлю (4 л/мин). В качестве исходных величин rSO_2 использовались значения, полученные при ингаляции кислорода. После определения исходного уровня велась непрерывная запись значений rSO_2 , которые сохранялись в памяти устройства и экспортировались в файлы Excel, а затем поступали в надежно защищенный онлайн-банк данных для анализа, проводимого координационным центром.

Пациентам контрольной группы накладывались датчики для церебральной оксиметрии, но значения БИС не отображались на экране (т. е. анестезиологи не были осведомлены о полученных значениях rSO_2). Анестезиологи ориентировались на данные стандартного мониторинга, предусмотренного для подобных случаев.

Anesthesiology, Ottawa Heart Institute, University of Ottawa, Ottawa, Ontario, Canada (C.H.); Department of Anesthesiology, McMaster University, Hamilton, Ontario, Canada (S.S.); Department of Anesthesiology, Calgary Foothills Hospital, University of Calgary, Calgary, Alberta, Canada (D.S.); Department of Anesthesiology, Vancouver General Hospital, University of British Columbia, Vancouver, British Columbia, Canada (S.H.); and Department of Social and Preventive Medicine, University of Montreal, Montreal, Quebec, Canada (J.L.).

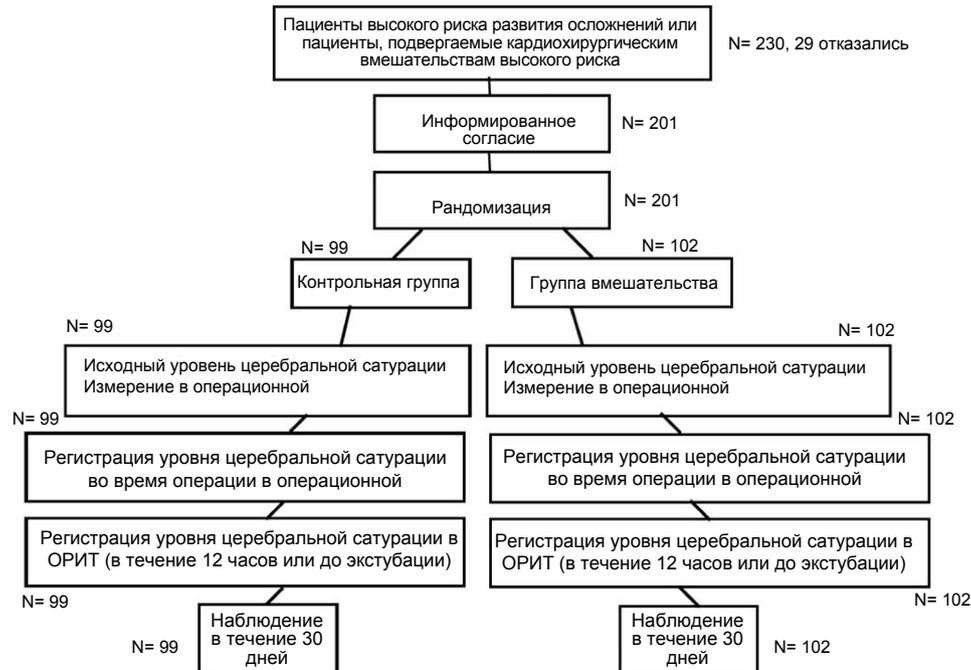


Рис. 1. Схема алгоритма проведения исследования NORMOSAT. Было набрано двести тридцать пациентов, 29 человек отказались от участия в исследовании. Была выполнена рандомизация 201 пациента, 99 человек определены в контрольную группу и 102 - в группу вмешательства. Все пациенты (201) участвовали в исследовании до его завершения. ОРИТ = отделение реанимации и интенсивной терапии

Значения БИС пациентов, отобранных в группу вмешательства, отображались на экране монитора. При преодолении определенного порога - снижения значений rSO_2 более чем на 10% относительно исходного уровня длительностью более 15 секунд, анестезиологи использовали алгоритм вмешательства (рис.2) для реверсирования десатурации.⁸ Выбор порогового значения (10%) был определен возможностью как можно быстрее вмешаться в поддержание rSO_2 на исходном уровне в течение всей операции и тем самым избежать априори клинически значимого снижения значений rSO_2 более чем на 20% относительно исходного уровня.^{13,17} Все эпизоды десатурации и связанные с ними вмешательства регистрировались с отметкой успеха или неудачи.

Анестезиологическое ведение пациентов осуществлялось в соответствии с руководящими принципами, принятыми в Канаде,²⁰ тогда как хирургические методы и перфузионные техники, включая искусственное кровообращение, а также ведение больных в послеоперационном периоде, были оставлены на усмотрение специалистов в каждом центре. После операции все пациенты с прикрепленными датчиками и интубационной трубкой были переведены в ОРИТ. В отделении интенсивной терапии контроль rSO_2 выполнялся непрерывно в течение 12 ч (или до выполнения экстубации, в зависимости от того, что наступало раньше) с помощью экранов мониторов, скрытых от персонала ОРИТ (персонал держится в неведении относительно распределения пациентов по группам).

Критерии оценки

Для выявления послеоперационных осложнений координатором исследования в каждом центре проводилась ежедневная оценка состояния пациентов и регистрация данных до момента выписки пациента или в течение 30 дней (в зависимости от того, что наступало раньше). (В таблице 1 приведены определения результирующих переменных.) С выписанными пациентами связывались по телефону на 30-й день после операции для интервьюирования по итогам проводившегося наблюдения. В качестве первичной конечной точки исследования использовался показатель успешности процедуры реверсирования церебральной десатурации (снижение церебральной сатурации более чем на 10%

относительно исходного уровня) в группе пациентов, подлежащих операции аортокоронарного шунтирования с искусственным кровообращением.

В качестве основных вторичных конечных точек исследования NORMOSAT использовались следующие показатели: скорость набора пациентов (число пациентов, набранных для исследования за одну неделю), межгрупповая разница значений нагрузки церебральной десатурации CDL (%.min), межгрупповая разница частоты заболеваний жизненно важных органов и смертности (MOMM - Major Organ Morbidity and Mortality), а также составная конечная точка, включающая такие события, как инсульт, почечная недостаточность, требующая проведения диализа, искусственная вентиляция легких, длящаяся более 48 часов, глубокая стерильная раневая инфекция, повторная операция и смерть. Другой исследуемой предопределенной конечной точкой был выбран показатель 30-дневного наблюдения за пациентами, который определяется как количественное соотношение числа всех рандомизированных пациентов, участвовавших в 30-дневном контрольном опросе и числа случаев снижения rSO_2 более чем на 20% относительно исходного уровня в течение первых 12 часов в ОРИТ (или до выполнения экстубации).

Для того, чтобы проведение исследования NORMOSAT могло считаться целесообразным, мы решили, что каждый центр должен быть в состоянии проводить процедуру реверсирования снижения rSO_2 по крайней мере 80% пациентам и набирать как минимум два пациента в месяц для того, чтобы общее количество пациентов за 12 месяцев составило 200 человек.

Статистический анализ

Результаты представлены в виде средних \pm стандартное отклонение непрерывных переменных и в виде частот (в процентах) для категориальных переменных. Сравнение между группами проводилось с использованием *t*-критерия Стьюдента для анализа непрерывных переменных и критерия хи-квадрат Пирсона - для категориальных переменных. Так как это было исследование по оценке целесообразности, не применялась коррекция (например, поправка Бонферрони) на множественное тестирование вторичных конечных точек. Размер выборки для достижения конечной точки нашего

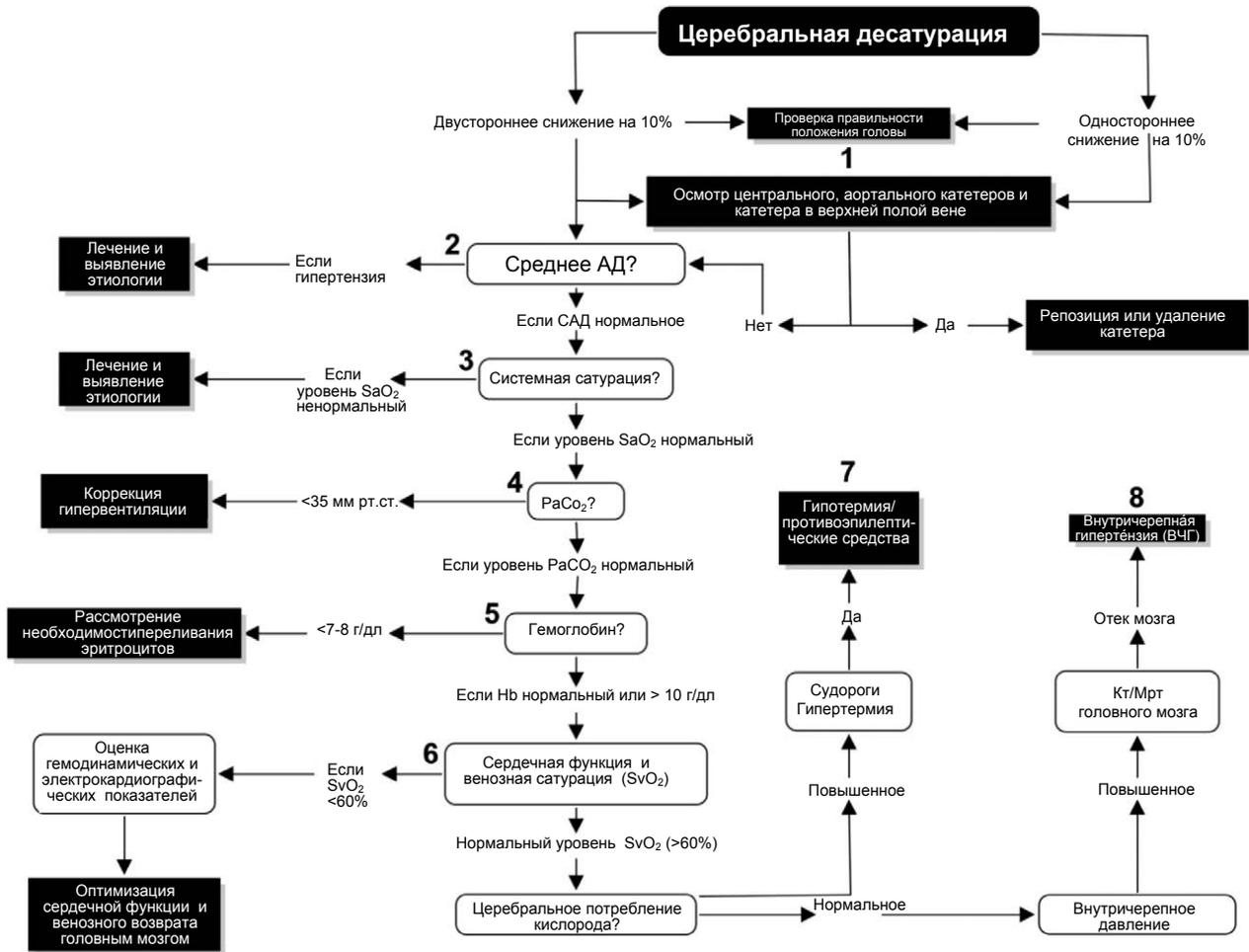


Рис. 2. Физиологический алгоритмический подход к реверсированию снижения церебральной сатурации. Шаг 1: Проверьте положение головы и положение сосудистых катетеров. Шаг 2: Откорректируйте показатели АД до значений, отличающихся от исходных величин не более чем на 20%. Шаг 3: Увеличьте концентрацию кислорода во вдыхаемом воздухе для коррекции низких значений показателей сатурации. Шаг 4: Отрегулируйте параметры вентиляции для нормализации уровня углекислого газа в артериальной крови и выдыхаемом воздухе (до 35-45 мм рт.ст.). Шаг 5: Рассмотрите необходимость переливания крови пациентам с низким уровнем гемоглобина, если шаги 1 - 4 не повышают церебральную сатурацию до значений, отличающихся от исходных не более чем на 20%. Шаг 6: Рассмотрите необходимость улучшения желудочковой функции при наличии низкого сердечного выброса. Шаг 7: Исключите наличие гипотермии, судорог и слабой анестезии. Шаг 8: Рассмотрите возможное развитие отека мозга и повышения внутричерепного давления. КТ = компьютерная томография; Hb = гемоглобин; ВЧГ = внутричерепная гипертензия; САД = среднее артериальное давление; МРТ = магнитно-резонансная томография; PaCO₂ = парциальное давление углекислого газа в артериальной крови; SaO₂ = насыщение артериальной крови кислородом (сатурация); SvO₂ = сатурация смешанной венозной крови.

исследования был установлен исходя из критерия удобства работы исследователей без выполнения априорного расчета. Статистический анализ результатов был проведен с помощью программы статистической обработки информации SPSS, версии 21.0 (SPSS Inc., США). Для всех тестов был установлен уровень значимости, равный 0,05.

Результаты

Исследование проводилось в восьми центрах, был набран 201 пациент. Набор планировалось закончить за 1 год, однако все пациенты были набраны в течение 18 месяцев из-за задержки, связанной с получением утверждения Комитета по исследовательской этике (см. Приложение 2) Однако после начала набора пациентов его скорость была на запланированном уровне во всех центрах. Количество набранных пациентов и скорость набора в каждом центре можно увидеть в таблице 2. В среднем, скорость набора пациентов в разных центрах варьировалась от 2,1 до 3,3 пациентов в месяц. Пациенты были случайным образом распределены в две группы - контрольную группу, включающую 99 человек и группу вмешательства - 102

пациента. Перед прекращением исследования оказалось, что в одном из центров в исследование был включен один пациент, что превысило требуемое число исследуемых в группе вмешательства. Один пациент, отобранный случайным образом в контрольную группу, ошибочно подвергался вмешательству как участник группы вмешательства. При анализе данных все пациенты были включены в ту группу, в которую они были изначально рандомизированы.

Демографические данные, нозология, оценка периоперационных рисков и периоперационные данные представлены в таблице 3. Данные rSO₂ представлены в таблице 4. Исходные значения rSO₂ без подачи кислорода не отличались в группе контроля и группе вмешательства. При подаче кислорода наблюдалось общее статистически значимое увеличение значения rSO₂ в обеих группах (P < 0,001).

Снижение значений церебральной сатурации более чем на 10% относительно исходного уровня имела место у 71 из 102 пациентов группы вмешательства (69,6%) и у 56 из 99 пациентов контрольной группы (56,6%, P = 0,04). В группе вмешательства общее количество вмешательств составило 535, в режиме - 5 вмешательств на пациента (диапазон, от 1 до 91, от 25 до 75

Таблица 1. Определение клинических исходов

Составной индекс MOMM	
Смерть	Смерть, наступившая в течение на 30 дней после операции
Острое нарушение мозгового кровообращ.	Очаговый неврологический дефицит продолжительностью > 24 ч и подтвержденный на КТ и МРТ головного мозга
Повторная операция	Возвращение в операционную, все причины
Дыхател. недостаточ.	Интубация трахеи продолжит. более 48 часов или повтор. интубация трахеи из-за легочной патологии
Диализ	Любой случай проведения ≥ 1 диализа
Раневая инфекция	Глубокая инфекция, требующая специфического антибиотического покрытия
Повтор.направл. в стац.	Любая причина направления - в течение 30 дней
Другие исходы	
Аритмия	Впервые выявленная послеоперационная аритмия (возникшая по любой причине), требующая лечения с лекарственными препаратами или проведения кардиоверсии
Препараты крови	Использование любого препарата крови в течение 30 дней после операции
Делирий	Делирий, диагностированный психиатром по критериям DSM-IV
Желудочно-кишечные осложнения	Ишемия, обнаруженная при ангиографии
Клинические судороги	Кровотечения, наличие которых подтверждено рентгенологически и при ревизии брюшной полости Клинические проявления судорог либо наличие электроэнцефалографических признаков судорог при отсутствии органической патологии на КТ и МРТ головного мозга
Инфаркт миокарда	Наличие (1) повышения уровня тропонина I более чем в 20 раз относительно нормальных значений, (2) новых патологических Q-волн на двух смежных отведениях электрокардиограммы, или (3) подтвержденная окклюзия шунта в течение 30 дней после операции
Почечная недостаточ.	Заболевание диагностировано в соответствии с критериями RIFLE

DSM-IV = *Диагностическое и статистическое руководство по психическим расстройствам, четвертое издание*; MOMM (Major Organ Morbidity and Mortality) = индекс частоты заболеваний жизненно важных органов и смертности; RIFLE = риск (Risk), повреждение (Injury), недостаточность (Failure), потеря (Loss), терминальная стадия хронической почечной недостаточности (End stage renal disease).

перцентиле, от 2 до 8). Общее число пациентов со снижением значений rSO_2 более чем на 10% составило 127 человек, а общее число случаев десатурации - 979. Из них у 23 пациентов десатурация развивалась более одного раза, у 12 пациентов наблюдалось более 3 эпизодов десатурации, и у 3 пациентов было более 10 эпизодов десатурации во время хирургического вмешательства. Десатурация была успешно реверсирована у 69 (97%) пациентов группы вмешательства. Показатель успешности процедуры реверсирования при снижении значений сатурации более чем на 10% составлял 63,5% (219 из 345 эпизодов десатурации).

Как оказалось, вмешательство при достижении порогового уровня снижения (не более 10%) предотвращало прогрессирование снижения сатурации более чем на 20% относительно исходного уровня (клинически значимая десатурация).¹⁷ Только у 34 из 71 (48%) пациентов группы вмешательства наблюдалось снижение сатурации более чем на 20% относительно исходного уровня, в то время как в контрольной группе - у 46 из 56 (82%) пациентов ($P < 0,0001$). Кроме того, общее число случаев снижения сатурации более чем на 20% относительно исходного уровня было значительно меньше в группе вмешательства (134) по сравнению с контрольной группой (300, $P = 0,012$). Среднее \pm стандартное отклонение показателя нагрузки церебральной десатурации (CDL) в операционной (OR) составил 104 (217)%. \cdot min в группе вмешательства, и 398 (869)%. \cdot min - в контрольной группе ($P = 0,03$; таблица 4).

Таблица 2. Число пациентов, набранных в исследовательских центрах, число месяцев проведения исследования в каждом центре и скорость набора пациентов

Центр	Число набранных пациентов (всего 201 пациент)	Число месяцев проведения исследования	Скорость набора пациентов Пациент/месяц
1	40	12	3,3
2	24	9	2,7
3	30	11	2,7
4	19	9	2,1
5	21	9	2,3
6	21	9	2,3
7	26	9	2,9
8	20	9	2,2

Среднее число случаев снижения значений rSO_2 более чем на 20% относительно исходного уровня во всех исследовательских центрах составило $2,0 \pm 1,0$ (диапазон, от 0,6 до 3,7) эпизодов десатурации/количество набранных пациентов; и в среднем у $37 \pm 16\%$ (диапазон, от 13 до 63%) набранных пациентов наблюдались эпизоды снижения церебральной сатурации до значений, которые были на 20% ниже исходных значений. Число случаев снижения уровня rSO_2 более чем на 20% при применении метода БИС составило 1,5, 1,7 и 2,3 эпизодов десатурации/количество набранных пациентов при использовании приборов FORE-SIGHT, EQUANOX Classic 7600 и INVOS 5100C-PB соответственно.

Данные, касающиеся случаев снижения rSO_2 в ОРИТ, показаны в таблице 5. Всего 1120 эпизодов rSO_2 снижения значений rSO_2 более чем на 20% относительно исходного уровня наблюдалось у 66 пациентов в ОРИТ. Тридцать четыре человека из этого числа относились к контрольной группе, что составило 70% от общего числа случаев десатурации в ОРИТ. Оставшиеся 32 пациента в группе вмешательства составили 30% от общего числа эпизодов десатурации в ОРИТ ($P = 0,08$). У 66 пациентов, перенесших эпизоды снижения церебральной сатурации до значений, на 20% ниже исходного уровня в ОРИТ, также наблюдалось снижения церебральной сатурации до значений, на 10% ниже исходного уровня в операционной. Из числа пациентов, перенесших эпизоды снижения церебральной сатурации до значений, на 20% ниже исходного уровня, в операционной, 39 (49%) человек имели эпизоды снижения rSO_2 на 20% ниже исходного уровня в ОРИТ (23 - контрольная группа и 16 - группа вмешательства, $P = 0,79$). Показатель нагрузки церебральной десатурации (CDL) (%. \cdot min) в ОРИТ был на 58% ниже в группе вмешательства - 454 (870)%. \cdot min по сравнению с контрольной группой - 1,070 (1,961)%. \cdot min ($P = 0,02$; таблица 5).

30-дневное наблюдение показало успешные результаты у всех пациентов (201). Длительность нахождения на ИВЛ, продолжительность пребывания в ОРИТ и в стационаре, значения индекса частоты заболеваний жизненно важных органов и смертности (MOMM), а также другие нежелательные явления показаны в таблице 6. Достоверных различий между группами не наблюдалось. Влияние вмешательств по реверсированию снижения rSO_2 на компоненты составного индекса частоты заболеваний жизненно важных органов и смертности (MOMM) отражено в таблице 7.

Таблица 3. Демографические данные, нозология, оценка периоперационных рисков и периоперационные данные

Демографические данные	Все пациенты (N = 201)	Контрольная группа (N = 99)	Группа вмешательства (N = 102)	Значение P (контр. группа vs. группы вмешательства.)
Возраст (год), среднее ± SD	71 ± 11,2	72 ± 9,4	69 ± 12,6	0,12
Мужчины	145 (72,1%)	71 (71,7%)	74 (72,6%)	0,90
Обструктивная болезнь легких	20 (9,9%)	9 (9,1%)	11 (10,8%)	0,69
Гипертензия	160 (79,6%)	84 (84,9%)	76 (74,5%)	0,07
Курильщики	23 (11,4%)	10 (10,1%)	13 (12,8%)	0,56
Диабет	59 (29,4%)	29 (29,3%)	30 (29,4%)	0,99
Застойная сердеч. недост.	54 (26,9%)	23 (23,2%)	31 (30,4%)	0,25
Инфаркт миокарда, ранее перенесен.	9 (4,5%)	5 (5,1%)	4 (3,9%)	0,70
Хроническая почечная недостаточ.	28 (13,9%)	14 (14,1%)	14 (13,7%)	0,93
Показатель EuroScore II, среднее ± SD	5,28 ± 4,9	5,18 ± 4,7	5,37 ± 5,1	0,78
Показатель EuroScore II ≥ 10*	27 (13,4%)	13 (13,1%)	14 (13,7%)	Н/3
Повторная операция *	38 (18,1%)	19 (19,2%)	18 (18,6%)	Н/3
Комбинир. операц. (шунтиров. коронар. артерий плюс хир. клапанов)*	141 (70,1%)	73 (73,7%)	68 (66,7%)	Н/3
Операции на неск. клапанах*	57 (28,2%)	30 (30,3%)	27 (26,5%)	Н/3
Продолж. нахожд. на искус. кровооб. (Мин), среднее ± SD (диапазон)	135,9 ± 54,2 (38-375)	132,0 ± 50,2 (38-375)	139,6 ± 57,8 (48-334)	0,31
Продол. периода налож. попер. аортального зажима (мин), ср. ± SD (диапазон)	105,8 ± 42,4 (14-277)	100,8 ± 34,6 (14-225)	110,6 ± 48,5 (32-277)	0,10

*В этих категориях наблюдается частичное перекрытие результатов.

н/з = незначимо.

Таблица 4. Данные, относящиеся к церебральной десатурации в операционной

Данные по церебральной сатурации	Все пациенты (N = 201)	Контрольная группа (N = 99)	Группа вмешательства (N = 102)	Значение P (контр. гр. vs. группы вмешательства)
Исходные значения сатурации при вдыхании воздуха в помещении, среднее ± SD (диапазон)	62.5 ± 8.0 (28-81)	62.8 ± 7.0 (43-80)	62.2 ± 8.9 (28-81)	0.60
Исходные значения сатурации при подаче кислорода, среднее ± SD (диапазон)	66.1 ± 8.1* (42-84)	66.5 ± 7.0* (48-81)	65.7 ± 8.9* (42-84)	0.47
Число пациентов с пониженным исходным уровнем сатурации при подаче кислорода	183	92	91	0.85
Количество эпизодов снижения церебральной сатурации до значений на 10% ниже исходного уровня (среднее на пациента, диапазон)	979 (4.77; 0-85)	634 (6.3; 0-66)	345 (3.3; 0-85)	0.06
Количество эпизодов снижения церебральной сатурации до значений на 10% ниже исходного уровня (среднее на пациента, диапазон)	127 (63.2%)	56 (56.6%)	71 (69.6%)	0.04
Кол-во эпизодов снижения цереб. сатурации до значений на 10% ниже исходного уровня (среднее на пациента, диапазон)	434 (2.2; 0-47)	300 (3.2; 0-47)	134 (1.3; 0-15)	0.02
Количество эпизодов снижения церебральной сатурации до значений на 10% ниже исходного уровня (среднее на пациента, диапазон)	80 (39.8%)	46 (46.5%)	34 (33.3%)	0.06
CDL (% .min), среднее ± SD (95% ДИ среднего)		398 ± 870 (140-656)	104 ± 217 (28-179)	0.03

Исходный уровень сатурации значительно повысился при подаче кислорода.

*P < 0,001 по сравнению со значениями сатурации при вдыхании воздуха в помещении, парный t тест (t-критерий Стьюдента).

CDL = суммарная площадь под кривой, отражающей уровень десатурации с течением времени при снижении значений rSO2 ниже 20% относительно исходного уровня

Обсуждение

Основная цель данного исследования NORMOSAT состояла в том, чтобы определить, можно ли предотвратить развитие десатурации у кардиохирургических больных, используя алгоритм вмешательства с использованием БИС в условиях проспективного многоцентрового рандомизированного исследования. Полученные нами результаты подтверждают целесообразность выполнения реверсии сниженного более чем на 10% уровня rSO2 пациентам во всех центрах, включенных в исследование. Несмотря на то, что у 63% пациентов, участвующих в данном исследовании, наблюдалось снижение rSO2 более чем на 10% относительно исходного уровня, только у 40% пациентов имелось снижение rSO2 более чем на 20% относительно исходного уровня; главным образом, это

объяснялось тем, что у меньшего числа пациентов группы вмешательства наблюдалось прогрессирующее десатурации. Только у 48% пациентов группы вмешательства имело место прогрессирующее снижение сатурации до значений ниже 20% относительно исходного уровня, в то время как в контрольной группе этот показатель составил 82%. Эти данные подтверждают целесообразность проведения ранних вмешательств для предотвращения прогрессирующей десатурации в данной популяции пациентов.

Кроме того, данное исследование подтверждает, что вмешательство для реверсирования снижения rSO2 приводит к уменьшению степени тяжести десатурации, что определяется по нагрузке церебральной десатурации (CDL). Поскольку длительное снижение rSO2 во время кардиохирургических операций было ассоциировано со значительно более высоким

Таблица 5. Данные, относящиеся к церебральной десатурации в ОРИТ

	Все пациенты	Контроль. группа	Группа вмешательства	Значение <i>P</i> (контр. группа vs. группы вмешательства)
Кол-о эпизодов снижения церебрал. сатурации более чем на 20% от исходного уровня (среднее на пациента, диапазон)	1,120 (5,6; 0-240)	789 (7,97; 0-240)	331 (3,2; 0-66)	0,14
Число пациентов, имевших эпизоды снижения церебральной сатурации более чем на 20% относительно исходного уровня	66 (32,8%)	34 (34,3%)	32 (31,4%)	0,65
Число пациентов, имевших эпизоды снижения церебральной сатурации более чем на 10% относительно исходного уровня в операционной и более чем на 20% относительно исходного уровня в ОРИТ	66 (32,8%)	34 (34,3%)	32 (31,4%)	0,65
Число пациентов, имевших эпизоды снижения церебральной сатурации более чем на 20% относительно исходного уровня в операционной и более чем на 20% относительно исходного уровня в ОРИТ	39 (19,4)	23 (23,2)	16 (5,9)	0,79
CDL (% .min), среднее \pm SD (95% ДИ среднего)		1070 \pm 961 (386-1754)	454 \pm 870 (140-767)	0,02

Вмешательства по поводу церебральной десатурации в ОРИТ не проводилось. Данные контрольной группы и группы вмешательства получены в операционной.

CDL = суммарная площадь под кривой, отражающей уровень десатурации с течением времени при снижении значений rSO₂ ниже 20% относительно исходного уровня; ОРИТ = отделение реанимации и интенсивной терапии.

Таблица 6. Длительность нахождения на ИВЛ, продолжительность пребывания в ОРИТ и в стационаре, значения МОММ и другие нежелательные явления, наблюдаемые в течение 30 дней послеоперационного наблюдения пациентов, не перенесших эпизодов церебральной десатурации головного мозга (без десатурации), пациентов контрольной группы и группы вмешательства, которые перенесли эпизоды церебральной десатурации

Нежелательные явления	Без десатурации (N = 121)	Контрольная группа (N = 46)	Группа вмешательства (N = 34)	Значение <i>P</i> (контр. группа vs. группы вмешательства)
Длит. нахожд. на ИВЛ (ч), ср. \pm SD (25-75 перцентиля)	27,7 \pm 76,0 (7-20)	22,5 \pm 6,7 (5,8-17,3)	17,4 \pm 27,6 (5-16)	0,57
Продолж. пребывания в ОРИТ (ч), среднее \pm SD (25-75 перцентиля)	74,4 \pm 100,2 (22,5-95,5)	80,5 \pm 86,8 (24,8-97)	63,0 \pm 58,3 (22-85,5)	0,31
Продолж. госпитализации (ч), среднее \pm SD (25-75 перцентиля)	10,7 \pm 8,0 (6-12,5)	9,9 \pm 5,8 (6-14,3)	11,0 \pm 7,2 (6,8-12,5)	0,46
Число пациентов с МОММ	18 (14,9%)	10 (21,7%)	6 (17,6%)	0,65
Число пациентов с повторной госпитализацией	9 (7,4%)	5 (10,9%)	4 (11,8%)	0,90
Число пациентов с делирием	14 (11,6%)	7 (15,2%)	4 (11,8%)	0,66
Число пациентов с судорогами	2 (1,7%)	1 (2,2%)	0 (0%)	0,39
Число пациентов с почечной недостаточ.	46 (38,0%)	17 (37,0%)	12 (35,3%)	0,88
Число пациентов, перенесших переливание препаратов крови	87 (72,5%)	34 (73,9%)	25 (73,5%)	0,969
Число пациентов с вновь выявленной аритмией	41 (34,2%)	19 (41,3%)	18 (52,9%)	0,85
Число пациентов с желудочно-кишечными осложнениями	5 (4,2%)	0 (0%)	0 (0%)	1,000
Число пациентов с вновь выявленным инфарктом миокарда	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1,000

ОРИТ = отделение реанимации и интенсивной терапии МОММ (Major Organ Morbidity and Mortality) = заболевания жизненно важных органов и смертность

риском развития ранней послеоперационной когнитивной дисфункции¹⁰, то снижение нагрузки церебральной десатурации, наблюдаемое в группе вмешательства, может привести к сокращению общего числа осложнений, что можно было бы наблюдать при проведении более мощного исследования.

В дополнение к первичной конечной точке (оценка целесообразности), данное исследование обосновало целесообразность проведения многоцентрового РКИ в нескольких канадских центрах кардиоанестезиологии с применением выработанного алгоритма принятия решений и лечения в условиях операционной. В частности, без затруднений осуществлялась передача данных из исследовательских центров в координационный центр через веб-сайт NORMOSAT. Надзор за применением алгоритма в операционной гарантировал, что были предприняты все возможные усилия для реверсирования снижения rSO₂, а наблюдение за пациентами в течение 30 дней после

хирургического вмешательства показало успешные результаты во всех центрах. Согласно полученным данным, на качественные характеристики церебральной сатурации не влияет тип используемого устройства, однако это необходимо подтвердить, увеличив число центров, в которых бы использовались разные устройства. Результаты нашего исследования показывают, что возможно проведение крупномасштабного рандомизированного клинического исследования с аналогичным дизайном для изучения влияния предотвращения десатурации на клинически значимые исходы, отраженные в комплексном критерии, включающем смертность от сердечно-сосудистых заболеваний, впервые возникшее неврологическое событие, фибрилляция предсердий и послеоперационный инфаркт миокарда. Предыдущие исследования показали некоторое положительное влияние реверсирования церебральной десатурации, предпринятого во время кардиохирургического вмешательства, на клинические исходы,¹⁰⁻¹⁵ но не у

Таблица 7. Влияние вмешательств для реверсирования церебральной десатурации на компоненты составной конечной точки – МОММ

Нежелательные явления	Все пациенты (N = 80)	Контрольная группа (N = 46)	Группа вмешательства (N = 34)	Значение P
Смерть	10 (12,5%)	6 (13,0%)	4 (11,8%)	0,49
Острое нарушение мозгов. кровообращ.	3 (3,8%)	2 (4,3%)	1 (2,9%)	0,54
Повторная операция	9 (11,3%)	5 (10,9%)	4 (11,8%)	0,70
Дыхательная недостаточность	16 (20,0%)	8 (17,4%)	8 (23,5%)	0,95
Диализ	11 (13,8%)	6 (13,0%)	5 (14,7%)	0,80
Раневая инфекция	5 (6,3%)	3 (5,4%)	2 (5,9%)	0,63

пациентов группы высокого риска, так как для обследования этих пациентов чаще применяется метод БИС. Крупномасштабное РКИ могло бы прояснить вопрос о пользе реверсирования церебральной десатурации в этой популяции пациентов.

Как сообщалось ранее,¹⁷ у большей части пациентов (75%) также наблюдались эпизоды десатурации в ОРИТ. Примечательно, что у пациентов, не имевших эпизодов десатурации в операционной, не наблюдалось этого состояния и в ОРИТ. Кроме того, имело место более значительное снижение нагрузки церебральной десатурации (CDL) в ОРИТ у пациентов в группе вмешательства по сравнению с контрольной группой. Поскольку в ОРИТ не выполнялось вмешательств для реверсирования церебральной десатурации, данные результаты позволяют предполагать, что реверсирование церебральной десатурации в операционной может защитить пациентов, предотвратив развитие тяжелой десатурации в ОРИТ. Влияние сочетанного вмешательства (в операционной и в ОРИТ) на нагрузку церебральной десатурации (CDL) должно стать предметом дальнейшего изучения.

В нашем исследовании имелись некоторые ограничения. Например, не удалось провести оценку влияния реверсирования сниженной rSO₂ в операционной на периоперационные нежелательные явления. У пациентов с низким исходным уровнем rSO₂ наблюдались неблагоприятные клинические исходы через 1 месяц и через 1 год после кардиохирургического вмешательства.²¹ Такие же результаты показали пациенты, у которых не отмечалось повышения значений базового уровня rSO₂ при подаче кислорода.²¹ Мы не смогли найти связь между повышенными значениями rSO₂, зарегистрированными при подаче кислорода, и исходами, так как у 100% наших пациентов отмечался повышенный уровень rSO₂ при подаче кислорода в операционной. Одной из возможных причин может быть разница в размерах выборки. Мы также не смогли определить, связано ли развитие послеоперационного делирия с низкими исходными значениями rSO₂ или со значительным снижением интраоперационного уровня rSO₂, как это сделали другие авторы.¹² Возможной причиной этого может быть способ сбора данных, касающихся делирия, так как они были получены из сводных таблиц, а не в результате систематического скрининга в ОРИТ. Большинство неблагоприятных явлений, измеряемых в нашем исследовании, развивались фактически с одинаковой частотой у пациентов со сниженным уровнем сатурации и у пациентов без значительного снижения уровня rSO₂. Кроме того, успешное вмешательство по реверсированию десатурации оказало очень незначительное влияние на снижение показателей нежелательных явлений (таблицы 6 и 7). Одной из причин может быть недостаточная мощность исследования, но мы также должны учитывать вероятность того, что наша выборка состояла из пациентов настолько высокого риска, что вмешательства для реверсирования снижения rSO₂ повлияли на исходы в очень незначительной степени. Мы предпочитаем проводить исследование с участием пациентов высокого риска по двум причинам. Во-первых, сложные операции, проводимые пациентам высокого риска, как правило, имеют большую частоту осложнений, связанных с техникой вмешательства и приводящих к катастрофическим событиям, которые лучше всего определяются с помощью БИС-монитора, нежели чем при использовании других устройств.¹⁸ Во-вторых,

ардиоанестезиологи склонны использовать данное устройство в основном для этой популяции пациентов, полагая, что использование спектроскопии в ближней инфракрасной области (БИС) у менее тяжелых пациентов экономически не оправдано.

Что касается определения размера выборки для оценки клинических исходов в будущем исследовании, предполагается, что для выявления значительного снижения показателя смертности необходимо участие в общей сложности 3080 пациентов, 4 638 – для выявления снижения частоты инсульта и 1610 пациентов - для выявления уменьшения числа случаев делирия. Однако использование составной конечной точки в качестве основного результата вместо индекса МОММ, с помощью которого не удалось наглядно показать положительное влияние вмешательства для реверсирования десатурации на клинические исходы, позволило бы уменьшить размер выборки в крупномасштабном РКИ. Полноценное РКИ могло бы обеспечить нас важной информацией, касающейся клинических исходов и количества пациентов из данной популяции, которым требуется лечение. Помимо этого, исследование может быть проведено для того, чтобы продемонстрировать преимущества мониторинга с использованием БИС у менее тяжелых пациентов, однако в этом случае число испытуемых с церебральной десатурацией значительно уменьшится, что заставит увеличить общее число пациентов, подлежащих изучению.

В заключение необходимо отметить, что в данном проспективном многоцентровом рандомизированном исследовании мы установили, что использование физиологического алгоритмического подхода к контролю интраоперационным снижением значений rSO₂ целесообразно. При применении алгоритмического подхода во всех участвующих в исследовании центрах отмечался высокий показатель успешности процедуры реверсирования значительно сниженного уровня церебральной сатурации у кардиохирургических пациентов высокого риска. Проведение ранних вмешательств в операционной значительно повлияло на предотвращение прогрессирования церебральной десатурации и общей нагрузки церебральной десатурации (CDL) у этих пациентов. Вмешательства, предпринятые на реверсирование снижения уровня rSO₂ в операционной, оказались, защищают пациента от развития десатурации в ОРИТ. Для оценки влияния интраоперационного реверсирования снижения rSO₂ на клинические исходы у кардиохирургических пациентов высокого риска необходимо провести большое многоцентровое исследование, и наше исследование предполагает, что проведение таких испытаний будет целесообразным.

Выражение признательности

В финансировании данного исследования участвовали следующие организации: Канадский анестезиологический исследовательский фонд/ Canadian Anesthesia Research Foundation (Торонто, Онтарио, Канада); Фонд Монреальского кардиологического института/ Montreal Heart Institute (Монреаль, Квебек, Канада); Отделение анестезиологии Университета Манитобы/ Anesthesiology Departments of the University of Manitoba (Виннипег, Манитоба, Канада); кардиологический институт Оттавы/ Ottawa Heart Institute (Оттава, Онтарио, Канада); Университет МакМастера/

McMaster University (Гамильтон, Онтарио, Канада), Университет Калгари/ University of Calgary (Калгари, Альберта, Канада), Альбертский университет/ University of Alberta (Эдмонтон, Альберта, Канада) и Университет Британской Колумбии/ University of British Columbia (Ванкувер, Британская Колумбия, Канада).

Конфликт интересов

Д-р Deschamps получил гонорары за проведение образовательных семинаров по вопросу мониторинга церебральной сатурации у кардиохирургических пациентов. Спонсорами выступали компании Nonin Medical Inc., Плимут, Миннесота и Covidien Inc. (в настоящее время входит в компанию Medtronic), Боулдер, Колорадо. Д-р Denault получил гонорары за проведение образовательных семинаров по вопросу мониторинга церебральной сатурации у кардиохирургических пациентов, спонсором которых выступала компания Covidien Inc. (в настоящее время входит в компанию Medtronic). Компания NONIN Medical Inc. предоставила оборудование и датчики для одного из центров, участвующих в исследовании. Другие авторы не заявляют о каких-либо конфликтах интересов.

Воспроизводимость

Полный текст протокола имеется в распоряжении д-ра Deschamps: deschamps.a@gmail.com. Необработанные данные имеются в распоряжении д-ра Deschamps: deschamps.a@gmail.com.

Переписка

Корреспонденцию следует направлять д-ру Deschamps по адресу: Department of Anesthesiology, Montreal Heart Institute, 5000 rue Belanger, Montreal, Quebec, Canada H1T 1C8. a.deschamps@umontreal.ca.

Для личного ознакомления можно получить бесплатный доступ к данной статье на веб-сайте журнала: www.anesthesiology.org.

Список литературы

1. Taillefer MC, Denault AY: Cerebral near-infrared spectroscopy in adult heart surgery: Systematic review of its clinical efficacy. *Can J Anaesth* 2005; 52:79–87
2. Edmonds HL Jr, Ganzel BL, Austin EH III: Cerebral oximetry for cardiac and vascular surgery. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth* 2004; 8:147–66
3. Kurth CD, Steven JL, Montenegro LM, Watzman HM, Gaynor JW, Spray TL, Nicolson SC: Cerebral oxygen saturation before congenital heart surgery. *Ann Thorac Surg* 2001; 72:187–92
4. Sokol DK, Markand ON, Daly EC, Luerssen TG, Malkoff MD: Near infrared spectroscopy (NIRS) distinguishes seizure types. *Seizure* 2000; 9:323–7
5. Shojima M, Watanabe E, Mayanagi Y: Cerebral blood oxygenation after cerebrospinal fluid removal in hydrocephalus measured by near infrared spectroscopy. *Surg Neurol* 2004; 62:312–8; discussion 318
6. Vernieri F, Tibuzzi F, Pasqualetti P, Rosato N, Passarelli F, Rossini PM, Silvestrini M: Transcranial Doppler and near-infrared spectroscopy can evaluate the hemodynamic effect of carotid artery occlusion. *Stroke* 2004; 35:64–70
7. Gracias VH, Guillaumondegui OD, Stiefel MF, Wilensky EM, Bloom S, Gupta R, Pryor JP, Reilly PM, Leroux PD, Schwab CW: Cerebral cortical oxygenation: A pilot study. *J Trauma* 2004; 56:469–72; discussion 472–4
8. Denault A, Deschamps A, Murkin JM: A proposed algorithm for the intraoperative use of cerebral near-infrared spectroscopy. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth* 2007; 11:274–81
9. de Tournay-Jetté E, Dupuis G, Bherer L, Deschamps A, Cartier R, Denault A: The relationship between cerebral oxygen saturation changes and postoperative cognitive dysfunction in elderly patients after coronary artery bypass graft surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2011; 25:95–104
10. Slater JP, Guarino T, Stack J, Vinod K, Bustami RT, Brown JM III, Rodriguez AL, Magovern CJ, Zaubler T, Freundlich K, Parr GV: Cerebral oxygen desaturation predicts cognitive decline and longer hospital stay after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 2009; 87:36–44; discussion 44–5
11. Yao FS, Tseng CC, Ho CY, Levin SK, Illner P: Cerebral oxygen desaturation is associated with early postoperative neuro-psychological dysfunction in patients undergoing cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2004; 18:552–8
12. Schoen J, Meyerrose J, Paarmann H, Heringlake M, Hueppe M, Berger KU: Preoperative regional cerebral oxygen saturation is a predictor of postoperative delirium in on-pump cardiac surgery patients: A prospective observational trial. *Crit Care* 2011; 15:R218
13. Murkin JM, Adams SJ, Novick RJ, Quantz M, Bainbridge D, Iglesias I, Cleland A, Schaefer B, Irwin B, Fox S: Monitoring brain oxygen saturation during coronary bypass surgery: A randomized, prospective study. *Anesth Analg* 2007; 104:51–8
14. Murkin JM: Cerebral oximetry: Monitoring the brain as the index organ. *ANESTHESIOLOGY* 2011; 114:12–3
15. Casati A, Fanelli G, Pietropaoli P, Proietti R, Tufano R, Montanini S, Danelli G, Nuzzi M, Mentegazzi F, Torri G, Martani C, Spreafico E, Fierro G, Pugliese F, De Cosmo G, Aceto P, Servillo G, Monaco F; Collaborative Italian Study Group on Anaesthesia in Elderly Patients: Monitoring cerebral oxygen saturation in elderly patients undergoing general abdominal surgery: A prospective cohort study. *Eur J Anaesthesiol* 2007; 24:59–65
16. Casati A, Fanelli G, Pietropaoli P, Proietti R, Tufano R, Danelli G, Fierro G, Fierro G, De Cosmo G, Servillo G: Continuous monitoring of cerebral oxygen saturation in elderly patients undergoing major abdominal surgery minimizes brain exposure to potential hypoxia. *Anesth Analg* 2005; 101:740–7
17. Deschamps A, Lambert J, Couture P, Rochon A, Lebon JS, Ayoub C, Cogan J, Denault A: Reversal of decreases in cerebral saturation in high-risk cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2013; 27:1260–6
18. Hall R, Beattie S, Cheng D, Choi P, Denault AY, Mazer D, Mutch WA, Turgeon AF, Yang H: Can we develop a Canadian Perioperative Anesthesiology Clinical Trials group? *Can J Anaesth* 2010; 57:1051–7
19. Nashef SA, Roques F, Sharples LD, Nilsson J, Smith C, Goldstone AR, Lockowandt U: EuroSCORE II. *Eur J Cardiothorac Surg* 2012; 41:734–44; discussion 744–5
20. Merchant R, Bosenberg C, Brown K, Chartrand D, Dain S, Dobson J, Kurrek M, LeDez K, Morgan P, Penner M, Shukla R: Guidelines to the Practice of Anesthesia Revised Edition 2010. *Can J Anaesth* 2010; 57:58–87
21. Heringlake M, Garbers C, Käbler JH, Anderson I, Heinze H, Schön J, Berger KU, Dibbelt L, Sievers HH, Hanke T: Preoperative cerebral oxygen saturation and clinical outcomes in cardiac surgery. *ANESTHESIOLOGY* 2011; 114:58–69

Приложение 1: Исследовательская группа «Perioperative Anesthesia Clinical Trials Group of Canada»

- Alain Deschamps, Ph.D., M.D., Монреальский кардиологический институт (Montreal Heart Institute), Монреаль, Квебек
 Alan Mutch, M.D., Университет Манитобы/ University of Manitoba/, Виннипег, Манитоба
 Alexis Turgeon, M.D., Университет Лавалья /Universite Laval/, Квебек
 Торонто Andre Denault, M.D., Ph.D., Монреальский кардиологический институт (Montreal Heart Institute), Монреаль, Квебек
 Andrea Todd, M.D., Университет Саскачевана/ University of Saskatchewan/, Саскатун, Саскачеван
 Angela Jerath, M.D., Университет / University of Toronto/, Торонто, Онтарио
 Ashraf Fayad, M.D., Университет Оттавы/ University of Ottawa/, Оттава, Онтарио
 Barry Finnegan, M.D., Университет Манитобы/ University of Manitoba/, Виннипег, Манитоба
 Blaine Kent, M.D., Университете Далхаузи/ Dalhousie University/, Галифакс, Новая Шотландия
 Brent Kennedy, M.D., Школы медицины Северного Онтарио/ Northern School of Medicine/, Садбери, Онтарио
 Brian H. Cuthbertson, M.D., Университет Торонто/ University of Toronto/, Торонто, Онтарио
 Brian Kavanagh, M.D., Университет Торонто/ University of Toronto/, Торонто, Онтарио
 Brian Warriner, Университет Британской Колумбии/ University of British Columbia/, Ванкувер, Британская Колумбия
 Charles MacAdams, Университет Калгари/ University of Calgary/, Калгари, Альберта
 Christian Lehmann, M.D., Университете Далхаузи/ Dalhousie University/, Галифакс, Новая Шотландия
 Christine Fudorow, M.D., Университет Манитобы/ University of Manitoba/, Виннипег, Манитоба
 Christopher Hudson, M.D., Университет Оттавы/ University of Ottawa/, Оттава, Онтарио
 Colin McCartney, M.D., Университет Оттавы/ University of Ottawa/, Оттава, Онтарио
 Dan McIsaac, M.D., Университет Оттавы/ University of Ottawa/, Оттава, Онтарио
 Daniel Dubois, M.D., Университет Оттавы/ University of Ottawa/, Оттава, Онтарио
 David Campbell, M.D., Университет Саскачевана/ University of Saskatchewan/, Саскатун, Саскачеван
 David Mazer, M.D., Университет Торонто/ University of Toronto/, Торонто, Онтарио
 David Neilpovitz, M.D., Университет Оттавы/ University of Ottawa/, Оттава, Онтарио
 David Rosen, M.D., Университет Оттавы/ University of Ottawa/, Оттава, Онтарио
 Davy Cheng, M.D., Университет Западного Онтарио/ Western University/, Лондон, Онтарио
 Dennis Drapeau, M.D., Университете Далхаузи/ Dalhousie University/, Галифакс, Новая Шотландия
 Derek Dillane, M.D., Альбертский университет /University of Alberta/ Эдмонтон, Альберта
 Diem Tran, M.D., Университет Оттавы/ University of Ottawa/, Оттава, Онтарио
 Dolores Mckeen, M.D., Университете Далхаузи/ Dalhousie University/, Галифакс, Новая Шотландия
 Duminda Wijesundera, M.D., Университет Торонто/ University of Toronto/, Торонто, Онтарио
 Eric Jacobsohn, M.D., Университет Манитобы/ University of Manitoba/, Виннипег, Манитоба
 Etienne Couture, M.D., Университет Лавалья /Universite Laval/, Квебек
 Etienne de Medicis, M.D., Университет Шербрука/ Université de Sherbrooke/, Шербрук, Квебек
 Fahad Alam, M.D., Университет Торонто/ University of Toronto/, Торонто, Онтарио
 Faraj Abdallah, M.D., Университет Торонто/ University of Toronto/, Торонто, Онтарио
 Fiona E. Ralley, M.D., Университет Западного Онтарио/ Western University/, Лондон, Онтарио
 Frances Chung, M.D., Университет Западного Онтарио/ Western University/, Лондон, Онтарио
 Francois Lellouche, M.D., Ph.D., Университет Лавалья /Universite Laval/, Квебек
 Gary Dobson, M.D., Университет Калгари/ University of Calgary/, Калгари, Альберта
 Genevieve Germain, M.D., Университет Лавалья /Universite Laval/, Квебек
 George Djaiani, M.D., Университет Торонто/ University of Toronto/, Торонто, Онтарио
 Ian Gilron, M.D., Университет Квинс/ Queens University/, Кингстон, Онтарио
 Gregory Hare, M.D., Университет Торонто/ University of Toronto/, Торонто, Онтарио
 Gregory Bryson, M.D., Университет Оттавы/ University of Ottawa/, Оттава, Онтарио
 Hance Clarke, M.D., Университет Торонто/ University of Toronto/, Торонто, Онтарио
 Heather McDonald, M.D., Университет Манитобы/ University of Manitoba/, Виннипег, Манитоба
 Helen Roman-Smith, M.D., Университет Калгари/ University of Calgary/, Калгари, Альберта
 Hilary Grocott, M.D., Университет Манитобы/ University of Manitoba/, Виннипег, Манитоба
 Homer Yang, M.D., Университет Оттавы/ University of Ottawa/, Оттава, Онтарио
 James Douketis, M.D., Университет МакМастера/ McMaster University/, Гамильтон, Онтарио
 James Paul, M.D., Университет МакМастера/ McMaster University/, Гамильтон, Онтарио
 Jean Beaubien, M.D., Университет Лавалья /Universite Laval/, Квебек
 Jean Bussieres, M.D., Университет Лавалья /Universite Laval/, Квебек
 Jeremy Pridham, M.D., Мемориальный университет/ Memorail University, Сент-Джонс, Ньюфаундленд
 J. N. Armstrong, M.D., Университет Калгари/ University of Calgary/, Калгари, Альберта
 Joel Parlow, M.D., Университет Квинс/ Queens University/, Кингстон, Онтарио
 John Murkin, M.D., Университет Западного Онтарио/ Western University/, Лондон, Онтарио
 Jonathan Gamble, M.D., Университет Саскачевана/ University of Saskatchewan/, Саскатун, Саскачеван
 Kaylene Duttchen, M.D., Университет Калгари/ University of Calgary/, Калгари, Альберта
 Keyuan Karkouti, M.D., Университет Торонто/ University of Toronto/, Торонто, Онтарио
 Kim Turner, M.D., Университет Квинс/ Queens University/, Кингстон, Онтарио
 Leyla Baghizada, M.D., Университет Калгари/ University of Calgary/, Калгари, Альберта
 Linda Szabo, M.D., Университет Западного Онтарио/ Western University/, Лондон, Онтарио
 Manoj Lalu, Университет Оттавы/ University of Ottawa/, Оттава, Онтарио
 Marcin Wasowicz, M.D., Университет Торонто/ University of Toronto/, Торонто, Онтарио
 Michael Bautista, M.D., Мемориальный университет/ Memorail University, Сент-Джонс, Ньюфаундленд

- Michael Jacka, M.D., Альбертский университет /University of Alberta/ Эдмонтон, Альберта
 Michael Murphy, Альбертский университет /University of Alberta/ Эдмонтон, Альберта
 Michael Schmidt, M.D. Ph.D., Университете Далхаузи/ Dalhousie University/, Галифакс, Новая Шотландия
 Michael Verret, M.D., Университет Лавала /Universite Laval/, Квебек
 Michel-Antoine Perrault, M.D., Университет Шербрука/ Université de Sherbrooke/, Шербрук, Квебек
 Nicolas Beaudet, M.D., Университет Шербрука/ Université de Sherbrooke/, Шербрук, Квебек
 Norman Buckley, M.D., Университет МакМастера/ McMaster University/, Гамильтон, Онтарио
 Peter Choi, M.D., Университет Британской Колумбии/ University of British Columbia/, Ванкувер, Британская Колумбия
 Peter MacDougall, M.D. Ph.D., Университете Далхаузи/ Dalhousie University/, Галифакс, Новая Шотландия
 Philip Jones, M.D., Университет Западного Онтарио/ Western University/, Лондон, Онтарио
 Pierre Drolet, M.D., Монреальский университет/ Université de Montreal/, Монреаль, Квебек
 Pierre Beaulieu, M.D., Монреальский университет/ Université de Montreal/, Монреаль, Квебек
 Ravi Taneja, M.D., Университет Западного Онтарио/ Western University/, Лондон, Онтарио
 Rene Martin, M.D., Университет Шербрука/ Université de Sherbrooke/, Шербрук, Квебек
 Richard Hall, M.D., Университете Далхаузи/ Dalhousie University/, Галифакс, Новая Шотландия
 Ronald George, M.D. Ph.D., Университете Далхаузи/ Dalhousie University/, Галифакс, Новая Шотландия
 Rosa Chun, M.D., Университет Калгари/ University of Calgary/, Калгари, Альберта
 Sarah McMullen, M.D. Ph.D., Университете Далхаузи/ Dalhousie University/, Галифакс, Новая Шотландия
 Scott Beattie, M.D., Университет Торонто/ University of Toronto/, Торонто, Онтарио
 Sonia Sampson, Мемориальный университет/ Memorial University, Сент-Джонс, Ньюфаундленд
 Stephen Choi, M.D., Университет Торонто/ University of Toronto/, Торонто, Онтарио
 Stephen Kowalski, M.D., Университет Манитобы/ University of Manitoba/, Виннипег, Манитоба
 Stuart McCluskey, M.D., Университет Торонто/ University of Toronto/, Торонто, Онтарио
 Summer Syed, M.D., Университет МакМастера/ McMaster University/, Гамильтон, Онтарио
 Sylvain Boet, M.D., Университет Оттавы/ University of Ottawa/, Оттава, Онтарио
 Tim Ramsay, Ph.D., Университет Оттавы/ University of Ottawa/, Оттава, Онтарио
 Tarit Saha, M.D., Университет Квинс/ Queens University/, Кингстон, Онтарио
 Thomas Mutter, M.D., Университет Манитобы/ University of Manitoba/, Виннипег, Манитоба
 Tumul Chowdhury, M.D., Университет Манитобы/ University of Manitoba/, Виннипег, Манитоба
 Vishal Uppal, M.D. Ph.D., Университете Далхаузи/ Dalhousie University/, Галифакс, Новая Шотландия
 William McKay, M.D., Университет Саскачевана/ University of Saskatchewan/, Саскатун, Саскачеван

Приложение 2. Комитет по исследовательской этике

Центр	Дата утверждения
1	Август 2011 г.
2	Декабрь 2011 г.
3	Февраль 2012 г.
4	Март 2012 года
5	Апрель 2012 г.
6	Май 2012 г.
7	Июль 2012 г.
8	Октябрь 2012 г.

Прошло 14 месяцев между датами получения первым и последним центром утверждений Комитета по исследовательской этике, после чего можно было начинать набор пациентов для исследования. Именно по этой причине потребовалось более 12 месяцев для завершения исследования, а также явилось причиной, по которой число пациентов, набранных каждым центром, было различным.