

Калоева Светлана Константиновна

**Опиоидсберегающие технологии анестезии у наркозависимых
пациентов**

14.01.20 – анестезиология и реаниматология

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Северо-Осетинская Государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Владикавказ.

Научный
руководитель: доктор медицинских наук, профессор
Слепушкин Виталий Дмитриевич

Официальные
оппоненты: **Обедин Александр Николаевич**, д.мед.н, заведующий кафедрой анестезиологии, реаниматологии и скорой медицинской помощи Федерального государственного образовательного учреждения высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет».

Потапов Александр Леонидович, д.мед.н. профессор, заведующий отделом анестезиологии и реанимации Медицинского радиологического научного центра им.А.Ф.Цыба-филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» МЗ России.

Ведущая
организация: **Федеральное государственное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» МЗ России.**

Защита состоится «21» мая 2021 года в 14.00 часов на заседании диссертационного совета Д 01.012.04 при Донецком национальном медицинском университете им. М.Горького по адресу: 283045, г. Донецк, Ленинский пр-т, д.47, аудитория хирургического отделения. Тел. факс +38(062)341-44-02.

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

Автореферат разослан «___» _____ 2021 г.

Ученый секретарь
Диссертационного совета Д 01.012.04.

О.С.Антонюк

Актуальность темы. Проблемы анестезии у наркозависимых пациентов, проявляются «парадоксом опиоидов», связанным с активацией рецепторов ноцицептина и освобождением динорфина, с формированием устойчивого послеоперационного болевого синдрома и неадекватностью интраоперационного обезболивания, с необходимостью превышения расчетных доз наркотических препаратов. В основе осложнений интра- и послеоперационного периода лежит печеночная недостаточность и сопутствующая патология (хронический сепсис, «сепсис наркомана»). Наркотическая зависимость является важной медико-социальной проблемой. Согласно МКБ-10 «Синдром зависимости определяется как комплекс физиологических, поведенческих и когнитивных явлений, при которых употребление психоактивного вещества или класса психоактивных веществ начинает занимать более важное место в системе ценностей человека, чем другие формы поведения, которые ранее были более важными для него».

В России на наркологическом учете состоят около 1 млн. человек (Заболотских И.Б. с соавт., 2018 По данным «Доклада о состоянии здоровья населения и организации здравоохранения по итогам деятельности органов исполнительной власти субъектов Российской Федерации за 2014 год» заболеваемость наркологическими расстройствами, вызванными злоупотреблением опиоидов, имея тенденцию к снижению, остается достаточно высокой, составляет 172,5 на 100 тысяч населения.

Сегодня мы имеем два вида опиоидзависимых пациентов, которые попадают по тем или иным причинам на операционный стол. Первая группа – классический опиоидный пользователь. Вторая группа, - у которых опиоидная зависимость связана с формированием хронического болевого синдрома, и которые регулярно используют рецептурные формы наркотических анальгетиков (Gutstein H.V., Akil H., 2010).

Источником проблем, связанных с анестезиологическим обеспечением у опиоидзависимых лиц, являются: толерантность к наркотическим препаратам; перекрестная толерантность к другим лекарственным препаратам, используемых в схемах анестезии; патология органов и систем, связанная с тяжелыми хроническими поражениями систем и органов (сердечно-сосудистой, почечной, печеночной) и заболеваниями (СПИД, остеомиелит, анемия, миопатия, психические, неврологические расстройства) (Иванец Н.Н. с соавт., 2008; Gustein H., Akil H., 2010; Kuczkowski K., 2003).

У опиоидзависимых пациентов страдают все функциональные системы и органы, но, на первом месте позиционируется поражение печени. Быстрое развитие печеночно-клеточной недостаточности обуславливается дополнительным наличием вирусного гепатита С, ВИЧ-инфекция и инфекция ВИЧ/ВГС (Лелевич В.В., Виницкая А.Г., 2019). Именно наличие печеночно-клеточной недостаточности требует соответствующей коррекции

доз обезболивающих препаратов в сторону резкого увеличения их потребления (Заболотских И.Б. с соавт., 2018), так как трансформация опиоидных анальгетиков происходит в печени, напрямую зависит от ее состояния.

Главной проблемой при проведении анестезиологического пособия у опиоидзависимых пациентов остается обеспечение адекватного анальгетического компонента. Литература по данной проблеме не представлена достаточным количеством источников, в частности и отечественная. Даже в национальном руководстве по анестезиологии (2011) содержится краткая информация по адекватному проведению анестезиологического пособия у опиоидзависимых пациентов. Точной схемы дозирования наркотического анальгетика в настоящее время нет, и ретроспективная оценка говорит о высокой вариабельности используемых интраоперационных доз (Bryson E.O., Frost E.A.M., 2012).

Все приведенные выше данные диктовали необходимость использования гепатопротектора, который может одновременно воздействовать и на функциональную активность рецепторов – холинергических, мю-опиатных для их разблокирования. Исходя из данных литературы, таким препаратом выбора мог стать препарат янтарной кислоты, который обладает как выраженным гепатопротекторным действием при вирусных поражениях печени, а также может помочь в разблокировании рецепторов, так как у него выявлен подобный эффект в отношении инсулиновых рецепторов, что облегчало инсулинотерапию при использовании у больных сахарным диабетом. Также на модели септического шока у крыс было показано увеличение цитохрома P₄₅₀ под влиянием препаратов янтарной кислоты [Protti A. et al., 2007], что также может играть роль в восстановлении чувствительности рецепторного аппарата.

В литературе не обнаружено рандомизированных клинических исследований в выбранном направлении – выборе оптимального метода анестезиологического пособия и коррекции функции печени у опиоидзависимых пациентов, позволяющих снизить потребление опиоидных препаратов, что и обусловило выбор при проведении настоящего исследования. Главная задача – разорвать порочный круг: печеночная недостаточность - иммунодепрессия – гипералгезия – побочные эффекты – хронизация боли – неадекватная анестезия/аналгезия – продленная ИВЛ/госпитализация – ухудшенная реабилитация – вторичная печеночная недостаточность.

Цель: повысить качество проведения анестезиологического пособия у наркозависимых пациентов, путем разработки и внедрения опиоидсберегающих методик в торакальной хирургии.

В соответствии с этим были поставлены следующие **задачи**:

1. Оценить влияние различных методов анестезиологического пособия (тотальная внутривенная анестезия, ингаляционная анестезия с использованием севорана и десфлурана) на функциональное состояние печени и потребление опиоидов у опиоиднезависимых и опиоидзависимых пациентов и выявить наиболее щадящий метод.

2. Сопоставить степень повреждающего действия препаратов (пропофола, десфлурана, севоран) для проведения анестезиологического пособия с использованием количества опиоидов для адекватного интра- и послеоперационного обезболивания опиоидзависимых пациентов.

3. Оценить влияние препаратов для проведения анестезиологического пособия на степень активности рецепторного аппарата (холинергических, опиатных, ГАМК-ергических рецепторов) взяв показатели потребления опиоидов в послеоперационной периоде и, соответственно, потребление агонистов рецепторов у опиоидзависимых пациентов.

4. Выявить эффекты препаратов янтарной кислоты в отношении гепатопротективного эффекта и возможного восстановления чувствительности опиатных, холинергических, ГАМК-эргических рецепторов у наркозависимых пациентов.

5. Выявить возможную взаимосвязь между активностью отдельных ферментов, характеризующих функциональную активность печени и степенью потребления количества опиоидов для адекватного обезболивания опиоидзависимых пациентов в интра- и послеоперационном периоде.

6. Сравнить эффективность гепатопротективного эффекта и степени потребления опиоидов, миорелаксантов, гипнотиков у наркозависимых пациентов между препаратом янтарной кислоты и тиотриазолином.

Объект исследования: опиоидзависимые и опиоиднезависимых пациенты с туберкулезом легких до и после выполнения плановых хирургических вмешательств высокой степени травматичности.

Предмет исследования: опиодсберегающие технологии у наркозависимых пациентов.

Методология исследования. При выполнении настоящего исследования автор руководствовался методологией естественного научного объективизма и использовал один из основных методов клинической медицины – изучения возможности коррекции функциональной активности печени для снижения потребления опиоидов у наркозависимых пациентов. Избранный методологический подход позволил вскрыть диалектику связей между потреблением опиоидов и функциональной активностью печени.

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

Научная новизна. Впервые проведен сравнительный анализ повреждающего гепатотоксического действия на печень у опиоидзависимых пациентов препаратов, используемых для проведения анестезиологического пособия – пропофола (при методике тотальной внутривенной анестезии), галогенсодержащих препаратов (севоран и десфлуран) при методике низкопоточной ингаляционной анестезии (1,0 л/мин – 1,0 л/мин / Воздух+O₂). Установлено, что степень гепатоповреждающего эффекта располагается в следующем порядке: в меньшей степени десфлуран, далее – пропофол и наибольшее повреждающее действие оказывает севоран. Впервые выявлена прямая корреляционная зависимость между активностью фермента гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП) и количеством опиоидных анальгетиков, необходимых для адекватного обезболивания наркозависимых пациентов во время анестезиологического пособия и оперативного вмешательства в ближайшем послеоперационном периоде. Впервые показано, что препараты, содержащие янтарную кислоту, у опиоидзависимых пациентов как в интра-, так и в послеоперационном периоде наряду с гепатозащитным эффектом восстанавливают чувствительность рецепторов к соответствующим агонистам (Пропофол — агонист рецепторов γ -амино- масляной кислоты (ГАМК), фентанил и морфин - опиоидные анальгетики, мощные агонисты μ -опиоидных рецепторов, эсмерон – агонист брайдан) заключается в следующем: путем улучшения функционального состояния печени и восстановления чувствительности μ -опиоидных рецепторов снизить потребность в назначении опиоидов у наркозависимых пациентов в процессе проведения анестезиологического пособия во время операции и в ближайшем послеоперационном периоде при сохранении адекватного обезболивания.

Теоретическая значимость работы заключается в том, что:

1. Доказано, что у опиоидзависимых пациентов компоненты анестезиологического пособия, такие препараты как - десфлуран, пропофол и севоран в различной степени оказывают гепатоповреждающий эффект.
2. Показано, что активность фермента, характеризующего степень токсического повреждения печени гамма-глутамилтранспептидазы может служить маркером количества опиоидных препаратов, необходимых для адекватного обезболивания опиоидзависимых пациентов во время проведения анестезиологического пособия и в ближайшем послеоперационном периоде.
3. Выявлено, что препараты, содержащие янтарную кислоту, могут способствовать гепатопротективной основой при применении различных видов анестезиологического пособия и одновременно восстанавливать чувствительность рецепторного аппарата.
4. Доказано, что гепатопротективный препарат тиотриазолин по своей гепатопротекторной эффективности сходен с препаратами янтарной кислоты, но не восстанавливает чувствительность рецепторов у опиоидзависимых пациентов.

Практическая значимость работы заключается в том, что:

1. При выборе метода анестезиологического пособия у опиоидзависимых пациентов следует знать, что наименьшее токсическое влияние на печень оказывает низкопоточная ингаляционная анестезия десфлураном, наибольшее – низкопоточная ингаляционная анестезия севораном и промежуточное место занимает тотальная внутривенная анестезия с использованием в качестве гипнотика пропофола.

2. Для защиты печени у наркозависимых пациентов при проведении анестезиологического пособия и снижения количества расходуемых опиоидов, миорелаксантов за 6 дней до проведения анестезиологического пособия и оперативного вмешательства пациентам следует назначать препарат ремаксол, содержащий основной компонент - янтарную кислоту.

3. Определение активности фермента, характеризующего степень токсического повреждения печени гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП), позволяет прогнозировать относительное количество необходимых опиоидов как для интра- (фентанил), так и для послеоперационного обезболивания: чем выше активность ГГТП, тем больше и количество опиоидов будет необходимо.

4. Использование гепатопротектора тиотриазолина за 6 суток до проведения операции и анестезиологического пособия у наркозависимых пациентов позволяет снизить токсическое влияние препаратов для наркоза, но количество необходимых при этом опиоидов и миорелаксантов не изменяется.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту:

1. При сравнении повреждающего действия на печень различных методов анестезиологического пособия как у опиоиднезависимых, так и у опиоидзависимых больных туберкулезом легких в наименьшей степени отмечается действие низкопоточной анестезии с использованием ингаляционного анестетика десфлурана, в наибольшей степени – с использованием ингаляционного анестетика севорана. Промежуточное положение занимает тотальная внутривенная анестезия с использованием в качестве гипнотика пропофола.

2. Определение активности фермента, характеризующего токсическое повреждение печени – гамма-глутамилтранспептидазы прямо коррелирует с необходимым использованием для адекватной анестезии как в интраоперационном периоде, так и в послеоперационном периоде опиоидов – фентанила и морфина гидрохлорида.

3. Назначение в дооперационном периоде опиоидзависимым пациентам препаратов янтарной кислоты снижает степень токсического действия на печень компонентов анестезиологического пособия и восстанавливает чувствительность ГАМК, холино-. инсулиновых и мю-опиатных рецепторов, что способствует снижению потребления гипнотиков, миорелаксантов и опиоидов.

4. Применение в дооперационном периоде у опиоидзависимых пациентов гепатопротектора тиотриазолина снижает токсическое влияние на печень препаратов для наркоза, но не восстанавливает чувствительность рецепторного аппарата.

Степень достоверности и апробация результатов

Автором проведен аналитический обзор отечественной и зарубежной литературы (90%), лично разработаны и апробированы методологические и методические основы данного научного исследования (90%). Автор принимал непосредственное участие в проведении анестезиологического пособия (80%), в дооперационном и послеоперационном наблюдении больных в палатах интенсивной терапии (65%). Диссертант самостоятельно проводил обработку полученных результатов исследований, проводил их анализ, обобщение и подготовку публикаций и заявки на изобретение (90%). На основании полученных результатов исследования сделаны обоснованные выводы и предложены практические рекомендации (90%).

Настоящее исследование проводилось в рамках научного направления ФГБОУ ВО СОГМА: «Проблемы травматологии, неотложной и восстановительной хирургии». Результаты работы внедрены в работу отделения анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии Республиканского противотуберкулезного диспансера Минздрава РСО-Алания. Основные теоретические и практические результаты исследования включены в цикл лекций на кафедре анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии, кафедрах фтизиатрии и пульмонологии ФГБОУ ВО СОГМА. Результаты работы докладывались на следующих форумах: Молодые ученые – медицине, г. Владикавказ 20-21 мая 2016 года. Межреспубликанская научно-практическая конференция по анестезиологии и реаниматологии, г. Владикавказ, 29 ноября 2019 года. Научно-образовательный семинар: г. Владикавказ 13 декабря 2019 года. XXVI Российская научно-практическая конференция с международным участием, г. Владивосток 17-19 сентября.

Публикации. По теме диссертационного исследования опубликовано 9 работ, в том числе 5 – в журналах, рекомендованных ВАК РФ. Получен патент РФ №2685490 «Способ прогнозирования наступления болевого синдрома у пациентов после торакоабдоминальных операций».

Структура и объем диссертации. Диссертационная работа изложена на 164 страницах текста, состоит из введения, глав: «Обзор литературы», «Материалы и методы исследования», глав собственных исследований и обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций и списка использованной литературы, содержащий 160 источников из них 92 отечественных исследований и 68 зарубежных. Работа иллюстрирована 36 таблицами и 10 рисунками.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования

С целью разработки метода интраоперационной метаболотропной органопротекции, после одобрения Этическим комитетом ФГБОУ ВО СОГМА, нами было выполнено проспективное рандомизированное клиническое исследование. План рандомизации был сгенерирован по закону случайных чисел на сайте www.randomization.com (seed 7481).

Набор клинического материала проводился на базе Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Республиканский клинический фтизиопульмонологический центр» Министерства здравоохранения Республики Северная Осетия-Алания (ГБУЗ РКФПЦ МЗ РСО-Алания) с сентября 2016 года по август 2019 года.

Настоящее исследование проводилось в рамках научного направления ФГБОУ ВО «СОГМА» МЗ РФ: «Проблемы травматологии, неотложной и восстановительной хирургии». Информирование согласие пациента на участие в исследовании, макет анкеты пациента одобрены этическим комитетом ФГБОУ ВО «СОГМА» МЗ РФ

Всего включено в анализ 409 пациентов, у которых диагностировалась неактивная фаза туберкулезного процесса легочной этиологии и которым по показаниям выполнялась видеоассистированная торакоскопия, из них 193 человек опиоиднезависимые (контрольная группа) и 216 человек опиоидзависимые (основная группа). Возраст пациентов составлял от 20 до 60 лет (в среднем – 38,6±6,2 года).

Критерии включения пациента в исследование:

- информированное согласие пациента на участие в исследовании;
- мужской пол;
- физический статус класса ASA_{IIA} и ASA_{IIB};
- добровольное информирование о наличии вредных привычек;
- показания к видеоассистированная торакоскопия;
- показания к тому или иному виду анестезиологического пособия (тотальная внутривенная анестезия или низкопоточная ингаляционная анестезия 1 л/мин – 1 л/мин Воздух+O₂).

Критерии исключения из исследования:

- отказ пациента от участия в исследовании (отсутствие информированного согласия);

- физический статус класса ASA_{III};
- переход на открытую операцию;
- противопоказания к проведению анестезиологического пособия по типу ТВА или низкопоточной ингаляционной анестезии;
- наличие в анамнезе поливалентной аллергии, сахарного диабета, острого нарушения мозгового кровообращения, эпилепсии, декомпенсированных нарушений сердечно-сосудистой системы, органического поражения центральной нервной системы;
- интраоперационная кровопотеря свыше 500 мл.

Из сопутствующих вредных привычек все пациенты указывали на употребление табачных изделий со стажем от 6 до 36 лет. 67% пациентов признали хроническое употребление алкоголя в течение от 3 до 20 лет. Диагноз – хроническая наркозависимость устанавливалась на основании обязательной консультации нарколога. Показания к оперативному вмешательству всем исследуемым больным было поражение легких вследствие заболевания туберкулеза легких. Оперативное вмешательство, проведенные исследуемым пациентам, в основном заключались в VATC, лобэктомия или резекции (правого или левого легкого). Все пациенты в течение от 2 до 6 лет получали комплекс препаратов, необходимых для лечения туберкулеза. У всех пациентов выявлен антитела или антигены вируса А, В или С, или их сочетание.

Группы пациентов, их количество, виды анестезиологического пособия и предоперационная подготовка приведены в Таблице 1.

Таблица 1

Группы пациентов в зависимости от вида анестезиологического пособия и предоперационной метаболотропной терапии	Количество пациентов
1А - опиоиднезависимый пациент + ТВА	31
1Б- опиоиднезависимый пациент + ремаксол + ТВА	32
1В - опиоидзависимый пациент + ТВА	31
1Г - опиоидзависимый пациент + Ремаксол + ТВА	32
2А - опиоиднезависимый пациент + ингаляционная анестезия севораном	32
2Б- опиоиднезависимый пациент + ремаксол + ингаляционная анестезия севораном	34

2В – опиоидзависимый пациент + ингаляционная анестезия севораном	33
2Г - опиоидзависимый пациент + ремаксол + ингаляционная анестезия севораном	32
3А – опиоиднезависимый пациент + ингаляционная анестезия десфлураном	32
3Б – опиоиднезависимый пациент + ремаксол + ингаляционная анестезия десфлураном	32
3В – опиоидзависимый пациент + ингаляционная анестезия десфлураном	33
3Г – опиоидзависимый пациент + ремаксол + ингаляционная анестезия десфлураном	32
3Д – опиоидзависимый пациент + тиотриазолин + ингаляционная анестезия десфлураном	23
ИТОГО	409

В рамках каждой из групп рандомизацию по подгруппам проводили методом «слепых» конвертов.

За 6 суток до проведения анестезиологического пособия для проведения гепатопротекции использовали метаболотропный препарат ремаксол (янтарная кислота + инозин + никотинамид + мелгамин + метионин). Ремаксол - регистрационный номер ЛСР-009341/09 от 19,11.2009). Противопоказанием к использованию метаболотропной терапии ремаксолом считали индивидуальную непереносимость, что определено инструкцией применению препарата (Инструкция от 19,11.2009 г ЛСР-009341/09).

Ремаксол вводили в утренние часы (с 9:00 до 12:00) внутривенно капельно в дозе 400 мл ежедневно со скоростью 4-5 мл/мин в течение 6 суток.

У 23 пациентов в течение 6 суток до проведения оперативного вмешательства и анестезиологического пособия с целью гепатопротекции использовали препарат тиотриазолин. Действующее вещество: морфолиний-Метил-Триазолил - Тиоацетат, код АТХ: S01XA, регистрационный номер: ЛСР – 002170/10.

Клинико- лабораторное обследование пациентов проводили в сроки:

- За 6 суток до предполагаемого хирургического вмешательства (в случае использования ремаксола);

- За 1 сутки до операции;
- Через 12 – 18 часов после операции и окончания анестезиологического пособия (в утренние часы).

Для исследования использовали образцы венозной крови, взятых в утренние часы, в которых определялись следующие параметры: Общий белок, фракция альбумина, общий билирубин, активность трансаминаз: аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), активность лактатдегидрогеназы (ЛДГ), активность гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП), концентрация креатинина, мочевины, глюкозы (автоматический биохимический анализатор Global 300 (BPC BioSed, Италия)

Референсными значениями считали показатели биохимических параметров, полученных у 26 добровольцев в возрасте 22 – 48 лет. Результаты, полученные в образцах крови добровольцев, укладывались в общепринятые референсные значения биохимических параметров крови.

Мониторинг безопасности пациентов в условиях ТВА и ингаляционной анестезии обеспечивался применением следующей аппаратуры:

1. Стандартный анестезиологический монитор пациента Imec 10 (Mindrai, Китай);
2. Монитор оценки глубины анестезии – БИС-монитор “Vista” (Covidien, USA).
3. Наркотно-дыхательный аппарат WATO EX – 35 с блоком капнометрии (Mindray, Китай);
4. Монитор оценки нейро-мышечной передачи TOF-Watch (Organon, Schering-PloughCorp.).

Глубина седации по данным БИС-монитора во время проведения анестезиологического пособия колебалась в пределах 48,4+2,1 (95% доверительный интервал от 48 до 51; $P=0,035$; $I2=40\%$; очень низкий уровень доказательности разброса величин). При снижении БИС-показателя ниже 48 подачу гипнотика снижали, при повышении выше 51 – повышали.

Статистические методы исследования. Результаты представлены как среднее (M), максимальное и минимальное значения (Max-Min), среднее стандартное отклонение (m). Нормальность распределения определяли по критериям Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка. Статистическую обработку (описательная статистика, попарный t-критерий для зависимых выборок, критерий Крускала—Уоллиса полученных результатов выполняли с помощью пакета программ STATISTICA 7,0 (StatSoft, Inc., USA). Статистически достоверными считали $p<0,05$. Использовали также ранговую корреляцию по Спирмену.

Результаты и их обсуждение

Течение анестезиологического пособия по методу ТВА у опиоиднезависимых и опиоидзависимых пациентов.

Биохимические показатели крови у пациентов группы 1А до и после проведения анестезиологического пособия представлены в Таблице 2.

Таблица 2 Биохимические параметры крови у пациентов до и после проведения анестезиологического пособия по методу ТВА у пациентов группы 1А

Параметры	Референсные значения (n=26)	Данные пациентов до операции (n=32)	Данные пациентов через сутки после операции (n=32)	P
Общий белок, г/л	69,30 \pm 3,22	64,22 \pm 4,12	64,86 \pm 5,54	>0,05
Фракция альбумина, г/л	42,45 \pm 2,29	40,51 \pm 3,15	41,21 \pm 3,67	>0,05
Билирубин общий, мкмоль/л	12,48 \pm 2,14	13,51 \pm 2,82	14,22 \pm 3,11	>0,05
АЛТ, МЕ/л	13,56 \pm 1,89	19,99 \pm 1,91	20,31 \pm 2,14	>0,05
АСТ, МЕ/л	14,53 \pm 2,01	20,92 \pm 2,37	21,31 \pm 2,59	>0,05
ЛДГ, МЕ/л	95,54 \pm 8,31	98,85 \pm 8,03	101,34 \pm 9,05	>0,05
ГГТП, МЕ/мл	19,99 \pm 2,02	28,13 \pm 2,76	29,14 \pm 2,89	>0,05
Креатинин, мкмоль/л	109,11 \pm 6,76	114,56 \pm 6,11	112,65 \pm 6,00	>0,05
Мочевина, ммоль/л	5,02 \pm 0,64	2,65 \pm 0,28	2,60 \pm 0,31	>0,05
Глюкоза, ммоль/л	4,51 \pm 0,39	5,11 \pm 0,52	5,21 \pm 0,41	>0,05

Примечание: P – статистическая достоверность между данными до и после окончания анестезиологического пособия

У опиоиднезависимых пациентов с наличием туберкулезного процесса до проведения анестезиологического пособия по методу ТВА имело место нарушение функциональной активности печени, которое выражалось в изменении активности ферментов, вырабатываемых в печени, снижения мочевинообразовательной функции печени. Данные изменения могли быть следствием длительного употребления противотуберкулезных препаратов, а

также и тем, что почти половина из пациентов данной группы отметила хроническое злоупотребление алкоголем.

Проведение анестезиологического пособия по методу ТВА с использованием гипнотика пропофол, миорелаксанта эсмерона и опиоидного анальгетика фентанила практически не изменила биохимических показателей, характеризующих функциональную активность печени, которая отмечалась в дооперационном периоде.

У пациентов группы 1Б исходные биохимические показатели крови также, как и в группе 1А, характеризовались нарушениями, характерными для поражения печени, а именно – снижение активности ферментов секреторных (псевдохолинэстераза - ПХЭ), экскреторных (ЩФ) и индикаторных (АлАТ, АсАТ), уровня мочевины крови. Это являлось следствием воздействия как длительного применения противотуберкулезных препаратов, так и хронического употребления алкоголя (47 % пациентов группы 1Б признались в длительном, более 10 лет хроническом употреблении больших доз алкоголя), которые ухудшают функциональное состояние печени. Предварительное, до проведения операции и анестезиологического пособия, назначение инфузий Ремаксол улучшает функциональное состояние печени, определяемое по снижению уровня ферментов АЛТ и АСТ. Одновременно в меньшей степени улучшается мочевинообразовательная функция печени.

В данной группе пациентов также не наблюдалось ухудшения биохимических показателей крови в ближайшем послеоперационном периоде под влиянием основных компонентов анестезиологического пособия: гипнотик (пропофол), опиоидный анальгетик (фентанил), миорелаксант (рокуроний). В ближайшем послеоперационном периоде количество наркотических препаратов для обезболивания (морфин гидрохлорид) в данной группе было таким же, как и в группе 1А, соответственно в среднем понадобилось $4,3 \pm 0,5$ мл 1% раствора морфина гидрохлорида.

Из особенностей анестезиологического пособия отмечается снижение потребности в недеполяризующем миорелаксанте рокурония., что может быть следствием увеличения активности холинэстеразы, которая синтезируется в печени.

У опиоидзависимых пациентов (*группа 1В*) нарушаются все функции печени: белковообразовательная, мочевиносинтезирующая, пигментообразовательная, что связано с прямым токсическим действием опиоидов, противотуберкулезных препаратов и алкоголя на печеночные клетки.

Во время проведения анестезиологического пособия по методу ТВА у опиоидзависимых пациентов группы 1В для адекватной анестезии,

миорелаксации и анальгезии требуется увеличение доз гипнотика (пропофол), миорелаксанта (эсмерон) и опиоидного анальгетика (фентанил).

Использование повышенных доз компонентов ТВА во время проведения анестезиологического пособия в еще большей степени приводит к деструкции печеночной ткани, что подтверждается повышением активности печеночных ферментов вследствие деструкции гепатоцитов. В большей степени возрастает активность фермента ГГТП в ответ на использование метода ТВА.

Опиоидзависимым пациентам в ближайшем послеоперационном периоде для адекватного обезболивания требуется почти в 3 раза больше морфина, чем опиоиднезависимым.

Предоперационная подготовка опиоидзависимых пациентов инфузией Ремакса (*группа 1Г*) улучшала показатели спектра ферментов, характеризующих функциональную активность гепатоцитов. Показатели, характеризующие белковообразовательную, мочевиносинтетическую и пигментную стороны функционирования печени оставались неизменными, то есть на уровне нарушений, которые были характерны и для группы пациентов 1В, то есть опиоидзависимых, не получавших предоперационную подготовку инфузией препаратов янтарной кислоты (Рисунок 1).

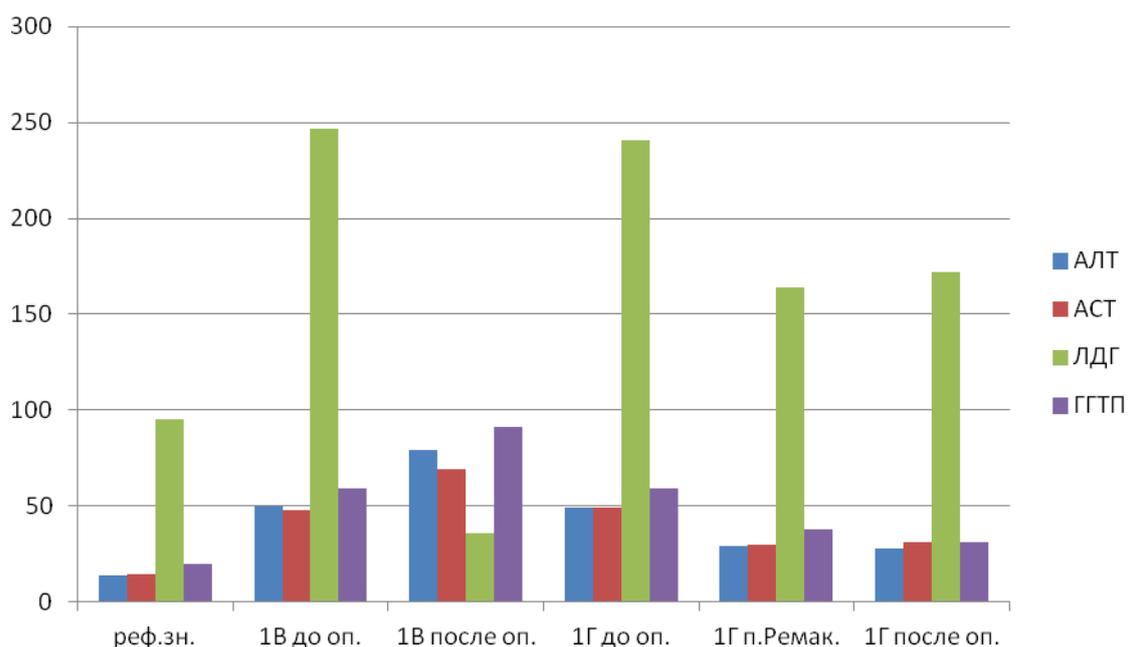


Рисунок 1 Динамика активности ферментов у пациентов групп 1В и 1Г

Обозначения: реф.зн. – референсные значения; 1В до оп.- пациенты группы 1В до операции; 1В после оп. – пациенты группы 1В после операции; 1Г до оп.- пациенты группы 1Г до операции; 1Г п.Ремакс. – пациенты группы 1Г после инфузии Ремакса; 1Г после оп.- пациенты группы 1Г после операции.

Но, если у опиоидзависимых пациентов группы 1В в послеоперационном периоде под влиянием препаратов, необходимых для проведения анестезиологического пособия по методу ТВА все биохимические показатели ухудшались, то у пациентов группы 1Г (получавших Ремаксол) показатели оставались на уровне, определяемом непосредственно перед операцией, за исключением активности фермента ГГТП, активность которого возрастала по сравнению с дооперационными значениями. Благодаря сравнительному анализу групп 1В и 1Г пациентов можно вынести заключение, инфузия препарата янтарной кислоты частично защищала функциональную активность гепатоцитов от отрицательного влияния компонентов анестезиологического пособия.

Назначение перед операцией препарата янтарной кислоты опиоидзависимым пациентам уменьшает у них потребность в опиоидах, необходимых для адекватной интраоперационной защиты, что может быть связано с «разблокированием» или частичным восстановлением мю-опиатных рецепторов от героина и его синтетических аналогов. «Высокие» дозы героина могут вызывать снижение количества и/или плотности рецепторов, а также их деструкцию и хроническую блокаду за счет снижения активности Na^+ - K^+ насоса за счет уменьшения синтеза АТФ, как и «низкие» дозы, но в меньшей степени.

Получено, что предоперационное назначение Ремаксола увеличивает интраоперационную потребность в гипнотике, необходимого для поддержания необходимой глубины седации. Это следствие стимулирующего влияния янтарной кислоты на функциональную активность головного мозга, в частности, снижения активности бета-субъединиц ГАМК-рецепторов (за счет снижения количества АТФ), через которые осуществляется основной механизм гипнотического эффекта пропофола.

Препарат янтарной кислоты ремаксол не изменял потребности в миорелаксантах, необходимых для расслабления скелетной мускулатуры во время проведения операции и анестезиологического пособия, хотя они были гораздо выше, чем у опиоиднезависимых пациентов.

Таким образом, назначение янтарной кислоты в использованных нами в дозах 400мл неоднозначно влияло на различные типы рецепторов: ухудшало активность ГАМК- рецепторов, восстанавливало активность мю-опиатных рецепторов и не влияло на активность холинорецепторов.

Течение низкпоточной ингаляционной анестезии севораном у опиоиднезависимых пациентов.

Проведение ингаляционной анестезии с использованием севорана усугубляет (*Пациенты группы 2 А*) имеющиеся сдвиги биохимических параметров у опиоиднезависимых пациентов, которые наблюдались до операции, что свидетельствует о прогрессировании патобиохимических

нарушений функции печени в послеоперационном периоде. Одновременно получено, что использование ингаляционной анестезии севораном снижает количество используемых во время наркоза недеполяризующих миорелаксантов и опиоидов, что в принципе является общеизвестным фактом о частичном миорелаксирующем и анальгетическим действием галогенсодержащих ингаляционных анестетиков.

Предоперационное назначение препарата янтарной кислоты ремаксола опиоиднезависимых *пациентам группы 2 Б* улучшает биохимические показатели – повышается содержание общего белка и фракции альбумина. Также после проведения курса ремаксомом у пациентов снизилась (хотя и не достигало референсных величин) активность четырех исследуемых ферментов, являющихся маркерами деструкции гепатоцитов.

После проведения оперативного вмешательства в условиях низкопоточной ингаляционной анестезии с использованием севорана активность ферментов вновь возросла, что указывало на дальнейший лизис гепатоцитов с выходом ферментов в кровотоки как следствие использования анестетика севорана.

Назначение в дооперационном периоде ремаксола статистически значимо не влияло на расход миорелаксантов, опиоидов при проведении наркоза с использованием севорана, которое определялось несколько меньшим (как и в группе 2А), по сравнению с пациентами, к которым анестезиологическое пособие проводилось по методу ТВА.

Инфузия ремаксола у данной группы пациентов не влияла на потребление морфина, необходимого для полноценного обезболивания пациентов в ближайшем послеоперационном периоде.

Использование анестезиологического пособия методом низкопоточной ингаляционной анестезии с использованием в качестве анестетика севорана у опиоидзависимых пациентов (*Группа 2 В*) приводит к дальнейшему повреждению гепатоцитов, о чем свидетельствует нарастание активности всех четырех исследуемых ферментов в ближайшем послеоперационном периоде. Не исключено, что данное обстоятельство может объясняться увеличением дозы севорана, необходимого для создания необходимой глубины анестезии. Одновременно страдает и билирубинообразовательная функция печени, о чем свидетельствует нарастание концентрации общего билирубина в крови (Таблица 3).

Таблица 3 Сравнительные данные активности ферментов и билирубина у опиоидзависимых пациентов группы 1В и 2В

Фермент	Время измерения	Группа 1В (ТВА)	Группа 2В (Севоран)
АЛТ МЕ/л	До операции	351±5	310 (P>0,05)
	После операции	564±5	600 (P>0,05)
АСТ МЕ/л	До операции	320±5	308 (P>0,05)
	После операции	400±5	596 (P<0,05)
ЛДГ МЕ/л	До операции	251±5	224 (P>0,05)
	После операции	370±5	397 (P>0,05)
ГГТП МЕ/л	До операции	300±5	278 (P>0,05)
	После операции	455±5	586 (P<0,05)
Общий билирубин мкмоль/л	До операции	200±5	200 (P>0,05)
	После операции	203±5	282 (P<0,05)

Примечание: показатель достоверности между величинами активности ферментов у пациентов группы 1В и 2В рассчитан по методу четырехпольной таблицы сопряженных частот.

В интраоперационном периоде расход фентанила у пациентов группы 2В ниже, чем у пациентов группы 1В (опиоидзависимые с ТВА), но в первые сутки послеоперационного периода пациентам группы 2В требуется большее количество морфина гидрохлорида, что может объясняться дополнительным повреждающим гепатотоксическим действием севорана.

Дооперационное назначение ремаксоло опиоидзависимым **пациентам группы 2 Г** улучшает показатели активности неспецифической сывороточной холинэстеразы, содержание альбумина, фибриногена, общего белка и факторов свертывания. Проведение низкопоточной ингаляционной анестезия севораном вновь ухудшает показатели ферментов, то есть ремаксол не защищает печеночную функцию от повреждающего действия севорана. При проведении наркоза севораном требуется увеличенный расход миорелаксанта и опиоидного анальгетика. Также в послеоперационном периоде пациентам данной группы 2Г требуется для полноценного обезболивания большие дозы морфина в количестве 16,0+1,5 мл, уже через 3,2+0,2 часа под контролем шкалы ВАШ, где показатель ≥ 6 , что говорит о том, что в данном случае (на

фоне севорана) ремаксол не восстанавливает чувствительность мю-опиатных рецепторов.

Течение анестезиологического пособия методом низкопоточной ингаляционной анестезии десфлураном у опиоиднезависимых и опиоидзависимых пациентов.

Низкопоточная ингаляционная анестезия десфлураном у опиоиднезависимых пациентов (*группа 3 А*) практически не изменяла функциональную активность гепатоцитов, определяемую по активности ферментов (билирубин, АЛТ, АСТ, ЛДГ, ГГТП), тогда как в группе сравнения (низкопоточная ингаляционная анестезия севораном – группа 2А) после наркоза биохимические показатели крови ухудшались (Рисунок 2).

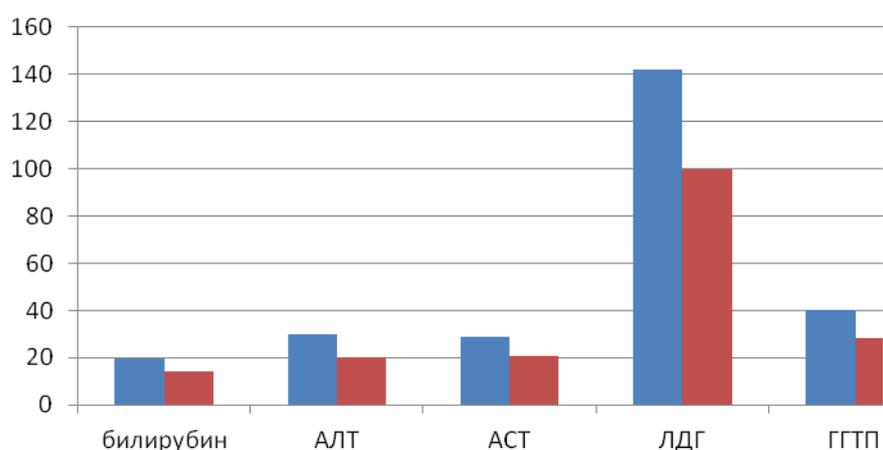


Рисунок 2 Сравнительные показатели биохимических параметров крови у пациентов после проведения низкопоточной анестезии севораном (группа 2А[■]) и десфлураном (группа 3А[■])

Обозначения: 2А – группа пациентов 2А; 3А – группа пациентов 3А; * - $P < 0,05$

Во время проведения анестезиологического пособия количество необходимых опиоидных анальгетиков (фентанил) и миорелаксантов (эсмерон) не отличалось от тех доз, которые использовались при проведении низкопоточной анестезии севораном в группе пациентов 2А. В послеоперационном периоде количество морфина гидрохлорида не отличалось от доз, которые были необходимы для полноценного обезболивания у пациентов группы 2А. Оценка необходимости обезболивания оценивалось по Визуально-аналоговой шкале боли, значение ВАШ ≥ 6 являлось показателем для обезболивания.

Назначение курса ремаксола опиоиднезависимым пациентам (*группа 3Б*) в дооперационном периоде, после сравнительного анализа, было видно улучшение показателей биохимического анализа крови, характеризующие функциональную активность печени, которая была нарушена в дооперационном периоде за счет длительного приема туберколостатических препаратов и, в ряде случаев (64%) хронического употребления алкоголя.

Все показатели течения анестезиологического пособия, включающие расход анестетика десфлурана, миорелаксанта эсмерона и опиоидного анальгетика фентанила, необходимых для адекватного течения анестезии, были сравнимы в обеих группах – группе 3А (опиоиднезависимые, не получавшие ремаксол) и в группе 3В (опиоиднезависимые, получавшие ремаксол).

Назначение курса ремаксола опиоиднезависимым пациентам (*группа 3В*) в дооперационном периоде в определенной степени улучшало показатели биохимического анализа крови, характеризующие функциональную активность печени, которая была нарушена в дооперационном периоде за счет длительного приема туберколостатических препаратов и, в ряде случаев (64%) хронического употребления алкоголя.

Все показатели, включающие расход анестетика десфлурана, миорелаксанта эсмерона и опиоидного анальгетика фентанила, необходимых для адекватного течения анестезии, были выделены для сравнения в обеих группах – группе 3А (опиоиднезависимые, не получавшие ремаксол) и в группе 3В (опиоиднезависимые пациенты, получавшие ремаксол), что отражено в Таблице 4.

Таблица 4 Сравнительная характеристика доз фентанила в интраоперационном периоде и морфина в послеоперационном периоде у опиоиднезависимых и опиоидзависимых пациентов изучаемых групп

Группы пациентов	Фентанил (мкг/кг/ч)	Морфин гидрохлорид (мл)	
1А	0,006±0,001	4,30±0,50	<i>Обозначения: P – статистическая достоверность между группами А и В; P₁ – статистическая достоверность между группами 1В и 3В; P₂ – статистическая достоверность между группами 2В и 3В.</i>
1В	0,036±0,003 P<0,001	12,20±1,00 P<0,05	
2А	0,004±0,001	4,00±0,50	
2В	0,030±0,002 P<0,001	15,00±1,50 P<0,01	
3А	0,003±0,001	4,50±0,50	
3В	0,026±0,001 P<0,001 P ₁ <0,05	10,50±1,00 P<0,05 P ₂ <0,05	

Анестезиологическое пособие в виде низкопоточной ингаляционной анестезии с использованием ингаляционного анестетика десфлурана (*пациенты группы 3 Г*) не изменяло изучаемые показатели биохимического спектра крови, определяемые у опиоидзависимых пациентов после проведения курса лечения ремаксолем.

Расход ингаляционного анестетика десфлурана был одинаков в обеих группах пациентов (группы 3 В и 3 Г). Количество недеполяризующего миорелаксанта эсмерона, необходимого для адекватной миоплегии во время операции, было статистически достоверно ниже в группе пациентов 3 Г, то есть которым вводили ремаксол.

Количество израсходованного в процессе анестезиологического пособия опиоидного анальгетика фентанила было статистически достоверно меньше в группе опиоидзависимых пациентов, которым перед операцией и наркозом назначался ремаксол, это было следствием улучшения гепатопротекторной функции печени на фоне препарата янтарной кислоты.

Течение ингаляционной анестезии с использованием десфлурана у опиоидзависимых пациентов, получавших в дооперационном периоде инфузии тиотриазолина.

Гепатопротекторная терапия у опиоидзависимых пациентов в дооперационном периоде тиотриазолином улучшает показатели функциональной активности печени перед наркозом, а десфлуран не ухудшает показатели в послеоперационном периоде. При этом следует отметить, что назначение тиотриазолина не снижает потребности в миорелаксантах и опиоидах в интра-, ни и послеоперационном периодах.

Поскольку скорость метаболизма опиоидных анальгетиков зависит от функционального состояния печени, необходимо было установить корреляционную зависимость между отдельными биохимическими показателями, характеризующими функцию печени, и потребностью в наркотических анальгетиках у опиоидзависимых пациентов. Полученные результаты приведены в Таблице 5.

Таблица 5 Корреляционная зависимость между биохимическими показателями и потреблением опиоидов

Биохимический показатель	Группы пациентов	Коэффициент корреляции (r=)
Общий белок, г/л	<i>1В</i> (опиоидзависимые + ТВА)	-0,163

	<i>1Г</i> (опиоидзависимые+ТВА+ремаксол)	-0,173
	<i>2В</i> (опиоидзависимые+севоран)	-0,171
	<i>2Г</i> (опиоидзависимые+севоран+ремаксол)	-0,186
	<i>3В</i> (опиоидзависимые+десфлуран)	-0,196
	<i>3Г</i> (опиоидзависимые+десфлуран+ремаксол)	-0,211
Альбумин, г/л	<i>1В</i> (опиоидзависимые+ТВА)	-0,111
	<i>1Г</i> (опиоидзависимые+ТВА+ремаксол)	-0,146
	<i>2В</i> (опиоидзависимые+севоран)	-0,121
	<i>2Г</i> (опиоидзависимые+севоран+ремаксол)	-0,140
	<i>3В</i> (опиоидзависимые+десфлуран)	-0,164
	<i>3Г</i> (опиоидзависимые+десфлуран+ремаксол)	-0,171
АЛТ, МЕ/л	<i>1В</i> (опиоидзависимые+ТВА)	+0,366
	<i>1Г</i> (опиоидзависимые +ТВА+ремаксол)	+0,317
	<i>2В</i> (опиоидзависимые+севоран)	-0,228
	<i>1Г</i> (опиоидзависимые+севоран+ремаксол+	+0,328
	<i>3В</i> (опиоидзависимые+десфлуран)	+0,314
	<i>3Г</i> (опиоидзависимые+десфлуран+ремаксол)	+0,378
АСТ, МЕ/л	<i>1В</i> (опиоидзависимые+ТВА)	+0,309
	<i>1Г</i> (опиоидзависимые+ТВА+ремаксол)	+0,321
	<i>2В</i> (опиоидзависимые+севоран)	-0,281
	<i>2Г</i> (опиоидзависимые+севоран+ремаксол)	+0,299
	<i>3В</i> (опиоидзависимые+десфлуран)	+0,326
	<i>3Г</i> (опиоидзависимые+десфлуран+ремаксол)	+0,399
ЛДГ МЕ/л	<i>1В</i> (опиоидзависимые+ТВА)	+0,309
	<i>1Г</i> (опиоидзависимые+ТВА+ремаксол)	+0,314
	<i>2В</i> (опиоидзависимые+севоран)	

	<i>2Г</i> (опиоидзависимые+севоран+ремаксол)	-0,231
	<i>3В</i> (опиоидзависимые+десфлуран)	+0,296
	<i>3Г</i> (опиоидзависимые+десфлуран+ремаксол)	+0,355
		+0,391
ГГТП МЕ/л	<i>1В</i> (опиоидзависимые+ТВА)	+0,567
	<i>1Г</i> (опиоидзависимые+ТВА+ремаксол)	+0,776
	<i>2В</i> (опиоидзависимые+севоран)	+0,714
	<i>2Г</i> (опиоидзависимые+севоран+ремаксол)	+0,781
	<i>3В</i> (опиоидзависимые+десфлуран)	+0,532
	<i>3Г</i> (опиоидзависимые+десфлуран+ремаксол)	+0,788
Мочевина ммоль/л	<i>1В</i> (опиоидзависимые+ТВА)	+0,289
	<i>1Г</i> (опиоидзависимые+ТВА+ремаксол)	+0,291
	<i>2В</i> (опиоидзависимые+севоран)	+0,272
	<i>2Г</i> (опиоидзависимые+севоран+ремаксол)	+0,294
	<i>3В</i> (опиоидзависимые+десфлуран)	+0,264
	<i>3Г</i> (опиоидзависимые+десфлуран+ремаксол)	+0,293

Обозначения: - - отрицательная корреляционная зависимость; + - положительная корреляционная зависимость; $\leq 0,250$ – слабая корреляционная зависимость; $\geq 0,250$ – умеренная корреляционная зависимость; $\geq 0,700$ – сильная корреляционная зависимость.

Известно, что в механизме антиноцицептивного действия опиоидных пептидов важное место занимает их взаимодействие с ГАМК-ергической тормозной системой. Болевой стимул приводит к реакции ГАМК-ергической системы, стимулируется опиоидергическая и опосредовано, повторно стимулируется ГАМК. В условиях анестезии, болевой стимул подавляется агонистами опиоидов (фентанил, морфин), что приводит к активации эндогенной ГАМК-системы. Дополнительно, в условиях как тотальной внутривенной анестезии (медиаторы ГАМК А и В рецепторов: пропофол, тиопентал), так и ингаляционной (севофлуран, изофлуран) ГАМК система активируется экзогенно. Однако в клинических условиях недостаточной

активации опиоидной системы (опиоидзависимые пациенты) существует необходимость в увеличении доз препаратов для активации ГАМК-ергической системы. Восстановление восприимчивости к экзогенным опиоидам, путем восстановления рецептурного аппарата, прежде всего, печени (за счет увеличения продукции цитохрома P₄₅₀), приводит к снижению необходимого для адекватной анестезии количества опиоидов и гипнотиков (пропофол, десфлуран, севоран).

Данные по временным промежуткам до назначения первого обезболивания в послеоперационном периоде приведены в Таблице 6.

Таблица 6 Сравнительная оценка времени назначения первой инъекции морфина гидрохлорида время после операции (≥ 6 баллов по шкале ВАШ)

Группы	Время первой инъекции морфина гидрохлорида в послеоперационном периоде
1А	8,1 \pm 1,1 часа
1Б	8,4 \pm 1,3 часа
1В	8,4 \pm 1,3 часа
1Г	4,4 \pm 0,5 часа
2А	8,3 \pm 1,3 часа
2Б	8,5 \pm 1,3 часа
2В	3,1 \pm 0,1 часа
2Г	3,2 \pm 0,2 часа
3А	7,6 \pm 0,4 часа
3Б	7,9 \pm 0,4 часа
3В	4,6 \pm 0,4 часа
3Г	5,8 \pm 0,4 часа
3Д	5,3 \pm 0,3 часа

Таким образом, удалось, в порядке убывания, выстроить значимость того или иного биохимического показателя, характеризующего функциональную активность печени, в отношении снижения потребности в наркотических препаратах у опиоидзависимых пациентов.

Исходя из приведенных данных, мы смогли ответить на стратегический вопрос: какой вид анестезиологического пособия наиболее приемлем у опиоидзависимых пациентов. Схематично это приведено на Рисунке 3.



Рисунок 3 Расположение основных видов анестетиков для анестезиологического пособия по эффективности относительно повреждения функции печени и рецепторного аппарата

На первом месте стоит анестезиологическое пособие по схеме низкопоточной ингаляционной анестезии с использованием десфлурана. Но втором месте – тотальная внутривенная анестезия с использованием в качестве гипнотика пропофола. Наименее желательна у опиоидзависимых пациентов низкопоточная ингаляционная анестезия с использованием севорана.

Мы получили следующие эффекты при использовании препарата ремаксола (Рисунок 4).

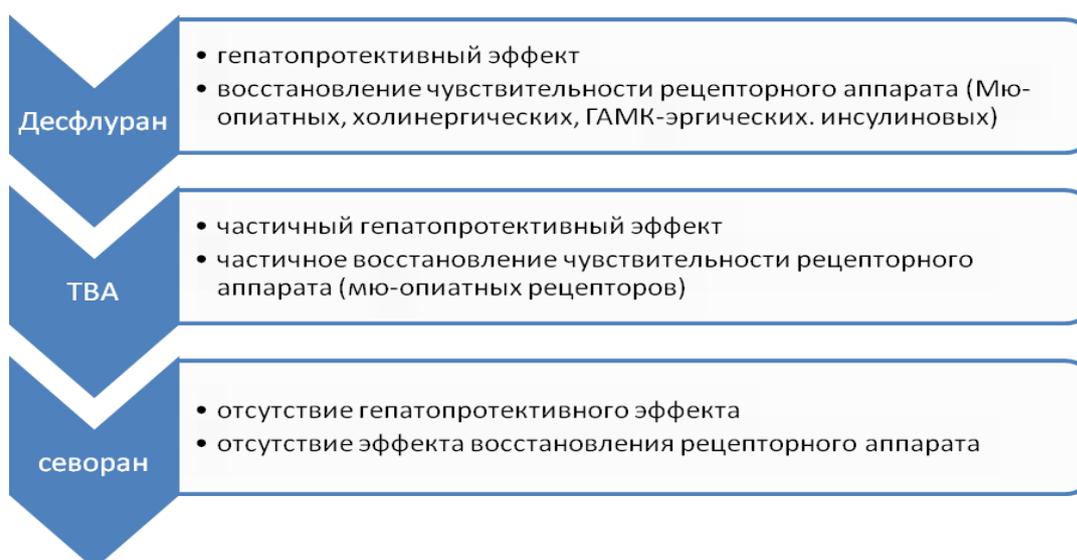


Рисунок 4 Степень эффективности сочетания препаратов анестезиологического пособия с препаратом ремаксолом

В результате проведенного исследования можно констатировать, что рассмотрены оба анонсированных стратегических направления, а именно: выбран наиболее щадящий метод анестезиологического обеспечения при проведении оперативных вмешательств на бронхолегочной системе у опиоидзависимых пациентов и разработана методология, которая в наибольшей степени защищает печень и восстанавливает чувствительность рецепторного аппарата (холинергических, опиатных, ГАМК-ергических рецепторов). Последнее наиболее важно в отношении восстановления чувствительности мю-опиатных рецепторов, что, с практической точки зрения, позволяет уменьшить использование опиоидов без ухудшения качества анестезии как во время проведения оперативного вмешательства, так и в ближайшем послеоперационном периоде.

Выводы

Проведенное исследование позволило повысить качество анестезии у опиоидзависимых пациентов путем разработки опиатсберегающих технологий, основанных на гепатопротективной предоперационной подготовке, выявления основных видов анестетиков для анестезиологического пособия по эффективности относительно повреждения функции печени и рецепторного аппарата, и снижения интраоперационного расхода как наркотических, так и седативных препаратов.

1. Различные способы проведения анестезиологического пособия у опиоидзависимых пациентов с туберкулезом легких оказывают неоднозначное дополнительное токсическое влияние на функцию печени. Путем использования гепатопротективных препаратов возможно предотвратить повреждающее влияние препаратов для наркоза и тем самым уменьшить потребление опиоидов.

2. Как у опиоиднезависимых, так и опиоидзависимых пациентов с туберкулезом легких после проведения анестезиологического пособия по методу низкопоточной ингаляционной анестезии с использованием десфлурана не нарушает функциональное состояние печени. Проведение тотальной внутривенной анестезии с использованием гипнотика пропофола оказывает гепатотоксическое действие. Выраженное гепатотоксическое действие оказывает проведение низкопоточной анестезии с использованием севорана.

3. Трансформация опиоидных анальгетиков происходит в печени и напрямую зависит от ее состояния (уровня цитохрома P₄₅₀), этим обуславливается выраженность токсического действия анестезиологического пособия на функциональное состояние печени, тем больше необходимо опиоидов как во время проведения анестезиологического пособия, так и в ближайшем послеоперационном периоде для адекватного обезболивания,

разработанная стратегия позволяет достоверно уменьшить использование опиоидов без ухудшения качества анестезии как во время проведения оперативного вмешательства, так и в ближайшем послеоперационном периоде.

4. Увеличение токсического влияния анестезиологического пособия приводит к повышению использования агонистов ГАМК-ергических рецепторов, что связано с недостаточным воздействием наркотических анальгетиков на опиатные рецепторы и требуется дополнительная стимуляция обезболивающего эффекта через ГАМК а и ГАМК в рецепторы.

6. Активность фермента, характеризующего степень токсического повреждения печени гамма-глутамилтранспептидазы может быть критерием прогнозирования потребности в опиоидных препаратах, необходимых для адекватного обезболивания опиоидзависимых пациентов во время проведения анестезиологического пособия и в ближайшем послеоперационном периоде.

7. Гепатопротекторный препарат тиотриазолин улучшает функциональную активность печени у опиоидзависимых пациентов в предоперационном периоде, но не восстанавливает чувствительность опиатных рецепторов.

Практические рекомендации

1. При подготовке опиоидзависимых пациентов с туберкулезом легких к проведению плановой операции на бронхолегочной системе в условиях низкопоточной анестезии с использованием десфлурана или тотальной внутривенной анестезии с использованием в качестве гипнотика пропофола необходимо за 6 дней до операции назначить ежедневные внутривенные инфузии препарат ремаксол в количестве 400 мл или тиотриазолина в количестве 100 мг на 200 мл физиологического раствора.

2. С целью мониторинга степени повреждения функций печени у опиоидзависимых пациентов необходимо определять активность ферментов АЛТ, АСТ, ЛДГ, ГГТП. Снижение активности фермента ГГТП свидетельствует о возможности снижения потребности в опиоидах (фентанил, морфин) гидрохлорид при интраоперационном и послеоперационном обезболивании опиоидзависимых пациентов.

3. При планировании анестезиологического пособия больным туберкулезом легких для обеспечения операции на бронхолегочной системе предпочтение должно быть отдано методике низкопоточной ингаляционной анестезии с использованием анестетика десфлурана

СПИСОК РАБОТ, В КОТОРЫХ ОПУБЛИКОВАНЫ ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ ДИССЕРТАЦИИ

Работы, опубликованные в рецензируемых изданиях:

1. **С.К. Калоева**, З.Т. Гасиев, В.Д. Слепушкин, Г.В. Цориев, М.С. Гутнов, В.В.Кривошеин // Российский журнал боли 2020, т. 18, спецвыпуск стр. 72 // «Транскраниальная электростимуляция в послеоперационном обезболивании у пациентов после выполнения» *(Лично соискателем выполнен подбор информации, анализ результатов, литературное оформление статьи, подготовка статьи в печать)*

2. **С.К.Калоева**, З.Т. Гасиев, В.Д. Слепушкин // «Периоперационное обезбоживание опиатзависимых пациентов при различных видах анестезиологического пособия» // Российский журнал боли 2020, т. 18, спецвыпуск стр. 74-75 *(Лично соискателем выполнен подбор информации, анализ результатов, литературное оформление статьи, подготовка статьи в печать)*

Работы, опубликованные в других изданиях:

1. В.Д. Слепушкин, **С.К. Калоева**. Г.Г. Бестаев // «Анестезиологические аспекты периоперационной безопасности пациентов» // Медицинские науки 2017. №7 – с. 154-160

2. **S.K. Kaloeva** // «Features of total intravenous anesthesia in opiate-dependent patients» // International conference. Process management and scientific developments. Birmingham United Kingdom, February 6 2020. P. 121-127

Работы апробационного характера

3. В.Д. Слепушкин, **С.К. Калоева**, Б.М. Малиев // «Использование препаратов янтарной кислоты при подготовке к анестезиологическому пособию у опиатзависимых пациентов» // Научно-практический журнал «Университетская клиника». Материалы III Международного медицинского форума Донбасса, 14-15 ноября 2019г. Стр. 197-198

4. В.Д. Слепушкин, **С.К. Калоева** // «Периоперационное обезбоживание опиатзависимых пациентов при различных видах анестезиологического пособия» // XXVI Российская научно-практическая конференция с международным участием. Медицина боли: от понимания к действию. г. Владивосток 17-19 сентября 2020г. Стр. 72-73

5. В.Д. Слепушкин, **С.К. Калоева** // «Назначение сукцинатсодержащих препаратов снижает потребность в опиоидах в интраоперационном периоде у наркозависимых пациентов» // Северо-Осетинская государственная медицинская академия

6. **С.К. Калоева.** // «Специфика анестезиологического пособия у опиоидзависимых больных при операциях на бронхо-легочной системе» Молодые ученые – медицине, г. Владикавказ 20-21 мая 2016 года.

Объекты интеллектуальной собственности:

7. **Г.В.Цориев, В.Д. Слепушкин, С.К.Калоева** // «Способ прогнозирования наступления болевого синдрома у пациентов после торакоабдоминальных операций» // Патент на изобретение №2685490.

Список использованных сокращений

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АСТ – аспартатаминотрансфераза

АТФ – аденозинтрифосфорная кислота

ГАМК – гамма-аминомасляная кислота

ГГТП – гамма-глутамилтранспептидаза

ДИ – доверительный интервал

ЛДГ – лактатдегидрогеназа

САД – систолическое артериальное давление

ТВА – тотальная внутривенная анестезия

ЧСС – частота сердечных сокращений

ЭКГ – электрокардиограмма

ASA – шкала оценки физического состояния пациента американской ассоциации анестезиологов

BIS – БИС-спектральный монитор

EtCO₂ – содержание углекислого газа в выдыхаемом воздухе

SpO₂ – насыщение гемоглобина кислородом артериализованной крови

ВАТС- видеоассистированная торакоскопия