



The RESCUE_{icp} study

Randomised **E**valuation of **S**urgery with **C**raniectomy for
Uncontrollable **E**levation of **I**ntra-**C**ranial **P**ressure

Рандомизированное исследование роли декомпрессивной
трепанации черепа в лечении посттравматической
внутричерепной гипертензии.

Исследование одобрено многоцентровым этическим
комитетом Великобритании (Восточный Регион)

RESCUEicp – многоцентровое международное исследование, протокол которого был создан при участии Кафедры Нейрохирургии и Отделения Нейро-Интенсивной Терапии Кембриджского Университета в сотрудничестве с Европейским Консорциумом по черепно-мозговой травме. Это рандомизированное контролируемое исследование сравнивает эффективность декомпрессивной трепанации с оптимальной консервативной терапией при лечении рефрактерной внутричерепной гипертензии при черепно-мозговой травме.

Адрес для корреспонденции: Mr Peter Hutchinson / Mr Peter Kirkpatrick, Box 167, University of Cambridge Department of Neurosurgery, Addenbrooke's Hospital, Cambridge, CB2 2QQ, UK

Телефон: +44 1223 336946

Факс: +44 1223 216926

E-mail: pjah2@cam.ac.uk

pjk21@medschl.cam.ac.uk

Версия 2, Июнь 2007

Введение

Черепно-мозговая травма является одной из ведущих причин смертности и инвалидизации во всем мире. Травма остается одной из главных причин смертности в первые четыре десятилетия жизни и в по меньшей мере а половине летальных исходов отмечается наличие черепно-мозговой травмы¹. В Великобритании, 1500 на каждые 100000 населения (1 миллион больных в сумме) ежегодно посещают отделения неотложной медицины с черепно-мозговой травмой различной степени тяжести², 300 : 100000 требуют госпитализации и 9 : 100000 погибают от черепно-мозговой травмы^{3;4}.

В последние годы был достигнут определенный прогресс в лечении черепно-мозговой травмы включая профилактику, догоспитальное лечение и неотложную помощь, стационарное лечение и реабилитацию.



В настоящее время, Королевский Колледж Хирургов Великобритании рекомендует лечение всех больных с тяжелой черепно-мозговой травмой в условиях нейрохирургических стационаров². Несмотря на некоторые улучшения в клинических исходах у таких больных, как видно например из аудита исходов черепно-мозговой травмы проведенной в Восточном Регионе Великобритании⁵ (таблица 1), смертность и инвалидизация остаются высокими и сохраняются разногласия по поводу оптимальных общих и специализированных подходов к лечению.

Одним из ключевых патологических процессов после черепно-мозговой травмы является развитие патологического цикла прогрессирующего отека мозга, приводящего к повышению внутри-черепного давления (ВЧД), снижению мозгового кровотока и ухудшению оксигенации мозга, нарушениям энергетического метаболизма и как результат к дальнейшему отеку, с углублением повреждения мозга и повышением вероятности неблагоприятного клинического исхода (рисунок 1).

Целью данного исследования является определение эффективности оперативного вмешательства (декомпрессивная трепанация черепа) при лечении посттравматического отека и его влияния на клинический исход

Гипотеза исследования

Применение декомпрессивной трепанации у больных с тяжелой черепно-мозговой травмой и повышением ВЧД, устойчивым к консервативной интенсивной терапии, приводит к улучшению клинических исходов:

- (1) Декомпрессивная трепанация приводит к улучшению клинических исходов оцененных по Модифицированной Шкале Исходов Глазго по сравнению с оптимальной интенсивной терапией без трепанации.
- (2) Декомпрессивная трепанация приводит к улучшению во вторичных параметрах клинического состояния больных (включая шкалу SF-36, контроль ВЧД, время проведенное во отделении интенсивной терапии и в отделении нейрохирургии) по сравнению с консервативным лечением.



Обоснование необходимости исследования

Ишемия мозга, как следствие его отека мозга в замкнутой полости черепа, приводит к развитию каскада нарушений метаболизма, вторичного отека, снижению кровоснабжения, доставки кислорода и глюкозы. Терапия, направленная на контроль ВЧД, лежит в основе лечения таких больных. Применение терапии, основанной на поэтапном повышении интенсивности лечебных воздействий, в зависимости от уровня и динамики ВЧД, явилось одним из факторов, возможно оказавших влияние на улучшение исходов черепно-мозговой травмы.^{6;7} К хирургическим методам снижения ВЧД относят:

- (1) Дренирование спинномозговой жидкости (вентрикулярный дренаж)
- (2) Декомпрессивная трепанация черепа (временное удаление большого фрагмента свода черепа со вскрытием твердой мозговой оболочки с целью достижения увеличения объема полости и снижения ВЧД (рисунок 2).

В литературе существует значительно количество сообщений о роли декомпрессивной трепанации при черепно-мозговой травме.⁸⁻²⁰

В этих исследованиях приводится широкий диапазон клинических исходов при отсутствии согласия по поводу показаний к операции. Общепринятым способом подтверждения эффективности терапевтического воздействия является проведение проспективного рандомизированного исследования для получения доказательства 1 класса. В связи с этим кафедрой нейрохирургии и отделения нейроинтенсивной терапии Кембриджского университета в сотрудничестве с Европейским консорциумом по черепно-мозговой травме (EBC) был разработан протокол данного исследования. Подобное исследование необходимо, потому что:

1. Тяжелая черепно-мозговая травма является распространенной патологией со значительными социально-экономическими



последствиями, связанными с высокой частотой тяжелой инвалидизации и вегетативных состояний.

2. Данные, доступные в настоящее время, основаны на небольших исследованиях (класс 2 и 3) и не позволяют подтвердить или отвергнуть эффективность декомпрессивной трепанации.
3. Рандомизированное исследование позволит оценить существующее предположение о том, что декомпрессивная трепанация не окажет эффекта на исход больных с заранее благоприятным прогнозом, но при этом увеличит число больных с вегетативным состоянием и тяжелой инвалидизацией, снижая летальность у больных с неблагоприятным прогнозом.
4. Исследование позволит оценить частоту осложнений оперативного вмешательства (пост-операционные гематомы, частота инфекционных осложнений итп).

Предлагаемое исследование

Предлагаемое рандомизированное исследование позволит сравнить эффективность оптимальной интенсивной терапии (без хирургической декомпрессии) с эффективностью декомпрессивной трепанацией в лечении пост-травматической внутричерепной гипертензии, устойчивой к общим начальным методам лечения.

Исследование привлечет больных из медицинских центров, имеющих опыт лечения больных с тяжелой черепно-мозговой травмой в условиях отделения нейрохирургической интенсивной терапии.

Целевой группой пациентов будут больные нуждающиеся в искусственной вентиляции легких и мониторинге ВЧД, у которых развивается рефрактерная внутричерепная гипертензия. В одной группе больных будет применяться декомпрессивная трепанация, а в другой группе – продолжение консервативной интенсивной терапии.

При создании протокола принимались во внимание возможные предпочтения в применении тех или иных методов интенсивной терапии



в различных центрах, с целью допустить вариации применяемых методов лечения, в индивидуальных центрах и вместе с тем обеспечить достаточный набор терапевтических воздействий, отражающий современное состояние нейроинтенсивной терапии для более полноценного сравнения групп исследования.

Критерии для включения больных в исследование

В исследование могут быть включены больные с черепно-мозговой травмой, возрастом 10-65 лет с травматическими изменениями на компьютерной томограмме головного мозга, которым показано мониторирование ВЧД (согласно рекомендациям Brain Trauma Foundation) и у которых отмечается повышение ВЧД (>25мм рт.ст. на протяжении >1-12 часов) устойчивое к начальной терапии. При этом пациенты могут подвергаться хирургическому вмешательству (например удаление объемного травматического образования), но не декомпрессивной трепанации.

Критерии, исключающие больных от участия в исследовании.

Больные не подлежат включению в исследование при наличии двустороннего мидриаза с отсутствием реакции зрачков на свет, выраженные расстройства свертывания крови, не совместимая с жизнью травма (высокая вероятность смерти в ближайшие 24 часа), отсутствие возможности оценить исход больного через 6 месяцев. Лечение по протоколу Lund также не допускается.

Разрешения, информированное согласие и рандомизация.

Разрешение на проведение исследование каждый центр должен получать в соответствии с местными инструкциями этических комитетов и других организаций регулирующих научную деятельность.

Информированное согласие получается у родственников или представителей больного при поступлении в нейрохирургическое отделение для избежания задержек при рандомизации, которая производится в случае неэффективности второй фазы лечения.

Принцип рандомизации для сравнения хирургического и консервативного лечения был успешно применен в STICH trial (исследование роли хирургии при спонтанных внутримозговых гематомах).²¹

Протокол исследования

Пациенты с черепно-мозговой травмой, нуждающиеся в искусственной вентиляции легких и мониторинге ВЧД потенциально могут быть включены в исследование. Для включения больного в исследование необходимо соответствие вышеупомянутым критериям и согласие родственников или представителей больного. Все пациенты получают лечение в отделении нейроинтенсивной терапии согласно стандартному протоколу (рисунок 3). Основной целью данного протокола является поддержание ВЧД < 25 мм рт.ст. путем поэтапного применения терапевтических воздействий.

Стадия 1 – начальные меры контроля ВЧД. Основными воздействиями на данном этапе являются седация, обезболивание и искусственная вентиляция, а также поднятие головного конца кровати и избегание обструкции вен шеи. Миорелаксация может применяться или нет в зависимости от предпочтений в данном центре. Желательно применение инвазивного мониторинга гемодинамики (центральное венозное давление, артериальный катетер). Физиологические параметры необходимо поддерживать в следующем диапазоне: церебральное перфузионное давление (ЦПД) > 60 мм рт.ст., центральное венозное давление = 6-10, сатурация кислорода > 97%, парциальное давление CO₂ в артериальной крови = 4.0-4.5 кП, температура тела < 37⁰С, сахар крови = 4-7 ммоль/л.

В случае адекватного контроля ВЧД (< 20 мм рт.ст.) данными мерами продолжается консервативное лечение. Если ВЧД остается на уровне > 20 мм рт.ст., следует рассмотреть необходимость повторной компьютерной томографии для исключения объемных образований, подлежащих хирургическому удалению и при отсутствии последних перейти ко второй фазе лечения.



Стадия 2 – дальнейшее лечение

На данной стадии могут применяться следующие меры, все из которых являются лишь *возможными опциями* и зависят от опыта и предпочтений медицинского персонала в данном центре:

Вентрикулярный дренаж – при наличии адекватного размера желудочков мозга.

Маннитол

Инотропы для повышения среднего артериального давления с целью поддержки ЦПД > 60 мм рт.ст.

Контролируемая гипервентиляция (артериальное PCO_2 3.5-4.5 кПа; артериальная венозная сатурация, при наличии катетера > 55%)

Гипертонический раствор NaCl

Умеренное охлаждение (35-36 °C), но не выраженная гипотермия (< 35 °C)

Петлевые диуретики

Стероиды (только с целью поддержания физиологического дефицита, например при тяжелом сепсисе)

Применение барбитуратов на данной стадии (до рандомизации) не разрешается

При наличии устойчивой внутричерепной гипертензии (ВЧД > 25 мм рт.ст. в течении 1 – 12 часов) несмотря на терапевтические воздействия 1 и 2 стадий производится рандомизация дальнейшего лечения в пользу либо продолжения консервативного лечения (меры 2 стадии + разрешается применение барбитуратов (например тиопетал натрия, начальный болюс и инфузия 4-8 мг/кг/час), либо в пользу хирургического лечения (декомпрессивная трепанация). После рандомизации выбранное лечение должно осуществляться в течение 4-6 часов.

Хирургическое вмешательство включает в себя:

- (а) При наличии преимущественного отека одного полушария – обширная (> 12 см[⊙]) лобно-височно-теменная трепанация со вскрытием твердой мозговой оболочки.



- (b) при двустороннем диффузном отеке – обширная бифронтальная трепанация, передней границей которой служит лобный синус, задней – венечный шов и боковой – птерион с обеих сторон, с широким вскрытием твердой мозговой оболочки (с медиальным основанием на верхнем сагиттальном синусе). Рекомендуется лигирование верхнего сагиттального синуса в его переднем отделе и рассечение серпа, для достижения максимальной декомпрессии мозга.

В случае рандомизации в пользу продолжения консервативной терапии хирургическое вмешательство по возможности не выполняется, но при значительном ухудшении состояния больного и при мнении лечащего врача и хирурга, что невыполнение операции противоречит интересам больного (например в случае чрезмерно высокого ВЧД > 40 мм рт.ст и неадекватном ЦПД) операция может осуществляться («интересы больного всегда превыше интересов науки и общества») – т.н. кроссовер. Тот же принцип относится к применению барбитуратов в хирургической группе.

Лучевая диагностика.

Все компьютерные томограммы будут проанализированы в ведущем центре и будут включать:

- (a) КТ при поступлении
- (b) КТ до (1-2 стадия)
- (c) КТ 72 часа после рандомизации.
- (d) КТ через 6 месяцев после ЧМТ.

Статистическая мощность исследования

Общее число пациентов в исследовании составит 600 человек (300 в каждой группе) для подтверждения 10% разницы в клинических исходах (увеличение благоприятного исхода с 45% до 55% при мощности=80%, $p=0.005$).

Оценка исходов



1. Первичной мерой оценки исходов в данном исследовании являются балл по (Glasgow Outcome Score) при выписке и по Модифицированной Шкале Исходов Глазго (Extended Glasgow Outcome Score²²) через 6 месяцев после ЧМТ.

2. Вторичными мерами являются
 - a. Оценка исходов с использованием анкет SF-36²³ and SF-10 (у детей до 16 лет).
 - b. Оценка эффективности контроля ВЧД.
 - c. Время, проведенное в отделении интенсивной терапии.
 - d. Время до выписки из нейрохирургического отделения.
 - e. Детальный анализ экономической стоимости обоих видов лечения.

3. Дополнительная оценка исходов будет осуществляться используя вышеупомянутые меры через 1 и 2 года после ЧМТ.

Пациентам в хирургической группе рекомендуется выполнение краниопластики в течение 6 месяцев после операции.

Библиография:

1. American College of Surgeons Committee on Trauma. *Advanced Trauma Life Support for Doctors*. Chicago: American College of Surgeons, 1997.
2. *Report of the working party on the management of patients with head injuries*. London: Royal College of Surgeons of England, 1999.
3. Jennett B, MacMillan R. Epidemiology of head injury. *Br Med J* 1981;**282**:101-4.
4. Hutchinson PJ, Kirkpatrick PJ, Addison J, Jackson S, and Pickard JD. The management of minor traumatic brain injury. *J Accid Emerg Med* 15, 84-88. 1998.
5. Patel HC, Menon DK, Tebbs S, Hawker R, Hutchinson PJ, Kirkpatrick PJ. Specialist neurocritical care and outcome from head injury. *Intensive Care Med* 2002;**28**:547-53.
6. Menon DK. Cerebral protection in severe brain injury: physiological determinants of outcome and their optimisation. *Br Med Bull* 1999;**55**:226-58.
7. Menon DK, Matta BF. Intensive care after acute head injury. In: Matta B, Menon D, Turner J, eds. *Neuroanesthesia and Neurointensive Care*. London: Greenwich Medical Media 2000: 301-17.
8. Gaab MR, Rittierodt M, Lorenz M, Heissler HE. Traumatic brain swelling and operative decompression: A prospective investigation. *Acta Neurochir Suppl Wien* 1990;**51**:326-8.
9. Hatashita S, Koga N, Hosaka Y, Tagaki S. Acute subdural hematoma: Severity of injury, surgical intervention, and mortality. *Neurol Med Chir(Tokyo)* 1993;**33**:13-8.
10. Polin RS, Shaffery ME, Bogaev CA, Tisdale N, Germanson T, Bocchichio B, Jane JA. Decompressive bifrontal craniectomy in the treatment of severe refractory posttraumatic cerebral oedema. *Neurosurgery* 1997;**41**:84-94.
11. Kunze E, Meixensberger J, Janka M, Sorensen N, Roosen K. Decompressive craniectomy in patients with uncontrollable intracranial hypertension. *Acta Neurochir Suppl* 1998;**71**:16-8.
12. Kleist-Welch Guerra W, Gaab MR, Dietz H, Mueller JU, Piek J, Fritsch MJ. Surgical decompression for traumatic brain swelling: Indications and results. *J Neurosurg* 1999;**90**:187-96.
13. Munch E, Horn P, Schurer L, Piepgas A, Torsten P, Schmidek P. Management of severe traumatic brain injury by decompressive craniectomy. *Neurosurgery* 2000;**47**:315-23.
14. Taylor A, Butt W, Rosenfeld J, Shann F, Ditchfield M, Lewis E, Klug G, Wallace D, Henning R, Tibballs J. A randomized trial of very early decompressive craniectomy in children with traumatic brain injury and sustained intracranial hypertension. *Childs Nerv Syst* 2001;**17**:154-62.
15. De Luca GP, Volpin L, Fornezza U, Cervellini P, Zanusso M, Casentini L, Curri D, Piacentino M, Bozzato G, Colombo F. The role of decompressive craniectomy in the treatment of uncontrollable post-traumatic intracranial hypertension. *Acta Neurochir Suppl* 2000;**76**:401-4.
16. Meier U, Zeilinger FS, Henzka O. The use of decompressive craniectomy for the management of severe head injuries. *Acta Neurochir Suppl* 2000;**76**:475-8.
17. Whitfield PC, Patel H, Hutchinson PJ, Czosnyka M, Parry D, Menon D, Pickard JD, Kirkpatrick PJ. Bifrontal decompressive craniectomy in the management of posttraumatic intracranial hypertension. *Br J Neurosurg* 2001;**15**:500-7.
18. Csokay A, Pataki G, Nagy L, Belan K. Vascular tunnel construction in the treatment of severe brain swelling caused by trauma and SAH. (evidence based on intra-operative blood flow measure). *Neurol Res* 2002;**24**:157-60.
19. Schneider GH, Bardt T, Lanksch WR, Unterberg A. Decompressive craniectomy following traumatic brain injury: ICP, CPP and neurological outcome. *Acta Neurochir Suppl* 2002;**81**:77-9.
20. Kontopoulos V, Foroglou N, Patsalas J, Magras J, Foroglou G, Yiannakou-Pephtoulidou M, Sofianos E, Anastassiou H, Tsaoussi G. Decompressive craniectomy

- for the management of patients with refractory hypertension: should it be reconsidered? *Acta Neurochir (Wien)* 2002;**144**:791-6.
21. Mendelow AD. Surgical trial in intracerebral haemorrhage (S.T.I.C.H.). *Acta Neurochir Suppl* 2000;**76**:521-2.
 22. Wilson JT, Pettigrew LE, Teasdale GM. Structured interviews for the Glasgow Outcome Scale and the Extended Glasgow Outcome Scale: guidelines for their use. *J Neurotrauma* 1998;573-85.
 23. Jenkinson C, Wright L, Coulter A. Quality of life measurement in health care: a review of measures, and population norms for the UK SF-36. *Oxford: Health Services Research Unit* 1993.

Таблица 1. Результаты аудита исходов при ЧМТ в Восточном Регионе Великобритании.

ЧМТ	% * $p < 0.05$	Благоприятный исход	Тяжелая инвалидизация или вегетативное состояние	Летальный исход
Вся	1991-1993	56	21	23
	1994-1997	66	13	20
Тяжелая	1991-1993	40*	32	28
	1994-1997	60*	21	22

Рисунок 1. Прогрессирующий отек мозга усугубляющий его вторичное повреждение.

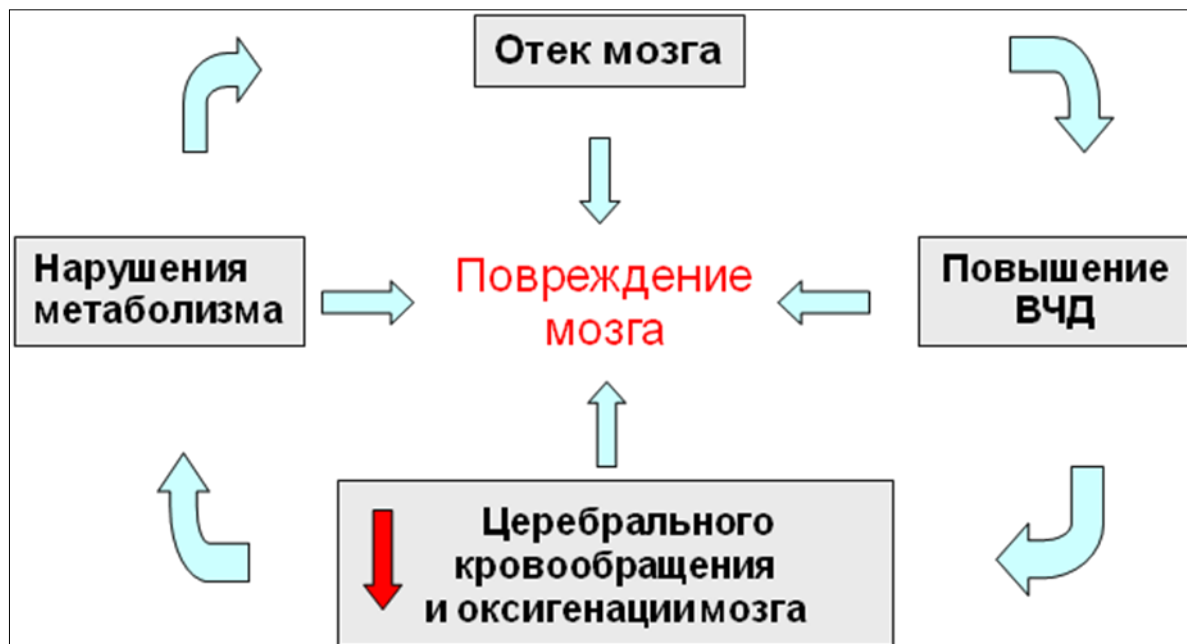


Рисунок 2. Влияние декомпрессивной трепанации на ВЧД и другие физиологические параметры (Whitfield et al).

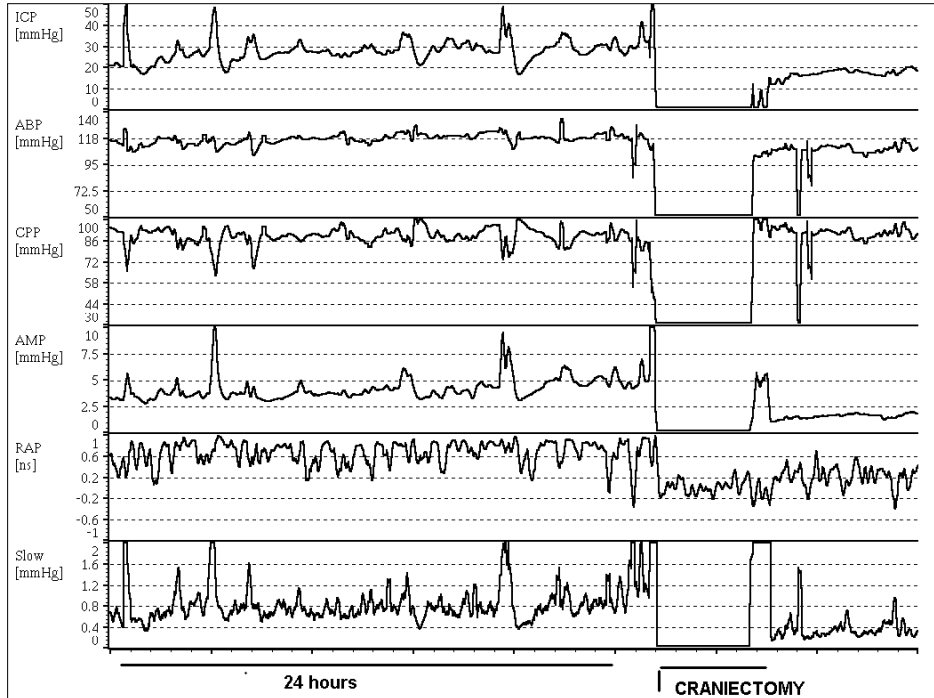


Рисунок 3. Схема протокола.

