

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы. Проблемы анестезии у наркозависимых пациентов, проявляются «парадоксом опиоидов», связанным с активацией рецепторов ноцицептина и освобождением диноρφина, 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 примерно до 1 млн. человек (Заболотских И.Б. с соавт., 2018). В Российской Федерации 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, составляя 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.B., 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).

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) не достаточно информации для адекватного проведения 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).

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.

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 гепатотоксичного действия на печень у опиоидзависимых пациентов препаратов, используемых для проведения анестезиологического пособия – пропопофола (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 -опиатных 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 севофан 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 и списка использованной литературы, содержащий 160 источников из них 92 отечественных исследований и 68 зарубежных. Работа иллюстрирована 36 таблицами и 10 рисунками.

ГЛАВА 1 ОПИОДЗАВИСИМЫЙ ПАЦИЕНТ-ПРОБЛЕМНЫЙ ПАЦИЕНТ ДЛЯ АНЕСТЕЗИОЛОГА (обзор литературы)

1.1. Особенности анестезиологического пособия у опиоидзависимых пациентов

Эпидемиология наркозависимости

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 2008 году около 1,7 млн человек в возрасте от 12 лет и старше в США были отнесены на основе критериев, изложенных в Диагностическом и статистическом руководстве по психическим расстройствам (DSM-IV), к лицам, незаконно употребляющим наркотические препараты. В период с 2004 по 2008 годы процент лиц, зависимых от опиоидных обезболивающих, возрос с 0,6 до 0,8 % [ManchikantiL., SinghA., 2008]. В развитых странах приблизительно 0,7% взрослых людей регулярно употребляют кокаин из-за его доступности и снижения стоимости. По состоянию на 2015 год повышенные темпы рекреационного использования и наркомании объясняются чрезмерным назначением медицинскими работниками опиоидных препаратов и дешевизной незаконного героина [Gray E., 2014]. Примерно 19% американцев в возрасте от 18 до 25 лет признаются, что

употребляли кокаин чаще, чем раз в неделю [National Institute...,2009]. Потребление кокаина в Великобритании также растет: цифры Управления национальной статистики показывают увеличение числа смертей, связанных с употреблением кокаина, на 58%. Эти смерти (несчастные случаи, самоубийства, передозировка) характерны для гораздо более молодой группы людей [Officefor...,1993].

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, все равно остается достаточно высокой, составляя 172,5 на 100 тысяч населения [[https://static-2.rosminzdrav./ru/](https://static-2.rosminzdrav.ru/), 2015].

Сегодня в практике мы сталкиваемся с двумя видами опиоидзависимых пациентов, которые по тем или иным причинам попадают 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 [GutsteinН.В., AkilН., 2010].

По виду потребляемых наркотических препаратов пациенты условно распределяются следующим образом [Спасова А.П.,2002; Иванец Н.Н. с соавт., 2008; Трембач Н.В., Заболотских И.Б., 2018]:

- потребители кокаина (F14);
- потребители героина («уличные потребители» наркотиков);
- рецептурные потребители наркотиков типа морфина (F11) (онкозаболевания и другие хронические болевые синдромы, для купирования которых выписываются наркотические препараты);
- потребители марихуаны (каннабиоидов, F12);

- потребители «клубных» наркотиков типа экстази, гамма-гидроксибутирата, кетамина, летучих ингалянтов (F18).

Способами употребления опиоидов являются: пероральный, интраназальный, курение, инъекции (подкожные, внутримышечные, внутривенные).

В настоящее время беспрецедентный опиоидный кризис глубоко затронул ряд западных обществ, в том числе Соединенные Штаты Америки, Канаду, Австралию [LirkP., RathmellJ.P., 2019]. Этот кризис коренится в благих намерениях введения боли в качестве «пятого показателя жизненно важных функций» и в усилиях лечения боли как при острой, так и при хронической боли [LirkP., RathmellJ.P., 2019]. С 2000 по 2010 годы количество назначений опиоидов увеличилось с 164 млн до 234 млн и более, а число смертей от передозировки наркотиков по рецепту выросло с 16 651 человек в 2010 г до 18 893 человек в 2014 г [SoelbergC.D., et al., 2017].

Анестезиологи также вносят определенный вклад в формирование групп опиоидзависимых пациентов при использовании больших доз опиоидов в процессе анестезиологического пособия, когда в ближайшем послеоперационном периоде формируется гипералгезия, требующая дополнительного назначения наркотических анальгетиков [VeyskemansF., 2019]. В связи с этим, в последние годы все больше призывов звучат к сообществу анестезиологов о проведении так называемой «опиоидсберегающей анестезии» или к полному отказу от использования наркотических анальгетиков путем их замены другими адьювантами в схемах мультимодальной анальгезии, и/или регионарными методами анестезии [Чурюканов М.В. с соавт., 2018; NarinderR., 2016; SchweakE.S., MarianoE., 2018; LavandHommeP., 2019].

Источниками 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 такими заболеваниями как СПИД, остеомиелит, анемия, миопатия, психические, неврологические расстройства [Иванец Н.Н. с соавт., 2008; Gustein H., Akil H., 2010; Stoelling R.K., Dierdorf S.F., 2002; Kuczkowski K., 2003; Vimbach D.L., et al., 2001]. У лиц, употребляющих каннабиоиды, имеется еще одна проблема – длительность действия наркотика из-за быстрой аккумуляции в жировой ткани и пролонгированной элиминации – в течение нескольких дней после употребления последней дозы [Echeverria-Villalobos M., 2019].

Анальгетический компонент анестезиологического обеспечения

Главной проблемой при проведении анестезиологического пособия у опиоидзависимых пациентов остается обеспечение адекватного анальгетического компонента. К сожалению, литература по данной проблеме представлена не достаточным количеством источников, особенно – отечественная. Даже в национальном руководстве по анестезиологии (2011) нет достоверных данных об особенностях проведения 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]. Отечественные клинические рекомендации указывают, что у пациентов с опиоидной зависимостью дозы опиоидных анальгетиков следует увеличивать на 30-100% [Муронов А.Е. с соавт., 2016; Заболотских И.Б. с соавт., 2018; Rapp S.E. et al., 1995]. Пациенты с опиоидной зависимостью нуждаются в более высоких дозах наркотических анальгетиков как во время анестезии, так и в послеоперационном периоде без особого риска передозировки и развития угрожающих жизни побочных эффектов [Спасова А.П., 2002; Медведев Ю.А. с соавт., 2014; Roizen M.F., 2000; Mehta V., Langford R.M., 2006]. Все это связано с тем, что у лиц, злоупотребляющих наркотиками, снижен болевой порог [Kompton P. et al., 2000; Laulin J.P. et al., 1999].

Как у потребителей классических опиоидов типа морфина и героина, так и у потребителей кокаина в случае необходимости купирования болевого синдрома необходимо значительное увеличение наркотических анальгетиков. Это было показано в проспективном когортном исследовании, проведенном у ветеранов боевых действий США [Banerjee G. et al., 2019]. Даже потребителей так называемых «легких» наркотиков типа марихуаны создаются проблемы с обезболиванием.

В эксперименте на крысах было показано, что агонист каннабиноидных рецепторов 2 JWH015 способствует возникновению гипералгезии в ответ на относительно небольшие дозы ремифентанила [MaZ. et al., 2012]. Потребление конопли, марихуаны значительно снижает порог болевой чувствительности у пациентов [Khelemsky M.Y. et al., 2017; Livingston M.D. et al., 2017]. У лиц, хронически употребляющих коноплю, в послеоперационном периоде (операции по поводу воспалительных заболеваний кишечника) необходимо большее количество опиоидов для купирования болей [Noreen J. et al., 2019]. Попытки дооперационного использования габапентина с целью снижения интенсивности послеоперационного болевого синдрома не увенчались особым успехом. Болюсное назначение 1200 мг габапентина у опиоидзависимых пациентов снижало потребность в морфине и уменьшало чувство боли лишь в течение короткого времени – 1-2 часа, что было продемонстрировано в двойном рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании [Saeed K. et al., 2019].

Таким образом, в целом можно констатировать, что потребление любых наркотических средств снижает порог болевой активности и требует, в случае необходимости, назначение для купирования болевого синдрома значительно больших доз опиоидных анальгетиков. Это касается непосредственно проведения самого анестезиологического пособия, так и ближайшего послеоперационного периода [Спасова А.П., 2002; Заболотских И.Б. с соавт., 2018; Трембач Н.В., Заболотских И.Б., 2018].

Трудности обеспечения адекватного уровня анальгезии в процессе проведения анестезиологического пособия с использованием только одних наркотических анальгетиков привели к тому, что назначение данных наркотических препаратов начали заменять концепцией полимодальной анальгезии у пациентов с опиоидной зависимостью [Баландин В.В., Горобец Е.С., 2014; Buvanendran A., Kroin J.S., 2009]. В качестве средств, позволяющих снизить ноцицептивную импульсацию, рекомендуют использовать: агонисты альфа₂-адренергических рецепторов (клофелин, дексмедетомидин), нестероидные противовоспалительные препараты, антагонисты NMDA-рецепторов (кетамин, магния сульфат), противосудорожные препараты (габапентин, прегабалин). Но, назначение габапентина в относительно высоких дозировках уменьшало потребность в морфине и снижало интенсивность болевого синдрома в течение очень короткого времени – только 1-2 часа [Saeed K. et al., 2019]. Следует также понимать, что все неопиоидные адьюванты имеют побочные эффекты и их назначение следует рассматривать как часть общего риска [Veyskemans F., 2019]. Рекомендуется также использовать сочетание различных видов анестезии (региональные анестезии, нейроаксиальные блокады), орошение операционных ран местными анестетиками, длительную предоперационную седацию для снижения применения опиоидов [Муронов А.Е. с соавт., 2016; Заболотских И.Б. с соавт., 2018; Mata Francisko N.C., Gonzalez Suarez C.V., 2019]. Такие же подходы в виде мультимодальной анестезии применимы и рекомендованы для терапии боли в современной торакальной хирургии [Базаров Д.В. с соавт., 2019]. Однако, при этом высока вероятность возникновения гипотензии во время проведения спинальной и эпидуральной анестезии у наркозависимых пациентов. Также имеется высокий риск инфекционных осложнений при использовании нейроаксиальных методов анестезии, поскольку пациенты склонны к развитию инфекционных осложнений, а также проблем с обеспечением проходимости дыхательных путей [Заболотский И.Б. с соавт., 2018].

Таким образом, в настоящее время отсутствует какая-либо стратегия преимущественного использования того или иного вида анестезиологического пособия у опиоидзависимых пациентов для получения основной цели – уменьшения периоперационного использования наркотических препаратов для обеспечения адекватной анестезии.

Анестетики и гипнотики

Для хронического наркомана не существует идеального анестетика, так как злоупотребление психоактивными веществами изменяет нормальные физиологические реакции, в том числе и соотношение активности эндогенной ноцицептивной и антиноцицептивной систем [Fukuda K., 2005].

Имеются и другие особенности течения анестезиологического пособия у опиоидзависимых пациентов. Например, мидазолам в дозе 10 мг оказывает кратковременное гипнотическое действие, а ЭЭГ и БИС- спектральный монитор не отражают глубину анестезии у пациентов, употребляющих кокаин [Lopes C.V. et al., 2017]. В отечественных клинических рекомендациях и отдельных литературных источниках указывается, что необходимо избегать применения кетамина, атропина, устаревших галогенсодержащих анестетиков (галотан) [Спасова А.П., 2002; Заболотских И.Б. с соавт., 2018]. Общую анестезию целесообразно проводить с помощью высокоуправляемых ингаляционных анестетиков [Морган-мл. Дж. Э., Мэгид М.С., 2013], к которым на сегодняшний день относится десфлуран. Десфлуран практически полностью элиминируется в неизменном виде и поэтому вероятность токсического повреждения почек или печени чрезвычайно мала. Нет данных в пользу клеточной или органной токсичности десфлурана [Калви Т.Н., Уильямс Н.Е., 2007]. Наоборот, указывается, что десфлуран не влияет на функциональные печеночные пробы и не вызывает признаков повреждения печени после анестезии [Мощев Д.А., Лубнин А.Ю., 2014; Trainen P. et al., 1998; Weiskopf R.B. et al., 1992; Shin, Seokyun et al., 2019]. Десфлуран по сравнению с севофлураном обладает более высоким протективным и

антиоксидантным эффектом в отношении печеночной ткани, что важно в первой фазе реперфузии печени при ее трансплантации [Molin,SilueZ.F. et al.,2014]. Десфлуран подвергается минимальной биотрансформации в печени [Морган Д.Э., Мэгид С.М., Марри МД.,2011; Сидоров В.А. с соавт., 2010], значительно расширяет пиальные артерии и венулы головного мозга[KojiSakataetal., 2019]. За счет низкого метаболизма десфлуран практически не обладает гепато- и нефротоксичностью [Белоусов Д.Ю. с соавт., 2014]. Десфлуран обеспечивает лучшую защиту головного мозга по сравнению с пропофолом, что показано по уровню белка С100 [Алиев В.А., 2019]. Использование десфлурана в кардиальной хирургии обеспечивает кардиопротективный эффект, что регистрируется по снижению летальности у кардиохирургических пациентов, как показано в мета-анализе рандомизированных клинических исследований [LandoniG. et al., 2007]. Использование десфлурана клиническими эффектами превышает севоран: раннее открытие глаз, выполнение вербальных команд, ориентация, а также более раннее время экстубации [BarrioPerezI.M. et al., 2019]. Применение пропофола и тиопентала натрия для индукции анестезии у наркоманов является наиболее безопасным и эффективным [NorieK.C. et al., 2001].

Миорелаксанты.

Что касается вопросов использования миорелаксантов при проведении анестезиологического пособия, то здесь имеются лишь единичные указания: не применять сукцинилхолин [Спасова А.П.,2002], так как у употребляющих кокаин развивается гиперчувствительность к сукцинилхолину [YatlovP.etal., 1979], что может быть связано с низким уровнем активности холинэстеразы в плазме крови [BrownlowH.A., RappachanJ., 2002]. Аналогичная ситуация отмечается и у лиц, злоупотребляющих табакокурением [Бестаев Г.Г., Слепушкин В.Д., 2019]. Хотя есть и другое мнение, а именно, что применение сукцинилхолина, вероятно, безопасно, хотя и есть риск развития злокачественной гипертермии [Заболотских И.Б. с соавт., 2018]. Хроническое применение ингаляционных анестетиков, каннабиоидов повреждает печень и

почки, тем самым уменьшается клиренс и опиоидов и миорелаксантов [Turowski S.G. et al., 2007]. Не рекомендуется ранняя декураризация [Спасова А.П., 2002], хотя данное положение не объясняется.

Таким образом, у опиоидзависимых пациентов, безусловно, имеются значительные особенности при проведении анестезиологического пособия при выполнении хирургических вмешательств и манипуляций. Наиболее лежащая на поверхности проблема – минимализация применения или не применение опиоидных анальгетиков при сохранении адекватного обезболивания. Также, по-видимому, имеются вопросы и с использованием гипнотиков, миорелаксантов, но эта проблема еще нуждается в дополнительном изучении.

1.2. Патология внутренних органов у опиоидзависимых пациентов

Нервная система

У всех опиоидзависимых пациентов выявляется ослабление памяти в виде способности к запоминанию, колебания внимания [Рсчкоускас Г.С. с соавт., 2019].

Хроническое употребление кокаина влияет на поведение, снижает мозговой кровоток, приводит к возникновению мозгового васкулита, инфаркту мозга из-за вазоспастической ишемии, тромбоза или цереброваскулярного кровоизлияния [Lucena J. et al., 2010]. Инсульты, вызванные крэк-кокаином, в 15% случаев развиваются как ишемические и в 55% случаев – как геморрагические [Brownlow H.A., Rappachan J., 2002]. Цереброваскулярные повреждения могут происходить при любом пути злоупотребления наркотиком: вдыхание, инъекции [Daras M. et al., 1994]. Кокаин может приводить к развитию судорожных приступов у ранее не испытывавших их пациентов и снизить судорожный порог у пациентов с эпилепсией [Заболотских И.Б. с соавт., 2018].

Применение «клубных» наркотиков и каннабиоидов вызывает эйфорию, эмоциональную лабильность, сексуальную расторможенность. Блокаторы NMDA рецепторов (кетамин) в низких дозах приводят к чувству расслабления. При использовании более высоких доз могут возникать острые психотические состояния, галлюцинации, нарушение зрения, а также состояние кататонии, когда человек находится в неподвижном состоянии с пустым взглядом и непроизвольным слюноотделением («кетаминовая дыра») [Заболотских И.Б. с соавт.,2018; Трэмбач Н.В., Заболотских И.Б., 2018].

Респираторная система

Наиболее распространенное заболевание легких у кокаиновых наркоманов – кашель с образованием черной слюны. Прямое отрицательное воздействие кокаина на легочную систему включает пневмонит, легочное кровоизлияние, буллообразование и пневмоторакс [SolaniL. et al.,2008].

Постоянное вдыхание порошка кокаина приводит к прогрессирующему ишемическому некрозу эпителия верхних дыхательных путей, вызывая изменения – от перфорации носовой перегородки до разрушения твердого неба, верхней челюсти и стенки орбиты с остеомиелитом [Медведев Ю.А. с соавт., 2014]. У кокаинистов развивается интерстициальный пневмонит, облитерирующий бронхиолит, инфаркты легкого вплоть до отека легких [BrownlowH.A., PappachanJ.,2002].

Курение марихуаны и метамфетамина вызывает прямое повреждение эпителия бронхолегочной системы, нередко наблюдаются корки вокруг губ и носа, возможно развитие ринита. Воспалительный процесс в легких, связанный с хроническим употреблением каннабиоидов, вызывает постоянный кашель, пневмонит [Заболотских И.Б. с соавт., 2018;Khelemsky Y. et al., 2017; LivingstoneM.D. et al., 2017], обструкцию дыхательных путей за счет бронхиальной гиперсекреции [Echeverria-VillalobosM. et al., 2019].

Сердечно-сосудистая система

Как и все местно анестезирующие средства, кокаин – блокатор медленных натриевых каналов и одновременно блокатор быстрых калиевых каналов, что

обуславливает появление широкого спектра аритмий, таких как удлинение интервала QT, желудочковой тахикардии, атриовентрикулярной блокаде, наджелудочковой тахикардии [Заболотских И.Б. с соавт., 2018]. Кокаин влияет на сердечно-сосудистую систему за счет интенсивной симпатической стимуляции, что продуцирует аритмии, гипертензию, сужение коронарных сосудов, тахикардию, инфаркт миокарда, коронаротромбоз. Хронические изменения при употреблении кокаина приводят к миокардиальной гипертрофии, гипертрофической кардиомиопатии и развитию быстро прогрессирующего атеросклероза [Bauman J.L. et al., 1994; Brownlow H.A., Rappachan J., 2002].

Хроническое употребление метафетамина и каннабиодов приводит к гипертрофии миокарда, трудно контролируемой артериальной гипертензии [Заболотских И.Б. с соавт., 2018; Трембач Н.В., Заболотских И.Б., 2018; Livingstone M.D. et al., 2017]. В зависимости от употребляемых доз каннабиодов во время оперативного вмешательства и проведения анестезиологического пособия могут быть два вида реакций: при малых дозах развивается симпатомиметическая реакция с тахикардией, гипертензией, увеличением сократимости миокарда; при употреблении высоких доз развивается, наоборот, парасимпатическая реакция, сопровождающаяся брадикардией, гипотензией. Во время наркоза может развиваться коронарospазм, аритмии, гипоперфузия мозга и внезапная смерть [Echeverria-Villalobos M. et al., 2019].

Мочевыделительная система

Хроническое употребление кокаина приводит к быстро прогрессирующей острой почечной недостаточности за счет рабдомиолиза и миоглобинурии [Brownlow H.A., Rappachan J., 2002]. Причиной, плохо контролируемой гипертензией является почечная недостаточность с гиперпродукцией ренин-ангиотензиновой системы [Thakur V. et al., 1996]. Развивается надпочечниковая недостаточность, что может повлиять на течение анестезиологического пособия [Спасова А.П., 2002; Rene T.A., 1998].

Функциональное состояние печени

Хроническое употребление всех видов наркотических средств приводит к гепатотоксическому повреждению с последующим развитием печеночной недостаточности и связанных с ней симптомов [Заболотских И.Б. с соавт., 2018; Трёмбач Н.В., Заболотских И.Б., 2018]. Быстрое развитие печеночной дисфункции и печеночной недостаточности обуславливает дополнительное наличие вирусного гепатита «С» (ВГС), ВИЧ-инфекция и коинфекция ВИЧ/ВГС [Лелевич В.В., Виницкая А.Г., 2019]. Именно наличие печеночной недостаточности требует соответствующей коррекции доз обезболивающих препаратов в сторону резкого их увеличения [Заболотских И.Б. с соавт., 2018], так как трансформация опиоидных анальгетиков происходит в печени. То, что кокаин гепатотоксичен, не подлежит сомнению, но механизм повреждающего его действия на печень до конца не раскрыт. Оксидативный метаболизм кокаина, превращающийся в норкокаиннитрооксид, возможно проходит через ступени оксидативного пути цитохрома P450 [Ndikum-Moffor F.M. et al., 1998]. Имеющиеся сведения о печеночной недостаточности показывают наличие некротических участков и микроваскулярных повреждений во всех долях печени [June R. et al., 2000; Wanless I.R. et al., 1990]. У пациентов, хронически употребляющих кокаин, в первое время типичными проявлениями являются : увеличение активности aminotransфераз, удлинение протромбинового времени, миоглобинурия, уремия [Brownlow H.A., Rappachan J., 2002]. В дальнейшем отмечается достоверное снижение ферментов цитолиза как следствие разрушения клеток печени. При биопсии печени у инфицированных героиновых наркоманов выявляется картина хронического гепатита с характерными стигмами наркотической зависимости [Мазурчик Н.В., 2003]. Поражение печени у наркоманов носит комплексный характер: токсическое повреждение наркотическими препаратами, алкоголем, а также повреждением вирусной этиологии, так как практически у всех наркозависимых лиц имеется гепатит А, В, С или их сочетание, а у ряда пациентов имеет место ВИЧ-инфекция [Коваленко А.Л.,

Романцов М.Г., 1999]. Хроническое применение ингаляционных наркотических препаратов вызывает повреждение печени и почек, что приводит к уменьшению клиренса опиоидов и миорелаксантов и, таким образом, проведение общей анестезии с помощью данных препаратов может вызвать определенные трудности [Turowski S.G. et al., 2007].

Наше внимание у опиоидзависимых пациентов при подготовке к проведению анестезиологического пособия сосредоточено на патологии печени исходя из следующих положений:

- патология печени довольно быстро развивается у наркозависимых пациентов при использовании всех видов наркотических препаратов;
- в печени происходит метаболизм опиоидных наркотиков, которые используются при проведении анестезиологического пособия;
- продукция деградации компонентов печеночных клеток снижает чувствительность рецепторного аппарата, в том числе и мю-опиатных рецепторов;
- печень обладает довольно большим потенциалом к регенерации, что обнадеживает в плане возможного хотя бы частичного восстановления функциональной активности печени.

Исходя из всего этого, можно предположить, что одним из путей возможного снижения количества периоперационного снижения количества опиоидов без ухудшения качества анестезиологического пособия является воздействие на регенераторную способность печеночной ткани с целью возможного улучшения ее функциональных возможностей.

1.2. Коррекция нарушений функции печени у опиоидзависимых пациентов

Важнейшим универсальным патогенетическим механизмом повреждения печени любой этиологии является активация перекисного окисления липидов (ПОЛ) [Poli G., 2000]. В результате доминирования процессов окислительного

стресса и повреждения митохондрий наблюдается гибель гепатоцитов путем апоптоза или некроза [Зайчик А.Ш., Чурилов Л.П., 1999]. В результате активации ПОЛ и накопления свободных радикалов происходит нарушение структурно-функциональной целостности клеточных мембран, освобождение лизосомальных ферментов, переход к анаэробному гликолизу, что в конечном итоге, приводит клетку к гипоэргозу и гибели [Румянцева С.А. с соавт., 2014]. В этом случае энергообеспечение пострадавшей клетки встает во «главу угла» при создании лечебной концепции любого критического состояния, будь то кома, перитонит, панкреонекроз, ОРДС, поражения печени [Афанасьев В.В., 2005; Румянцева С.А. с соавт., 2014]. Печень, являясь важнейшим органом детоксикации, несет особую нагрузку у больных туберкулезом, поскольку здесь к основному процессу добавляется гепатотоксический фактор противотуберкулезных препаратов [Шовкун Д.А. с соавт., 2013]. В связи с этим для лечения повреждения печеночной клетки необходимы препараты, которые бы обладали комплексным действием: активировали эндогенную антиоксидантную систему, снижали уровень ПОЛ, усиливали активность аэробного гликолиза. К таким препаратам комплексного действия относят препарат реамберин, основным действующим компонентом которого является янтарная кислота. Янтарная кислота является естественным эндогенным субстратом клетки. Янтарная кислота (ЯК) ускоряет оборот дикарбоновой части цикла трикарбоновых кислот (сукцинат-фумарат-малат) и снижает концентрацию лактата, пирувата и цитрата, которые накапливаются в клетках в процессе гипоксии. За счет этого повышается кругооборот цикла трикарбоновых кислот, увеличивается объем энергии, необходимой для синтеза АТФ. Увеличение количества сукцината позволяет осуществлять фосфорилирование белков. Янтарная кислота увеличивает потребление кислорода тканями и улучшает тканевое дыхание за счет усиления транспорта электронов в митохондриях, воссоздания протонного градиента на их мембранах и смещения кривой диссоциации гемоглобина вправо, то есть усиливает отдачу кислорода

тканям [Афанасьев В.В., 2005; Афанасьев В.В., Лукьянова И.Ю., 2010; Орлов Ю.П., 2016].

В литературе последних лет встречаются единичные упоминания о клинической эффективности применения препаратов, включающих сукцинат, в частности, при лапароскопических операциях (Овезов А.М. с соавт., 2013), в онкогинекологии [Фатуллаева К.Ф. с соавт., 2008] и кардиоанестезиологии [Николаев А.А., 2005], при хирургическом лечении очаговых заболеваний печени [Доминова Н.М. с соавт., 2007].

В экспериментах на крысах с токсическим повреждением печени показано наличие у реамберина гепатозащитного действия, сопоставимого с гепатопротектором карсиллом который снижает продолжительность процессов ПОЛ, препятствует истощению запасов гликогена в гепатоцитах и увеличению концентрации билирубина в сыворотке крови [Коваленко А.Л., Романцов М.Г., 1999]. Другой препарат, основой которого также является янтарная кислота, - ремаксол. В эксперименте на крысах - стимулирует репаративно-регенеративные процессы в печеночной паренхиме. На 4-е сутки наблюдается большее сохранение балочной структуры и архитектоники органа, наблюдаются признаки активной внутриклеточной регенерации [Виноградов Т.И. с соавт., 2012]. Результаты морфометрического изучения структуры и функции митохондрий печени при ее экспериментальном повреждении свидетельствовали, что применение препаратов янтарной кислоты на 5-е сутки восстанавливало структуру и функцию митохондрий, которые по количеству поврежденных и неповрежденных митохондрий, а также образованию контактов друг с другом и удельному объему приближались к значениям интактной группы крыс [Орлов Ю.П., 2019]. Препараты Реамберин и Ремаксол, обладая дезинтоксикационным действием при различных хронических заболеваниях печени, способствуют снижению цитолиза (по уровню активности аминотрансфераз) и эндогенной интоксикации [Коваленко А.Л., Романцов

М.Г., 1999; Сологуб Т.В. с соавт.,2012]. Повышается антитоксическая функция печени в виде снижения интенсивности гиперферментемии (АЛТ, АСТ), билирубинемии; повышения уровня сульфгидрильных групп [Афанасьев В.В., 2005], в том числе при вирусном гепатите [Оболенский С.В., 2002; Романцов М.Г., Коваленко А.Л., 2011; Стельмах В.В. с соавт., 2014]. Под влиянием ремаксолола отмечается повышение послеоперационной гепатопротекторной терапии в ургентной хирургии [Федосеев А.В. с соавт., 2018], уменьшаются показатели печеночной недостаточности при обширных резекциях печени [Восканян С.Э с соавт., 2016]. Регистрируется положительный эффект применения ремаксолола (снижение уровня билирубина, увеличение альбуминовой фракции общего белка крови и снижение активности АЛТ и АсАТ) у пациентов при острой печеночной недостаточности с циррозом печени после портосистемного шунтирования [Ибадов Р.А. с соавт.,2018], у пациентов с циррозом печени [Заривчацкий М.Ф. с соавт., 2013]. Включение ремаксолола в программу инфузионной терапии при хронических заболеваниях печени приводит к уменьшению выраженности основных клинических синдромов – астеновегетативного, диспептического и холестатического. У пациентов с печеночно-клеточной недостаточностью отмечается улучшение синтетической функции печени определяемой по увеличению синтеза альбумина гепатоцитами [Куркина И.А. с соавт.,2018]. Ремаксолол восстанавливает целостность печеночных структур, корригирует обменные процессы при лечении больных с алкогольной зависимостью [Гофман А.Г., Понизовский П.А.,2018]. Как известно, печень и эндотелий сосудов являются основными местами метаболизма ксенобиотиков. Именно эти органы и становятся мишенями эндотоксикоза с последующим развитием синдрома полиорганной недостаточности. Известная высокая скорость протекания метаболических процессов в печени (в покое – 30% энергопроизводства в органе массой не более 1,5% от массы тела) подразумевает и их уязвимость при развитии гипоксии различного патогенеза. Выявленная гепатотропность препаратов,

содержащих янтарную кислоту, по-видимому, и является одно из причин коррекции эндотоксикоза при их включении в комплекс интенсивной терапии критических состояний [Яковлев А.Ю., 2008]. Использование препаратов, содержащих янтарную кислоту, рассматривается как эффективный метаболический корректор с наибольшей активностью в клетках печени и центральной нервной системы [Бохан Н.А. с соавт., 2015].

В отношении эффективности препаратов, содержащих янтарную кислоту в качестве важного с клинической точки зрения субстрата у наркозависимых пациентов имеются лишь отдельные исследования. Показано, что у наркозависимых пациентов назначение реамберинов течение 4-5 дней оказывает дезинтоксикационное, антиоксидантное гепато-и нефропротекторное действие, что сопровождается нормализацией биохимических показателей [Исаков В.А. с соавт., 2013].

Кроме того, поскольку в нашем исследовании речь идет об оперативных вмешательствах на бронхолегочной системе, которая также изначально страдает у наркозависимых пациентов, что показано нами выше, то можно ожидать, судя по литературным данным, и улучшение функции легких. Так, некоторые авторы (Фуфаев Е.В., Тулупов А.Н., 2005; Фуфаев Е.Е. с соавт., 2007) показали, что реамберин корригирует процессы свободнорадикального окисления в комплексном лечении инфекционных деструкций легких. Инфузия ремаксолола повышает эффективность стандартного лечения больных инфильтративным туберкулезом легких, что выражается в снижении гепатотоксичности этиотропных средств, ускорении регресса деструкции в туберкулезных инфильтратах [Волчегорский И.А. с соавт., 2016]. Десятидневное применение ремаксолола в комплексном лечении инфильтративного туберкулеза легких избирательно корригирует интенсивность боли и улучшает социальное функционирование на протяжении 2 месяцев от начала терапии [Волчегорский И.А. с соавт., 2016].

Почему же мы сфокусировали в данном исследовании наше внимание к использованию в качестве гепатопротектора у опиоидзависимых пациентов именно сукцинатсодержащих препаратов, а не других известных гепатозащитных препаратов? Это обусловлено несколькими обстоятельствами.

Первое: у сукцинатсодержащих препаратов обнаружено и доказано в многочисленных как экспериментальных [Виноградов Т.И. с соавт., 2012; Орлов Ю.П., 2019], так и клинических [Коваленко А.Л., Романцов М.Г., 1999; Оболенский С.В., 2002; Афанасьев В.В., 2005; Романцов М.Г., Коваленко А.Л., 2007; Яковлев А.Ю., 2008; Румянцева С.А. с соавт., 2014] исследованиях выраженное гепатозащитное действие именно при вирусных гепатитах А, В, С, D, а также вирусом СПИД, сочетание которых имеет место практически у всех наркозависимых пациентов.

Второе: доказан положительный эффект сукцинатсодержащих препаратов при токсических поражениях печени, в том числе алкогольной природы, злоупотребление которым сочетается с наркоманией в 80% случаев [Коваленко А.Л., Романцов М.Г., 1999; Афанасьев В.В., 2005; Яковлев А.Ю., 2008].

Третье: под влиянием препаратов, содержащих янтарную кислоту, может восстанавливаться чувствительность рецепторного аппарата, например, инсулиновых рецепторов, что облегчает инсулинотерапию при коррекции гипергликемии [Яковлев А.Ю., 2008]. Поэтому, можно было предполагать, что будет восстанавливаться и чувствительность опиатных рецепторов у наркозависимых пациентов.

Четвертое: относительно немаловажным при выборе сукцинатсодержащих препаратов гепатопротекторного типа действия было ценообразующая составляющая, так как стоимость ремаксолоа намного меньше, например,

корсила или гепа-мерца. Также играла роль и доступность ремаксола, который разработан и производится в России.

Как было сказано выше, ингаляционный анестетик десфлуран практически не влияет на функциональное состояние печени [Мощев Д.А., Лубнин А.Ю., 2014; Trainen P. et al., 1998; Weiskopf R. B. et al., 1992; Shin, Seokyunget al., 2019], которая поражена у опиоидзависимых пациентов. Это привлекло наше внимание к десфлурану как базовому анестетику при проведении ингаляционной анестезии у наркозависимых пациентов. Подобных работ мы в литературе не встретили.

Наличие убедительных показателей о нормализации функции печени при различной патологии печеночной ткани под влиянием препаратов, содержащих в качестве основного субстрата янтарную кислоту, и практическое отсутствие работ о возможном положительном влиянии этих препаратов на функцию печени у опиоидзависимых пациентов явилось основой для проведения настоящего исследования. Также отсутствуют работы, в которых бы изучались связи между улучшением функциональной активности печени под влиянием сукцината и количеством используемых интраоперационно опиоидов у наркозависимых пациентов. А именно снижение потребления наркотических препаратов у наркозависимых пациентов в интраоперационном периоде и является целевой точкой в ведении данного контингента больных.

Для сравнения использовали и другой препарат, который обладает выраженной гепатотропной активностью тиотриазолин. Его механизм действия во многом схож с препаратами янтарной кислоты. Тиотриазолин обладает мембраностабилизирующей, антиоксидантной, репаративной и иммуномоделирующей активностью [Шовкун Л.А. с соавт., 2013; Корытова Л.И. с соавт., 2013; Вишневский В.И. с соавт., 2018]. Механизм действия связан со способностью препарата усиливать компенсаторную активность анаэробного гликолиза, а также активизировать процессы окисления в цикле

Кребска без изменения внутриклеточного фонда АТФ. Препарат обладает выраженной гепатопротекторной активностью, препятствует разрушению гепатоцитов и стимулирует их регенерацию, способствует снижению распространения некроза и жировой инфильтрации печени [Самогальская Е.Е., 2011; Голованова Е.В., Колечкина И.А., 2012; Корытова Л.И. с соавит.,2013; Шовкун Л.А. с соавт., 2013; Вишневский В.И. с соавт., 2018].

Мы не обнаружили рандомизированных клинических исследований в данных направлениях, соответствующих принципам доказательной медицины, что обуславливает актуальность и новизну настоящего исследования.

ГЛАВА 2

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 «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Минздрава РФ: «Проблемы травматологии, неотложной и восстановительной хирургии».

Информирование согласие пациента на участие в исследовании, макет анкеты пациента одобрены этическим комитетом ФГБОУ ВО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Минздрава РФ.

В анализ включено 409 пациентов, у которых диагностировалась неактивная фаза туберкулезного процесса легочной этиологии и которым по показаниям выполнялась лапароскопическая торакотомия. Возраст пациентов составлял от 20 до 60 лет (в среднем – 38,6±6,2 года).

Виды оперативного вмешательства и количество пациентов приведено в Таблице 1.

Таблица 1. Виды оперативных вмешательств и количество пациентов

Вид оперативных вмешательств	Количество	%	№
Верхняя лобэктомия справа	25	6	1
Верхняя лобэктомия слева	21	5	2
Резекция S _{1,2} справа	88	21	3
Резекция S _{1,2} слева	90	23	4
Резекция S _{1,2,6} справа	96	24	5
Резекция S _{1,2,6} слева	71	17	6
Комбинированная резекция верхней доли и S ₆ справа	9	2	7
Комбинированная резекция верхней доли и S ₆ слева	9	2	8
ИТОГО	409	100	

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 – 1л/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 ВАТС, 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.

Методика проведения исследования.

Первоначально пациентов разделяли на две большие группы:

- 1.Опиоиднезависимые (193 человек);
- 2.Опиоидзависимые (216 человека).

К опиоидзависимым пациентам относили лиц, которые с их слов и на основании диагноза нарколога, принимали героин или его синтетические производные. Стаж наркозависимости составлял от 5 до 24 лет.

В каждой из групп выделяли 4 подгруппы:

А. Пациенты, которым проводили анестезиологическое пособие по методу тотальной внутривенной анестезии (ТВА);

Б. Пациенты, которым проводилась ингаляционная анестезия севораном;

В. Пациенты, которым проводилась ингаляционная анестезия десфлураном;

Г. Пациенты, которым проводилась подготовка ремаксолом и анестезиологическое пособие по методу ТВА;

Д. Пациенты, которым проводилась подготовка ремаксолом и ингаляционная анестезия севораном;

Е. Пациенты, которым проводилась подготовка ремаксолом и ингаляционная анестезия десфлураном.

Группы пациентов, их количество, виды анестезиологического пособия и предоперационная подготовка приведены в Таблице 2.

Таблица 2 Количество пациентов в группах.

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 – опиоднезависимый пациент + ингаляционная анестезия севораном	32
2Б- опиоиднезависимый пациент + ремаксол + ингаляционная анестезия севораном	34
2В – опиоидзависимый пациент+ ингаляционная анестезия	33

севораном	
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+тиатриазолин +ингаляционная анестезия десфлураном	23
ИТОГО	409

Демографические и клинические характеристики пациентов групп приведены в Таблице 3.

Таблица 3 Демографические и клинические характеристики пациентов.

Параметры	1А	1Б	1В	1Г	2А	2Б	2В	2Г	3А	3Б	3В	3Г	4Д
Возраст (года)	38, 3±4 ,1	37, 8±5 ,0	38, 2±3 ,4	37, 9±6 ,0	39, 1±2 ,2	38, 9±4 ,0	39, 8±4 ,6	39, 9±5 ,1	38, 5±4 ,5	39, 5±5 ,1	39, 6±4 ,4	38, 9±4 ,3	38, 4±4 ,2
Пол	м	м	м	м	м	м	м	м	м	м	м	м	м
Рост (см)	174 ,5±	174 ,3±	172 ,8±	173 ,5±	176 ,3±	175 ,5±	174 ,5±	173 ,6±	175 ,2±	173 ,7±	175 ,4±	174 ,3±	172 ,3±

	1,8	1,3	1,0	1,5	1,6	1,6	1,4	2,0	1,5	1,3	1,4	1,5	1,3
Вес	67,	67,	66,	66,	67,	65,	66,	67,	66,	67,	67,	68,	65,
(кг)	8±2	9±2	5±1	8±1	9±2	8±1	8±1	9±1	9±1	8±1	9±1	2±1	±1,
	,1	,0	,8	,6	,0	,8	,6	,2	,3	,4	,5	,7	4
ASA													
IIa/I	27/	27/	26/	26/	26/	27/	28/	27/	27/	28/	28,	27,	27,
Ib	5	6	6	7	6	5	5	4	5	5	5	4	5

Данные представлены как среднее значение \pm стандартное отклонение (M \pm m).

Из данных, представленных в Таблице 3, видно, что все группы пациентов стратифицированы по гендерному признаку, физическим характеристикам и тяжести состояния, что дает возможность получить достоверные сравнимые результаты.

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 по 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.

Препарат вводили в утренние часы медленно (в течение 1,5-2 часов), со скоростью 2 мл/мин, по 4 мл 2,5% раствора (100 мг действующего вещества), которые растворялись в 250 мл физиологического раствора. Данная дозировка показала наибольшую эффективность у больных с диффузными поражениями печени [Самогальская Е.Е.,2011].

Клинико-лабораторное обследование пациентов.

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 параметр:

- 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).

Исследуемые биохимические показатели крови позволяют, в первую очередь, оценить функциональное состояние печени.

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 [Комаров Ф.И., Коровкин Б.Ф., 1999].

Материально-техническое обеспечение исследования.

Для проведения тотальной внутривенной анестезии (ТВА) или низкопоточной ингаляционной анестезии у всех пациентов использовали следующие препараты:

1. Пропофол (2,6-бис-(1-Метилэтил) фенол), регистрационный номер РЛС РФ, П №12345/01, Код CaS 2078-54-8.
2. Фентанил (N-Фенил –N-[1-(2-фенилэтил)-4-пиперидинил] пропанамид), регистрационный номер РЛС РФ Р №002020/, Код CAS 437-38-7.
3. Эсмерон (Рокурония бромид), регистрационный номер РЛС РФ П №126646/01, Код CAS 439-14-5.
4. Севофлуран (Севоран) - Фторметил 2,2,2-трифтор-1-(трифторметил) этиловый эфир. Регистрационный номер ПН016015/01-171007
5. Десфлуран - 2-(Дифторметокси)-1,1,1,2 – тетрафторэтан. Код CAS 57041-67-5 (Входит в перечень ЖНВЛП (Распоряжение Правительства РФ № 2782-р от 30.12.2014).

Севофлуран и десфлуран были выбраны в качестве средств для проведения ингаляционной анестезии, так как они по своим свойствам близки к «идеальным ингаляционным анестетикам» и отвечают современным требованиям эффективности и безопасности [Белоусов Д.Ю. с соавт., 2014]

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

1. Стандартный монитор анестезиологический imec 10 (Mindrai, Китай);
2. Монитор глубины утраты анестезии – БИС-монитор “Vista” (Covidien, USA).

3. Наркозно-дыхательный аппарат WATO EX – 35 с блоком капнометрии (Mindray, Китай);

4. Монитор нейро-мышечной передачи TOF-Watch (Organon, Schering-PloughCorp.).

Протокол стандартной ТВА:

- *Премедикация:* димедрол 0,1 мг/кг за 30 минут до подачи пациента в операционную;
- *Преоксигенация:* обязательна, в течение 3-4 минут;
- *Индукция:* пропофол 4 мг/кг, фентанил 4 мкг/кг, эсмерон 0,6 мг/кг;
- *Интубация трахеи:* двухпросветной трубкой;
- *Поддержание анестезии:* фентанил (по клинике) + пропофол (2-6 мг/кг. ч (БИС-монитор по показаниям в пределах 45-50 [Келли С.Д., 2009; Потиевская В.И. с соавт., 2016; Слепушкин В.Д. с соавт., 2011; 2014]);
- *Миоплегия:* эсмерон (по показаниям монитора нейро-мышечной передачи [Бестаев Г.Г., Слепушкин В.Д., 2019]);
- *Объем инфузии:* сбалансированные многокомпонентные изоосмолярные кристаллоидные растворы в дозе 5-7 мл/кг, ч.

Протокол ингаляционной анестезии:

- *Премедикация:* димедрол 0,1 мг/кг за 30 минут до подачи пациента в операционную;
- *Преоксигенация:* обязательна, в течение 3-4 минут;
- *Индукция:* пропофол 4 мг/кг, фентанил 4 мкг/кг, эсмерон 0,6 мг/кг;
- *Интубация трахеи:* двухпросветной трубкой;
- *Поддержание анестезии:* севоран или десфлуран (МАК 0,5-1,0 по показаниям БИС-монитора в пределах 45-50 [Келли С.Д., 2009; Потиевская В.И. с соавт., 2016; Слепушкин В.Д. с соавт., 2011; 2014]);

- *Миоплегия*: эсмерон (по показаниям монитора нейро-мышечной передачи [Бестаев Г.Г., Слепушкин В.Д.,2019]);
- *Объем инфузии*: сбалансированные многокомпонентные изоосмолярные кристаллоидные растворы 5-7 мл/кг х ч.

Методы исследования:

- Гарвардский стандарт мониторинга – ЭКГ, ЧСС, неинвазивное измерение АД, капнометрия (EtCO₂), измерение насыщения гемоглобина артериализованной крови кислород – SpO₂;
- БИС-мониторинг глубины угнетения сознания (BIS);
- Мониторирование нейро-мышечной проводимости (TOF-Wa
- О необходимости введения фентанила во время проведения анестезиологического пособия принимали решение при возрастании ЧСС более чем на 15% от уровня величин, регистрируемых при вводной анестезии и при уплощении реоплетизмограммы монитора более чем на 1/3 (в мм) от уровня, регистрируемого при вводной анестезии.
- С окончанием оперативного вмешательства рассчитывали количество препаратов, израсходованных во время проведения анестезиологического пособия:
 - -Пропофол – мг/кг · мин;
 - фентанил - в мкг/кг · мин;
 - эсмерон - в мг/кг · мин;
 - севоран - в мл/ч;
 - десфлуран - в мл/ч.

Послеоперационный период. На следующее утро после окончания оперативного вмешательства забирались образцы крови для биохимического исследования, описанного выше.

Рассчитывалось количество препаратов, которые были израсходованы для полноценного обезболивания:

- Раствор морфина 1% - в мл/сутки;

Методы оценки послеоперационного болевого синдрома:

- С помощью шкал оценки боли: вербально – рейтинговой шкалы (ВРШ), цифровой рейтинговой шкалы (ЦРШ), визуально-аналоговой шкалы (ВАШ) – в зависимости от психического состояния пациента;
- По снижению САД и ЧСС;
- По уровню гликемии;
- С помощью оценки функции внешнего дыхания (получен патент на изобретение).

Описание способа оценки внешнего дыхания, позволяющего прогнозировать наступление болевого синдрома (Патент №2685490 от 18 апреля 2019 года «Способ прогнозирования наступления болевого синдрома у пациентов после торакоабдоминальных операций». Авторы – Цориев Г.В., Слепушкин В.Д., Калоева С.К.).

У пациента до и после операции с помощью нагрузочного спирометра Соach 2 определяют объем максимального вдоха в мл. Объем максимального вдоха до операции принимают за 100%. Если объем максимального вдоха после операции составляет $68 \pm 2\%$ от дооперационного значения, то прогнозируют возникновение болевого синдрома через 25-30 минут. Если объем максимального вдоха составляет $58 \pm 2\%$ от дооперационного значения, возникновение болевого синдрома прогнозируют через 15-20 минут.

Показания к назначению опиоидов для послеоперационного обезболивания пациентов: - раствор морфина 1% - по 1 мл внутривенно при интенсивности болевого синдрома более 4-5 баллов по шкалам ВРШ, ЦРШ, ВАШ или при использовании способа оценки функции внешнего дыхания.

Данные по временным промежуткам до назначения первого обезболивания в послеоперационном периоде приведены в Таблице 4.

Таблица 4 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

Статистические методы исследования

Результаты представлены как среднее (М), 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

Крускалла—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. Также при обработке полученных результатов использовался статистический метод оценки по четырехпольной таблицы частот.

ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Течение анестезиологического пособия по методу ТВА у опиоиднезависимых пациентов (группа 1А).

3.1.1. Биохимические показатели крови у пациентов группы 1А до и после проведения анестезиологического пособия

В образцах крови, взятых до и после проведения анестезиологического пособия, получены величины биохимических параметров, представленные в Таблице 5.

Таблица 5 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±3,22	64,22±4,12	64,86±5,54	>0,05
Фракция альбумина, г/л	42,45±2,29	40,51±3,15	41,21±3,67	>0,05
Билирубин общий, мкмоль/л	12,48±2,14	13,51±2,82	14,22±3,11	>0,05
АЛТ, МЕ/л	13,56±1,89	19,99±1,91	20,31±2,14	>0,05
АСТ, МЕ/л	14,53±2,01	20,92±2,37	21,31±2,59	>0,05

ЛДГ, МЕ/л	95,54±8,31	98,85±8,03	101,34±9,05	>0,05
ГГТП, МЕ/мл	19,99±2,02	28,13±2,76	29,14±2,89	>0,05
Креатинин, мкмоль/л	109,11±6,76	114,56±6,11	112,65±6,00	>0,05
Мочевина, ммоль/л	5,02±0,64	2,65±0,28	2,60±0,31	>0,05
Глюкоза, ммоль/л	4,51±0,39	5,11±0,52	5,21±0,41	>0,05

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

Как показывают результаты биохимического анализа крови, у пациентов данной группы в дооперационном периоде имели место функциональные нарушения печени, что выражалось в повышении активности ферментов АЛТ, АСТ, ГГТП. Повышение активности фермента ГГТП характерно для лиц, хронически употребляющих алкоголь и наркотические препараты [Комаров Ф.И., Коровкин Б.Ф., 1999]. Нарушена мочевинообразовательная функция печени в сторону уменьшения синтеза мочевины, что характерно для хронического поражения печени различными ядами и препаратами. Белковообразовательная функция печени у пациентов данной группы не изменена. Видимо, имеющиеся нарушения функциональной активности печени у пациентов данной группы могли быть следствием как длительного применения противотуберкулезных препаратов, так и хронического употребления алкоголя у многих из них.

Через сутки после окончания проведения анестезиологического пособия по методу ТВА биохимический спектр крови у пациентов данной группы оставался практически не изменным, что говорило о том, что применяемые при анестезиологическом пособии основные препараты (пропофол, эсмерон, фентанил, растворы) не оказывали сколько-нибудь значимого токсического действия на печень.

3.1.2. Течение анестезиологического пособия у пациентов группы 1А

Средняя продолжительность анестезиологического пособия составила в данной группе 86 ± 10 минут (65 – 125 минут).

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

Высота реоплетизмограммы в процессе проведения анестезиологического пособия составляла в среднем $16,50 \pm 2,10$ мм (95% доверительный интервал от 14, 00 до 19,00 мм; $P=0,032$; $I^2=0,32$; очень низкий уровень доказательности разброса величин). При высоте реоплетизмограммы ниже 14 мм вводили внутривенно болюсно раствор фентанила, добиваясь в течение 2-3 мин возрастание величины реоплетизмограммы до 18-19 мм (максимальная величина).

Колебания ЧСС в процессе проведения данного анестезиологического пособия составляли в среднем $72,3 \pm 6,1$ уд⁻¹ (95% доверительный интервал – от 78 до 64; $P=0,045$; $I^2=0,38$; низкий уровень доказательности разброса величин). При повышении ЧСС выше 78 уд⁻¹ назначался внутривенно болюсно раствор фентанила в дозах, при которых ЧСС достигало значений 64-65 уд⁻¹.

Снижение величины реоплетизмограммы, говорящее об ухудшении микроциркуляции за счет выброса катехоламинов вследствие ноцицептивной реакции, опережало повышение ЧСС на 1-2 мин.

Необходимость введения миорелаксанта оценивалось по наличию четвертого ответа на ТОФ-мониторе и по наличию появления миоплетизмограммы на БИС – мониторе.

Время от окончания инфузии пропофола до экстубации пациента составляло 18 ± 4 минуты. Кровопотеря оценивалась в среднем в пределах 250 мл.

Количество гипнотика, миорелаксанта и опиоида из расчета на массу тела и минуты во время анестезиологического периода приведено в Таблице 6.

Таблица 6 Расход гипнотика, миорелаксанта и опиоида во время проведения анестезиологического пособия у пациентов группы 1А.

Препарат	Расход препаратов
Пропофол, мг/кг · мин	$0,90 \pm 0,10$
Эсмерон, мг/кг · мин	$0,12 \pm 0,02$
Фентанил, мкг/кг · мин	$0,006 \pm 0,001$

3.1.3. Потребность в опиоидных анальгетиках у пациентов группы 1А в ближайшем послеоперационном периоде

Для адекватного послеоперационного обезболивания в течение ближайшего посленаркозного периода пациентам данной группы в среднем понадобилось $4,3 \pm 0,5$ мл 1% раствора морфина гидрохлорида в том числе 6 пациентам – по 2 мл; 18 пациентам – по 3 мл; 4 пациентам – по 4 мл; 3 пациентам – 6 мл; 1 пациенту – 8 мл морфина. Необходимость в обезболивании, что соответствовало уровню 6 по шкале ВАШ, появлялась через $8,1 \pm 1,1$ часа.

Резюме к разделу 3.1. У опиоиднезависимых пациентов до проведения анестезиологического пособия по методу ТВА имело место нарушение функциональной активности печени, которое выразилось 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 отмечала хроническое злоупотребление алкоголя.

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

3.2. Течение анестезиологического пособия по методу ТВА у опиоиднезависимых пациентов, получавших в дооперационном периоде инфузии ремаксола (группа 1Б)

3.2.1. Биохимические показатели крови у пациентов группы 1Б до и после проведения анестезиологического пособия

Пробы крови для биохимического исследования у них брали: до начала инфузии Ремаксола, на 6-е сутки после проведения инфузионной терапии Ремаксомом и через сутки после окончания операции и анестезиологического пособия. Полученные при этом результаты сведены в Таблице 7.

Таблица 7 Биохимические показатели крови у опиоиднезависимых пациентов, получавших в дооперационном периоде инфузии Ремаксола.

Параметры	Референсные значения (n=26)	До инфузии Ремаксола (n=33)	После инфузии Ремаксола	Через сутки после операции
Общий белок, г/л	69,30 \pm 3,22	64,22 \pm 4,12	64,06 \pm 5,84	65,11 \pm 5,09
Фракция альбумина, г/л	42,45 \pm 2,29	40,61 \pm 3,15	41,91 \pm 3,07	42,02 \pm 4,13

Билирубин общий, мкмоль/л	12,48±2,14	13,94±2,82	13,02±2,11	12,99±2,35
АЛТ, МЕ/л	13,56±1,89	19,79±1,61*	14,11±2,04**	14,0±1,43**
АСТ, МЕ/л	14,53±2,01	21,92±2,07*	15,61±2,09**	15,31±2,01**
ЛДГ, МЕ/л	95,54±8,31	98,85±8,03	94,38±8,05	97,34±8,03
ГГТП, МЕ/мл	19,99±2,02	28,73±2,46*	23,10±1,89	23,05±1,35
Креатинин, мкмоль/л	109,11±6,76	115,66±6,01	112,75±5,00	111,06±5,00
Мочевина, ммоль/л	5,02±0,64	2,68±0,21*	3,60±0,21**	3,44±0,30**
Глюкоза, ммоль/л	4,51±0,39	5,21±0,42	5,51±0,51	5,26±0,42

Обозначения: * - $P < 0,05$ по отношению к референсным значениям; ** - $P < 0,05$ по отношению к соответствующим величинам до инфузии Ремаксолола.

Пациенты данной группы в течение 6 суток до проведения операции и анестезиологического пособия получали инфузию Ремаксолола в количестве 400 мл ежедневно.

В данной группе пациентов показатели общего белка и фракции альбумина оставались практически неизменными на всех этапах исследования, то есть на уровне референсных значений.

Концентрация общего билирубина также не претерпевала статистически значимых колебаний на этапах исследования и колебалась в пределах референсных величин.

Активность ферментов АЛТ и АСТ до инфузии Ремаксолола была статистически значимо выше референсных величин. После инфузии Ремаксолола в течение 6 суток активность ферментов АЛТ и АСТ достоверно снижалась практически до референсных показателей. В послеоперационном периоде активность указанных ферментов не нарастала и регистрировалась

на уровне значений дооперационного периода и колебалась в пределах референсных величин.

Активность третьего фермента – ЛДГ – не претерпевала значимых колебаний на всех точках исследования.

Активность четвертого из исследованных ферментов – ГГТП – имела тенденцию (статистически не значимую) к снижению после 6-дневной инфузии Ремаксолола и оставалась таковой в первые сутки после проведения операции и анестезиологического пособия.

Изменения концентрации креатинина и глюкозы были не существенны в анализируемых точках исследования.

Концентрация мочевины в пробах крови были снижены в точке до назначения инфузии Ремаксолола. После инфузии Ремаксолола в течение 6 суток концентрация мочевины статистически значимо возрастала, хотя и не достигала уровня референсных величин. Спустя сутки после окончания операции и анестезиологического пособия концентрация мочевины оставалась также статистически достоверно выше по отношению к точке до инфузии Ремаксолола.

Таким образом, на основании полученных результатов по биохимическому исследованию крови можно отметить, что под влиянием инфузии Ремаксолола в течение 6 суток дооперационного периода у пациентов улучшалась функциональная активность печени, определяемая по снижению активности печеночных ферментов – АЛТ, АСТ. Также возрастала мочевинообразовательная функция печени, о чем говорило возрастание концентрации мочевины в плазме крови.

Следует констатировать, что течение операции и анестезиологическое пособие по методу ТВА не ухудшало исследуемых биохимических показателей, определяемых в дооперационном периоде.

3.2.2. Течение анестезиологического пособия у пациентов группы 1Б

Средняя продолжительность анестезиологического пособия составила в данной группе 92 ± 12 минут (68 – 126 минут), то есть существенно не отличалось от группы 1А.

Глубина седации по данным БИС-монитора во время проведения анестезиологического пособия колебалась в пределах $48,4 \pm 2,1$ (95% доверительный интервал от 48 до 51; $P=0,065$; $I^2=40\%$; очень низкий уровень доказательности разброса величин). При снижении БИС-показателя ниже 48 подачу гипнотика снижали, при повышении выше 51 – повышали.

Высота реоплетизмограммы в процессе проведения анестезиологического пособия составляла в среднем $16,50 \pm 2,10$ мм (95% доверительный интервал от 14, 00 до 19,00 мм; $P=0,062$; $I^2=0,32$; очень низкий уровень доказательности разброса величин). При высоте реоплетизмограммы ниже 14 мм вводили внутривенно болюсно раствор фентанила, добиваясь в течение 2-3 мин возрастание величины реоплетизмограммы до 18-19 мм (максимальная величина).

Колебания ЧСС в процессе проведения данного анестезиологического пособия составляли в среднем $72,3 \pm 6,1$ уд⁻¹ (95% доверительный интервал – от 78 до 64; $P=0,065$; $I^2=0,38$; низкий уровень доказательности разброса величин). При повышении ЧСС выше 78 уд⁻¹ назначался внутривенно болюсно раствор фентанила в дозах, при которых ЧСС достигало значений 64-65 уд⁻¹.

Необходимость введения миорелаксанта оценивалось по наличию четвертого ответа на ТОФ-мониторе и по наличию появления миоплетизмограммы на БИС – мониторе.

Время от окончания инфузии пропофола до экстубации пациента составляло 16 ± 4 минуты, не отличаясь от таковых величин, определяемых у

пациентов группы 1А. Кровопотеря оценивалась в среднем в пределах 250 мл.

Количество израсходованного гипнотика (пропофол), миорелаксанта (эсмерон) и опиоидного анальгетика (фентанил) из расчета на кг массы тела и время во время проведения анестезиологического пособия приведено в Таблице 8.

Таблица 8 Расход гипнотика, миорелаксанта и опиоида во время проведения анестезиологического пособия.

Препарат	Расход препаратов в группе 1А	Расход препаратов в группе 1Б	P
Пропофол, мг/кг · мин	0,90±0,10	0,88±0,10	>0,05
Эсмерон, мг/кг · мин	0,12±0,02	0,07±0,01	<0,05
Фентанил, мкг/кг · мин	0,006±0,001	0,005±0,001	>0,05

Расход гипнотика пропофола и опиоидного анальгетика фентанила статистически значимо не отличалось в группах пациентов 1А и 1Б. Различие зарегистрировано в количестве используемого миорелаксанта эсмерона: оно статистически достоверно ниже в группе пациентов 1Б.

3.2.3. Потребность в опиоидных анальгетиках в ближайшем послеоперационном периоде в группе пациентов 1Б

Для адекватного послеоперационного обезболивания в течение ближайшего посленаркозного периода (36-38 часов) пациентам данной группы в среднем понадобилось 4,1±0,5 мл 1% раствора морфина гидрохлорида (в группе 1А – 4,3±0,5 мл, P>0,05), в том числе: 1 пациенту – 1

мл; 6 пациентам – по 2 мл; 20 - пациентам – по 3 мл; 3 пациентам – по 4 мл; 2 пациентам – 6 мл; 1 пациенту – 8 мл морфина.

Необходимость в назначении морфина гидрохлорида, что соответствовало уровню 6 по шкале ВАШ, появлялась у пациентов через $8,4 \pm 1,3$ часа (достоверность по сравнению с группой 1А – $P=0,073$, низкий уровень достоверности).

Резюме к разделу 3.2. 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, 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 Ремаксола несколько улучшает функциональное состояние печени, определяемое по снижению уровня ферментов АЛТ и АСТ. Одновременно частично 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.

Из особенностей анестезиологического пособия регистрируется снижение потребности в недеполяризующем миорелаксанте рокуронии., что может

быть следствием увеличения активности холинэстеразы, которая синтезируется в печени.

3.3. Особенности анестезиологического пособия по методу ТВА у опиоидзависимых пациентов (группа 1В).

3.3.1. Биохимические показатели крови у пациентов группы 1В до и после проведения анестезиологического пособия.

В образцах крови, взятых до проведения и после анестезиологического пособия у пациентов данной группы, получены следующие величины биохимических параметров (Таблица 9).

Таблица 9 Биохимические параметры крови у опиоидзависимых пациентов группы 1В до и после проведения анестезиологического пособия по методу ТВА.

Параметры	Референсные значения (n=26)	Показатели до проведения анестезиологического пособия (n=33)	Показатели после проведения анестезиологического пособия
Общий белок, г/л	69,30±3,22	56,24±3,22*	55,76±3,13*
Фракция альбумина, г/л	42,45±2,29	24,55±3,15**	22,61±3,17**
Билирубин общий, мкмоль/л	12,48±2,14	26,01±2,12**	26,90±2,71**
АЛТ, МЕ/л	13,56±1,89	49,59±2,41**	79,18±7,18***
АСТ, МЕ/л	14,53±2,01	48,02±3,97**	69,16±6,02***
ЛДГ, МЕ/л	95,54±8,31	246,85±9,03*	354,71±10,19***

ГГТП, МЕ/мл	19,99±2,02	59,43±5,06**	116,93±9,29***
Креатинин, мкмоль/л	109,11±6,76	119,06±7,11	119,96±8,19
Глюкоза, ммоль/л	4,51±0,39	6,18±0,41*	6,99±0,43*
Мочевина, ммоль/л	5,02±0,64	2,25±0,21*	2,29±0,34*

Обозначения : * - $P<0,05$ по отношению к референсным значениям ; ** - $P<0,01$ по отношению к референсным значениям соответствующих величин *** - $P<0,001$ по отношению к дооперационным значениям соответствующих величин.

Концентрация общего белка в крови снижена у наркозависимых пациентов перед оперативным вмешательством. После операции и анестезиологического пособия содержание общего белка также оставалось сниженным по сравнению с референсными значениями.

Значительно снижена фракция альбумина, составляя до операции 58% и 53% от референсных значений в послеоперационном периоде, что статистически высоко достоверно ($P<0,001$).

Концентрация общего билирубина у наркозависимых пациентов в 2 раза выше референсных значений как до операции, так и в ближайшем послеоперационном периоде.

Определяется высокий уровень активности ферментов в дооперационном периоде: в среднем – АЛТ в 3,6 раза, АСТ в 3,2 раза, ЛДГ в 2,5 раза, ГГТП в 3 раза, что высоко статистически достоверно. В ближайшем послеоперационном периоде уровень указанных ферментов статистически достоверно повышается по сравнению с дооперационным уровнем.

Концентрация креатинина в плазме крови не претерпевала статистически значимых изменений как до, так и после операции.

Концентрация мочевины в пробах крови снижена как до операции, так и после операции в среднем в 2,3 раза по сравнению с референсными величинами.

Концентрация глюкозы статистически возрастала против референсных величин в дооперационном периоде и оставалась повышенным в послеоперационном периоде.

Таким образом, у опиоидзависимых пациентов страдают все функции печени. Белковообразовательная, о чем говорит снижение содержания как общего белка, так и фракции альбумина. Нарушается пигментообразовательная функция печени, следствием чего регистрируется повышение уровня общего билирубина. Также нарушается синтез мочевины в печени, что сопровождается снижением концентрации мочевины в плазме крови. Все эти нарушения являются следствием разрушения гепатоцитов и выхода ферментов (АЛТ, АСТ, ЛДГ, ГГТП) в кровяное русло. Разрушение гепатоцитов. нарушение функциональной активности печеночной ткани и основных функций печени является следствием ряда повреждающих факторов, имеющих место у данной категории пациентов: токсическое действие противотуберкулезных препаратов, прямое токсическое влияние опиоидов и алкоголя, наличие вирусного гепатита. В данной группе пациентов 18 (55%) отметили длительный прием алкоголя наряду с употреблением наркотических препаратов.

Препараты, используемые для проведения анестезиологического пособия по методу ТВА (гипнотик, миорелаксант, опиоидный анальгетик), оказывают дополнительное отрицательное влияние на показатели ферментов, отражающих деструкцию печеночной ткани: возрастает активность всех ферментов – АЛТ, АСТ, ЛДГ, ГГТП. Обращает на себя внимание, что активность ферментов в послеоперационном периоде увеличивается неодинаково: активность АЛТ возросла в 1,60, АСТ – в 1,44, ЛДГ – в 1,43; ГГТП – 2,03 раза.

3.3.2. Течение анестезиологического пособия у пациентов группы 1В.

Средняя продолжительность анестезиологического пособия составила в данной группе 92 ± 12 минут (69 – 125 минут), то есть существенно не отличалось от группы 1А и 1Б.

Глубина седации, необходимость в обезболивании и введения миорелаксантов, как и в предыдущих группах, оценивались по следующим параметрам.

Глубина седации по данным БИС-монитора во время проведения анестезиологического пособия колебалась в пределах $48,4 \pm 2,1$ (95% доверительный интервал от 48 до 51; $P=0,065$; $I^2=40\%$; очень низкий уровень доказательности разброса величин). При снижении БИС-показателя ниже 48 подачу гипнотика снижали, при повышении выше 51 – повышали.

Высота реоплетизмограммы в процессе проведения анестезиологического пособия составляла в среднем $16,50 \pm 2,10$ мм (95% доверительный интервал от 14, 00 до 19,00 мм; $P=0,062$; $I^2=0,32$; очень низкий уровень доказательности разброса величин). При высоте реоплетизмограммы ниже 14 мм вводили внутривенно болюсно раствор фентанила, добиваясь в течение 2-3 мин возрастание величины реоплетизмограммы до 18-19 мм (максимальная величина).

Колебания ЧСС в процессе проведения данного анестезиологического пособия составляли в среднем $72,3 \pm 6,1$ уд⁻¹ (95% доверительный интервал – от 78 до 64; $P=0,065$; $I^2=0,38$; низкий уровень доказательности разброса величин). При повышении ЧСС выше 78 уд⁻¹ назначался внутривенно болюсно раствор фентанила в дозах, при которых ЧСС достигало значений 64-65 уд⁻¹.

Необходимость введения миорелаксанта оценивалось по наличию четвертого ответа на TOF- мониторе и по наличию появления миоплетизмограммы на БИС – мониторе.

Время от окончания инфузии пропофола до экстубации пациента составляло $25,2 \pm 5,0$ минуты, что было больше, чем в группе 1А ($18,2 \pm 4,1$ мин) и в группе 1В ($16,4 \pm 4,1$ мин), хотя разница статистически не достоверна ($P > 0,05$). Кровопотеря оценивалась в среднем в пределах 200 - 300 мл, то есть в тех же пределах, что и в предыдущих группах.

Количество израсходованного гипнотика, миорелаксанта и опиоида из расчета на массу тела и время во время анестезиологического периода приведено в Таблице 10.

Таблица 10 Расход гипнотика, миорелаксанта и опиоида во время проведения анестезиологического пособия у пациентов группы 1В.

Препарат	Расход препаратов в группе 1А	Расход препаратов в группе 1В
Пропофол, мг/кг · мин	$0,90 \pm 0,10$	$1,66 \pm 0,19^*$
Эсмерон, мг/кг · мин	$0,12 \pm 0,02$	$0,24 \pm 0,02^{**}$
Фентанил, мкг/кг · мин	$0,006 \pm 0,001$	$0,030 \pm 0,002^{**}$

Обозначения : *- $P < 0,05$; **- $P < 0,001$ по отношению к соответствующей величине групп 1А.

У опиоидзависимых пациентов, отнесенных к группе 1В, по сравнению с группами опиоиднезависимых пациентов (группа 1А), в 1,8 раза возрастал расход гипнотика пропофола, в 2 раза – расход миорелаксанта эсмерона, что статистически достоверно.

В группе пациентов 1В во время проведения анестезиологического пособия для адекватной анальгезии потребовалось в 5 раз больше фентанила, чем у пациентов группы 1А.

3.3.3. Потребность в опиоидных анальгетиках в ближайшем послеоперационном периоде у пациентов группы 1В.

Для адекватного послеоперационного обезболивания в течение ближайшего посленаркозного периода (44 часа) пациентам данной группы в среднем понадобилось увеличение дозы морфина гидрохлорида – до $12,2 \pm 1,0$ мл [$12,2$ (95% ДИ – от 11,2 до 13,2) , $P < 0,001$, $I^2 = 98\%$] раствора морфина гидрохлорида (в группе 1А – $4,3 \pm 0,5$ мл), что почти в 3 раза превышает дозы морфина, которые были израсходованы для послеоперационного обезболивания пациентов группы 1А . Время первого назначения опиоида по потребности (интенсивность болевого синдрома более 6 баллов по шкале ВАШ) составило $3,4 \pm 0,3$ часа (95% ДИ – 2,9 – 3,7, $P = 0,01$ с группой 1А).

Резюме к разделу 3.3. У опиоидзависимых пациентов 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 для адекватной анестезии, миорелаксации и аналгезии 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.

3.4. Течение анестезиологического пособия по методу ТВА у опиоидзависимых пациентов, получавших в дооперационном периоде инфузии Ремаксолола (группа 1Г).

3.4.1. Биохимические показатели крови у пациентов до проведения анестезиологического пособия у пациентов группы 1Г.

В образцах крови, взятых до проведения анестезиологического пособия, получены следующие величины биохимических параметров (Таблица 11). Данные сравнивались с аналогичными показателями пациентов группы 1Б, то есть – опиоиднезависимые, получавшие в дооперационном периоде Ремаксол.

Таблица 11. Биохимические параметры крови у опиоидзависимых пациентов (группа 1Г), получавших до операции инфузии ремаксолола.

Параметры	Референсные значения (n=26)	Показатели до инфузии ремаксолола (n=33)	Показатели после инфузии ремаксолола	Показатели через сутки после операции
Общий белок, г/л	69,30±3,22	55,14±3,52*	59,06±3,13*	59,89±4,42
Фракция альбумина, г/л	42,45±2,29	22,56±4,15**	23,51±3,07*	23,79±3,40
Билирубин общий, мкмоль/л	12,48±2,14	28,11±3,12**	29,93±3,71	29,09±4,13
АЛТ, МЕ/л	13,56±1,89	48,99±3,41**	29,11±6,18***	28,13±6,27***

АСТ, МЕ/л	14,53±2,01	48,82±3,07**	30,19±3,22***	31,33±3,00***
ЛДГ, МЕ/л	95,54±8,31	240,55±10,03 *	164,11±9,19** *	171,73±10,16** *
ГГТП, МЕ/мл	19,99±2,02	58,49±5,16**	38,03±3,29***	54,31±5,05***
Креатинин, мкмоль/л	109,11±6,76	117,06±6,11	113,96±8,19	112,65±9,01
Мочевина, ммоль/л	5,02±0,64	2,28±0,24*	2,37±0,38*	2,45±0,41
Глюкоза, ммоль/л	4,51±0,39	6,12±0,43*	4,72±0,32	4,99±0,45

Обозначения : *- $P < 0,05$ по отношению к референсной величине; **- $P < 0,001$ по отношению к референсной величине; ***- $P < 0,05$ по отношению к соответствующей величине до инфузии Ремаксолола.

Содержание общего белка у пациентов группы 1Г до инфузии Ремаксолола были достоверно снижены относительно референсных границ. После инфузии Ремаксолола концентрация общего белка несколько повысилась, хотя различие не было статистически достоверным. То же самое регистрировалось и после окончания операции. То есть можно говорить лишь о тенденции к повышению содержания общего белка в крови.

Фракция альбумина у пациентов данной группы до инфузии Ремаксолола была значительно (в 1,8 раза, $P < 0,001$) снижена по сравнению с референсными цифрами. После инфузии Ремаксолола концентрация альбумина осталась практически на том же уровне. После проведения анестезиологического пособия концентрация альбумина осталась на уровне дооперационных значений.

Содержание общего билирубина в образцах крови, взятых у пациентов данной группы до операции, было в 2,2 раза выше нормальных величин ($P < 0,001$). После инфузии Ремаксолола значения общего билирубина

практически оставались неизменными. Также и после проведения операции и анестезиологического пособия общий билирубин в крови оставался на уровне дооперационных значений, то есть гораздо выше референсных границ.

Активность аланинаминотрансферазы (АЛТ) в дооперационном периоде была у пациентов данной группы в 3,5 раз выше нормальных границ ($P < 0,001$). После курса лечения Ремаксолом активность АЛТ снизилась, хотя и оставалась выше границы нормы в 2,1 раза ($P < 0,05$). Через сутки после выполнения оперативного вмешательства значения активности АЛТ оставались на уровне, определяемом перед операцией (после назначения Ремаксолола).

Активность аспартатаминотрансферазы (АСТ) у опиоидзависимых пациентов данной группы в дооперационном периоде регистрировалась в 3, 2 раза выше ($P < 0,001$) референсных величин. После проведенного курса лечения Ремаксолом значения активности АСТ снизились, хотя и оставались выше нормальных величин в 2 раза ($P < 0,05$). Спустя сутки после операции активность АСТ оставалась в пределах дооперационных величин.

Активность лактатдегидрогеназы (ЛДГ) у пациентов группы 1Г была в 2,7 раза выше ($P < 0,001$) референсных значений. После инфузий Ремаксолола активность ЛДГ в пробах крови снизилась, оставаясь все же выше нормы в 1,7 раза ($P < 0,05$). Через сутки после окончания операции и анестезиологического пособия активность ЛДГ была в тех же пределах, что и перед операцией.

Активность четвертого фермента, указывающего на функциональное состояние печени – ГГТП, у опиоидзависимых пациентов, отнесенных к группе 1ГБ регистрировалась в 2,8 выше ($P < 0,001$) референсных границ. После проведенного курса лечения инфузиями Ремаксолола в течение 6 суток активность ГГТП снизилась, но все же была в 1,9 раза больше ($P < 0,05$), чем в

норме. В послеоперационном периоде активность ГГТП в образцах крови оставалась выше в 1,4 раза в сравнении с дооперационным уровнем.

Концентрация креатинина на всех этапах исследования была практически неизменной относительно референсных значений.

Концентрация мочевины в крови у опиоидзависимых пациентов до назначения Ремаксолола была в 2,5 раза ($P < 0,05$) ниже референсных величин и оставалась таковой на дальнейших этапах наблюдения, то есть после инфузии Ремаксолола и спустя сутки после окончания операции.

Концентрация глюкозы в крови изначально была статистически достоверно выше нормальных значений, под влиянием инфузии Ремаксолола содержание глюкозы снижалось до референсных границ и оставалась на таком же уровне в послеоперационном периоде.

Таким образом, у опиоидзависимых пациентов, отнесенных к группе 1Г, наблюдались те же изменения биохимических показателей, что и у опиоидзависимых пациентов группы 1В, то есть значительные изменения со стороны ферментов, указывающие на повреждения печеночных клеток. Также у них регистрировались нарушения белковообразовательной, мочевиносинтетической и пигментообразовательной функций печени, как следствие разрушения пулов печеночных клеток.

Назначение курса лечения ремаксололом несколько улучшало показатели активности ферментов в сторону их снижения, что говорит о частичном гепатопротективном действии препаратов янтарной кислоты, предотвращающим дальнейшее разрушение гепатоцитов. Под влиянием препаратов янтарной кислоты нормализовалось содержание глюкозы в плазме крови. Оставались практически неизменными сдвиги со стороны белковообразовательной, пигментнообразовательной и мочевиносинтетической функций печени. В ближайшем послеоперационном периоде под влиянием препаратов ТВА (гипнотика, миорелаксанта и

опиоида) не отмечалось дальнейшего ухудшения биохимических показателей.

На Рисунке 1 представлены сравнительные результаты активности ферментов у опиоидзависимых пациентов, не получавших инфузии Ремаксолола в дооперационном периоде (Группа 1В) и у опиоидзависимых пациентов, получавших инфузии Ремаксолола в течение шести суток дооперационного периода (Группа 1Г).

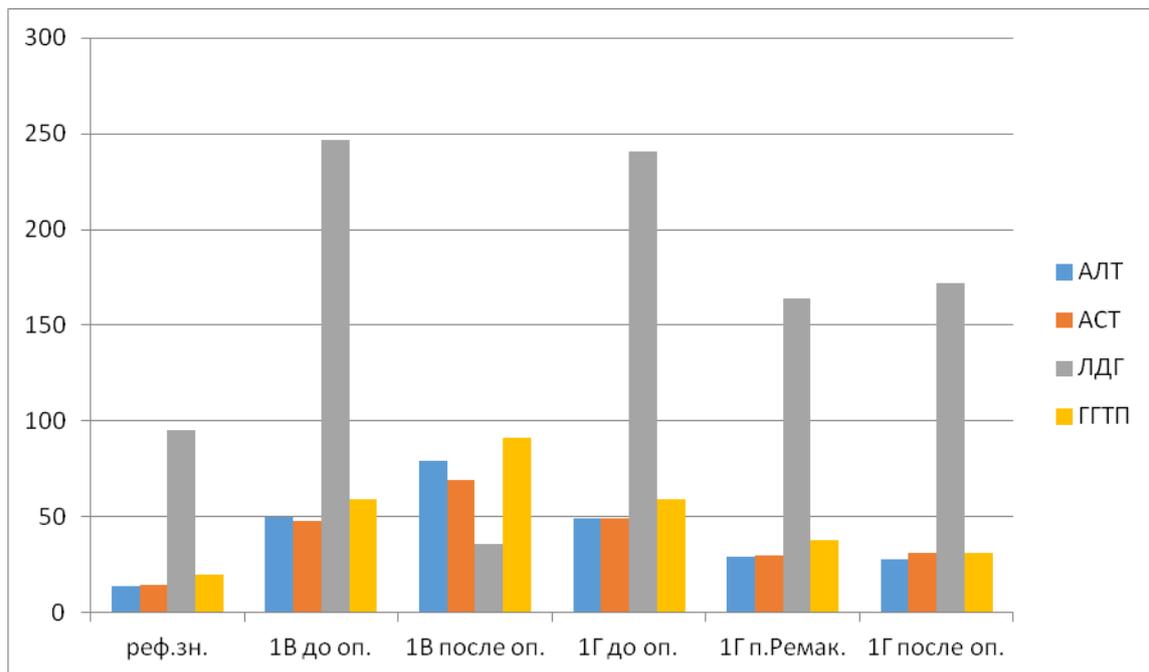


Рисунок 1 Динамика активности ферментов у пациентов групп 1В и 1Г

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.Ремак. – пациенты группы 1Г после инфузии Ремаксолола; 1Г после оп.- пациенты группы 1Г после операции.

Диаграмма отображает следующее- у опиоидзависимых пациентов группы 1В в дооперационном периоде значительно увеличена активность ферментных систем относительно референсных значений. После проведения анестезиологического пособия по методу ТВА показатели активности ферментных систем возрастают в еще большей степени.

У опиоидзависимых пациентов, получавших в дооперационном периоде инфузии Ремаксола (группа 1Г), в пробах крови, взятых за сутки до проведения операции и анестезиологического пособия, активность ферментов снижается по сравнению с теми значениями, которые регистрировались до инфузии Ремаксола, хотя и оставались выше референсных величин. В послеоперационном периоде у пациентов данной группы значения активности исследованных ферментных систем определялись на уровне дооперационных значений, то есть препараты, используемые для проведения анестезиологического пособия по методу ТВА, не приводили к еще большему разрушению печеночных клеток, что наблюдалось у пациентов группы 1В.

3.4.2. Течение анестезиологического пособия.

Средняя продолжительность анестезиологического пособия в данной группе составила 95 ± 15 минут (70 – 130 минут), то есть существенно не отличалась от группы 1А, 1Б и 1Г. Глубина седации, необходимость в назначении обезболивания и введения миорелаксантов, как и в предыдущих группах, оценивались по следующим параметрам. Глубина седации по данным БИС-монитора во время проведения анестезиологического пособия колебалась в пределах $48,4 \pm 2,1$ (95% доверительный интервал от 48 до 51; $P=0,065$; $I^2=40\%$; очень низкий уровень доказательности разброса величин). При снижении БИС-показателя ниже 48 подачу гипнотика снижали, при повышении выше 51 – повышали. Высота реоплетизмограммы в процессе проведения анестезиологического пособия составляла в среднем $16,50 \pm 2,10$ мм (95% доверительный интервал от 14, 00 до 19,00 мм; $P=0,062$; $I^2=0,32$; очень низкий уровень доказательности разброса величин). При высоте реоплетизмограммы ниже 14 мм вводили внутривенно болюсно раствор фентанила, добиваясь в течение 2-3 мин возрастание величины реоплетизмограммы до 18-19 мм (максимальная величина). Колебания ЧСС в процессе проведения данного анестезиологического пособия составляли в

среднем $72,3 \pm 6,1$ уд⁻¹ (95% доверительный интервал – от 78 до 64; $P=0,065$; $I^2=0,38$; низкий уровень доказательности разброса величин). При повышении ЧСС выше 78 уд⁻¹ назначался внутривенно болюсно раствор фентанила в дозах, при которых ЧСС достигало значений 64-65 уд⁻¹. Необходимость введения миорелаксанта оценивалось по наличию четвертого ответа на ТОФ-мониторе и по наличию появления миоплетизмограммы на БИС – мониторе. Время от окончания инфузии пропофола до экстубации пациента составляло 20 ± 4 минуты, что было меньше, чем в группе 1В (25 ± 5 мин), но разница статистически не достоверна ($P > 0,05$). Кровопотеря оценивалась в среднем в пределах 200 - 300 мл, то есть в тех же пределах, что и в предыдущих группах. Количество израсходованного гипнотика, миорелаксанта и опиоида из расчета на массу тела и время во время проведения анестезиологического пособия у пациентов группы 1Г (опиоидзависимые+инфузия Ремаксолола) приведено в Таблице 12. Сравнение проводили с пациентами, отнесенными к группе 1В, то есть опиоидзависимых, но не получавших в дооперационном периоде инфузию Ремаксолола.

Таблица 12 Расход гипнотика, миорелаксанта и опиоида во время проведения анестезиологического пособия у пациентов группы 1Г

Препарат	Расход препаратов у пациентов группы 1В	Расход препаратов пациентов группы 1Г
Пропофол, мг/кг · мин	$1,660 \pm 0,190$	$2,011 \pm 0,19^*$
Эсмерон, мг/кг · мин	$0,240 \pm 0,020$	$0,260 \pm 0,030$
Фентанил, мкг/кг · мин	$0,036 \pm 0,002$	$0,024 \pm 0,03^*$

Обозначения: * - $P < 0,05$ по отношению к соответствующей величине у пациентов группы

1В

У пациентов группы 1Г, то есть – опиоидзависимых, но получавших инфузию Ремаксолола, статистически достоверно увеличился расход гипнотика пропофола относительно опиоидзависимых пациентов, не получавших инфузию Ремаксолола в дооперационном периоде (группа 1В).

Использование недеполяризующего миорелаксанта эсмерона было примерно одинаково в сравниваемых группах.

Дозы опиоидного анальгетика фентанила были статистически достоверно ниже у пациентов группы 1Г.

Таким образом, предоперационная подготовка опиоидзависимых пациентов инфузией Ремаксолола увеличивает потребность в гипнотике пропофоле, но уменьшает проведение опиоида фентанила во время проведения анестезиологического пособия по методу ТВА. И не влияет на использовании дозировок эсмерона.

3.4.3. Потребность в опиоидных анальгетиках в ближайшем послеоперационном периоде у пациентов группы 1Г.

Для адекватного послеоперационного обезболивания в течение ближайшего посленаркозного периода (36-38 часов) пациентам данной группы 1Г (опиоидзависимые пациенты, получавшие инфузии ремаксолола) в среднем понадобилось $6,4 \pm 0,8$ мл 1% раствора морфина гидрохлорида [$6,4$ (от $5,6$ до $7,2$) мл, $P < 0,05$, $I^2 = 95\%$] по сравнению с группой 1В ($12,2 \pm 1,0$ мл), то есть в 2 раза меньше, чем у опиоидзависимых пациентов, не получавших в дооперационном периоде инфузии ремаксолола. Время первого назначения опиоида по потребности составило $4,4 \pm 0,5$ часа (95% ДИ от $3,9$ до $4,9$, $P = 0,062$ по сравнению с пациентами группы 1В).

Резюме к разделу 3.4. Предоперационная подготовка опиоидзависимых пациентов инфузией Ремаксолола 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.

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. Иными словами, 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.

Получено, что предоперационное назначение Ремаксола увеличивает интраоперационную потребность в гипнотике, необходимого для поддержания необходимой глубины седации. Это может быть следствием 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 дозах неоднозначно влияло на различные типы рецепторов: ухудшало активность ГАМК-рецепторов, восстанавливало активность мю-опиатных рецепторов и не влияло на активность холинорецепторов.

3.5. Течение низкопоточной ингаляционной анестезии севораном у опиоиднезависимых пациентов (группа 2А).

3.5.1. Биохимические показатели крови у пациентов группы 2А до проведения анестезиологического пособия.

В образцах крови, взятых до и после проведения анестезиологического пособия методом низкопоточной ингаляционной анестезии севораном, получены величины биохимических параметров, представленные в Таблице 13.

Таблица 13 Биохимические параметры крови у пациентов до и после проведения анестезиологического пособия ингаляционным способом севораном у опиоиднезависимых пациентов (группа 2А).

Параметры	Референсные значения (n=26)	Данные пациентов до операции (n=33)	Данные пациентов через сутки после операции (n=33)
Общий белок, г/л	69,30 \pm 3,22	64,22 \pm 4,12	62,06 \pm 3,54
Фракция альбумина, г/л	42,45 \pm 2,29	40,51 \pm 3,15	40,01 \pm 3,01
Билирубин общий, мкмоль/л	12,48 \pm 2,14	13,51 \pm 2,82	19,72 \pm 3,11* [^]
АЛТ, МЕ/л	13,56 \pm 1,89	19,99 \pm 1,91*	29,81 \pm 2,04* [^]
АСТ, МЕ/л	14,53 \pm 2,01	20,92 \pm 2,37*	28,81 \pm 2,64* [^]
ЛДГ, МЕ/л	95,54 \pm 8,31	98,85 \pm 8,03	141,84 \pm 9,07* [^]

ГГТП, МЕ/мл	19,99±2,02	28,13±2,76*	55,94±2,99*^
Креатинин, мкмоль/л	109,11±6,76	114,56±6,11	112,25±6,10
Мочевина, ммоль/л	5,02±0,64	2,65±0,28*	2,40±0,41*
Глюкоза, ммоль/л	4,51±0,39	5,11±0,52	5,34±0,51

Примечание :* - $P < 0,05$ – статистическая достоверность по отношению к соответствующей референсной величине; ^ - $P < 0,05$ по отношению к соответствующей величине до операции.

У пациентов до операции и проведения анестезиологического пособия из определяемых биохимических параметров крови отмечалось статистически достоверное возрастание активности ферментов АЛТ, АСТ, ГГТП. Также определялось статистически достоверное снижение концентрации мочевины крови. Аналогичные изменения параметров регистрировались и у опиоиднезависимых пациентов группы 1А (см. таблицу 5).

В послеоперационном периоде у пациентов данной группы возрастало содержание в крови общего билирубина. По сравнению с дооперационным периодом возростла активность определяемых ферментов в крови: АЛТ – в 1,5; АСТ – в 1,4; ЛДГ – в 1,4; ГГТП – в 2, 0 раза. То есть, отмечалось ухудшение как пигментнообразовательной функции печени, так и функциональной детоксикационной активности.

Если анестезиологическое пособие по методу ТВА не ухудшало дооперационных значений биохимических показателей, характеризующих функциональную активность печени (см. табл. 7), а ингаляционная анестезия севораном отрицательно влияла на данные параметры, то можно сделать вывод, что изменяемый компонент анестезиологического пособия - *Севоран*-вызывал указанные отрицательные моменты в биохимическом спектре крови. Это подтверждается и тем, что расход миорелаксанта эсмерона и опиоидного анальгетика фентанила при проведении ингаляционной анестезии севораном имел тенденцию к уменьшению по сравнению с ТВА (см. табл.14).

3.5.2. Течение анестезиологического пособия в группе пациентов 2А.

Средняя продолжительность анестезиологического пособия составила в данной группе 89 ± 10 минут (65 – 125 минут).

Глубина седации по данным БИС-монитора во время проведения анестезиологического пособия колебалась в пределах $48,4 \pm 2,1$ (95% доверительный интервал от 48 до 51; $P=0,065$; $I^2=40\%$; очень низкий уровень доказательности разброса величин). При снижении БИС-показателя ниже 48 подачу севорана уменьшали, при повышении выше 51 – повышали. Высота реоплетизмограммы в процессе проведения анестезиологического пособия составляла в среднем $16,50 \pm 2,10$ мм (95% доверительный интервал от 14, 00 до 19,00 мм; $P=0,062$; $I^2=0,32$; очень низкий уровень доказательности разброса величин). При высоте реоплетизмограммы ниже 14 мм вводили внутривенно болюсно раствор фентанила, добиваясь в течение 2-3 мин возрастание величины реоплетизмограммы до 18-19 мм (максимальная величина). Колебания ЧСС в процессе проведения данного анестезиологического пособия составляли в среднем $72,3 \pm 6,1$ уд⁻¹ (95% доверительный интервал – от 78 до 64; $P=0,065$; $I^2=0,38$; низкий уровень доказательности разброса величин). При повышении ЧСС выше 78 уд⁻¹ назначался внутривенно болюсно раствор фентанила в дозах, при которых ЧСС достигало значений 64-65 уд⁻¹. Необходимость введения миорелаксанта оценивалось по наличию четвертого ответа на TOF- мониторе и по наличию появления миоплетизмограммы на БИС – мониторе. Время от окончания подачи севорана до экстубации пациента составило 15 ± 3 минуты. Кровопотеря оценивалась в среднем в пределах 250 - 300 мл.

Количество Севорана, миорелаксанта и опиоида из расчета на массу тела и время во время анестезиологического периода приведено в Таблице 14. В Таблице 14 полученные результаты сравнивались с группой 1А, у пациентов которой проводилось анестезиологическое пособие по методу ТВА.

Таблица 14 Сравнительные данные по расходу анестетика, миорелаксанта и опиоида во время проведения анестезиологического пособия по методу ТВА и ингаляционной анестезии севораном у пациентов групп 1А и 2А

Препарат	Расход препаратов при проведении анестезиологического пособия по методу ТВА (Группа 1А) (n=33)	Расход препаратов при проведении ингаляционной анестезии (Группа 2А) (n=33)
Пропофол, мг/кг · мин (1А) Севоран, мл/мин (2А)	10,00±2,00	2,50 мкг/кг только на интубацию трахеи 20,0±4,0
Эсмерон, мг/кг · мин	0,12±0,02	0,08±0,01*
Фентанил, мкг/кг · мин	0,006±0,001	0,003±0,001*

Обозначения :*- $P < 0,05$ по отношению к соответствующей величине с группой 1А

Расход миорелаксанта эсмерон во время проведения анестезиологического пособия ингаляционным методом было ниже, чем при проведении наркоза методом ТВА. Аналогичная картина отмечалась со стороны расхода фентанила, то есть – статистически значимое уменьшение.

3.5.3. Потребность в опиоидных анальгетиках в ближайшем послеоперационном периоде у пациентов группы 2А.

Для адекватного послеоперационного обезболивания в течение ближайшего посленаркозного периода пациентам данной группы понадобилось 4,0±0,5 мл 1% раствора морфина гидрохлорида, в том числе 7 пациентам – по 2 мл; 17 пациентам – по 3 мл; 9 пациентам – по 4 мл. Расход

морфина гидрохлорида для послеоперационного обезболивания пациентов группы 2А был сравним с таковым у пациентов группы 1А. Время назначения первой дозы анальгетика по потребности составляло $8,3 \pm 1,3$ часа.

Резюме к разделу 3.5. Проведение ингаляционной анестезии с использованием севофлурана усугубляет 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 снижает количество используемых во время наркоза недеполяризующих миорелаксантов и опиоидов. Что является общеизвестным фактом о частичном миорелаксирующем и анальгетическим действием галогенсодержащих ингаляционных анестетиков.

3.6. Течение ингаляционной анестезии севофланом у опиоиднезависимых пациентов, получавших в дооперационном периоде инфузии ремаксола (группа 2Б).

3.6.1. Биохимические показатели крови у пациентов группы 2Б.

Пациенты данной группы в течение 6 суток до проведения операции и анестезиологического пособия получали инфузию Ремаксола в количестве 400 мл ежедневно. Пробы крови для биохимического исследования у них брали: до начала инфузии Ремаксола, на 6-е сутки после проведения инфузионной терапии Ремаксолом и через сутки после окончания операции и анестезиологического пособия. Полученные при этом результаты сведены в Таблице 15.

Таблица 15 Биохимические показатели крови у опиоиднезависимых пациентов с ингаляционной анестезией севораном, получавших в дооперационном периоде инфузии Ремаксолола (группа 2Б)

Параметры	Референсные значения (n=26)	До инфузии Ремаксолола (n=35)	После инфузии Ремаксолола	Через сутки после операции
Общий белок, г/л	69,30±3,22	48,32±4,02*	60,06±6,24	60,01±6,09
Фракция альбумина, г/л	42,45±2,29	28,01±2,75*	34,94±3,07	36,22±3,73
Билирубин общий, мкмоль/л	12,48±2,14	43,74±2,82*	43,62±3,21*	54,98±2,05**
АЛТ, МЕ/л	13,56±1,89	49,99±2,71*	24,41±2,24*	46,09±2,43**
АСТ, МЕ/л	14,53±2,01	51,42±3,07*	25,61±2,69*	50,61±3,01**
ЛДГ, МЕ/л	95,54±8,31	187,85±10,03*	114,38±9,05	195,35±10,07**
ГГТП, МЕ/мл	19,99±2,02	48,93±4,26*	33,10±1,99*	73,65±4,55**
Креатинин, мкмоль/л	109,11±6,76	112,67±6,31	114,85±5,40	114,06±5,20
Мочевина, ммоль/л	5,02±0,64	2,68±0,21*	3,50±0,24*	3,44±0,30*
Глюкоза, ммоль/л	4,51±0,39	5,46±0,62	5,31±0,58	5,46±0,48

Обозначения: * - $P < 0,05$ по отношению к референсным значениям; ** - $P < 0,05$ по отношению к соответствующим величинам после инфузии Ремаксолола.

Назначение курса лечения перед операцией и анестезиологическим вмешательством инфузий Ремаксолола способствовало повышению уровня общего белка и фракции альбумина по сравнению с точкой до назначения препарата янтарной кислоты. После проведения оперативного вмешательства

в условиях ингаляционной анестезии севораном показатели общего белка и фракции альбумина оставались на уровне дооперационных величин.

В дооперационном периоде отмечалось значительное возрастание общего билирубина в крови. Назначение Ремаксол не влияло на содержание общего билирубина. В послеоперационном периоде концентрация общего билирубина в образцах плазмы крови статистически достоверно повысилась по отношению к уровню, который регистрировался как до, так и после инфузий Ремаксол, что наглядно видно на Рисунке 2.

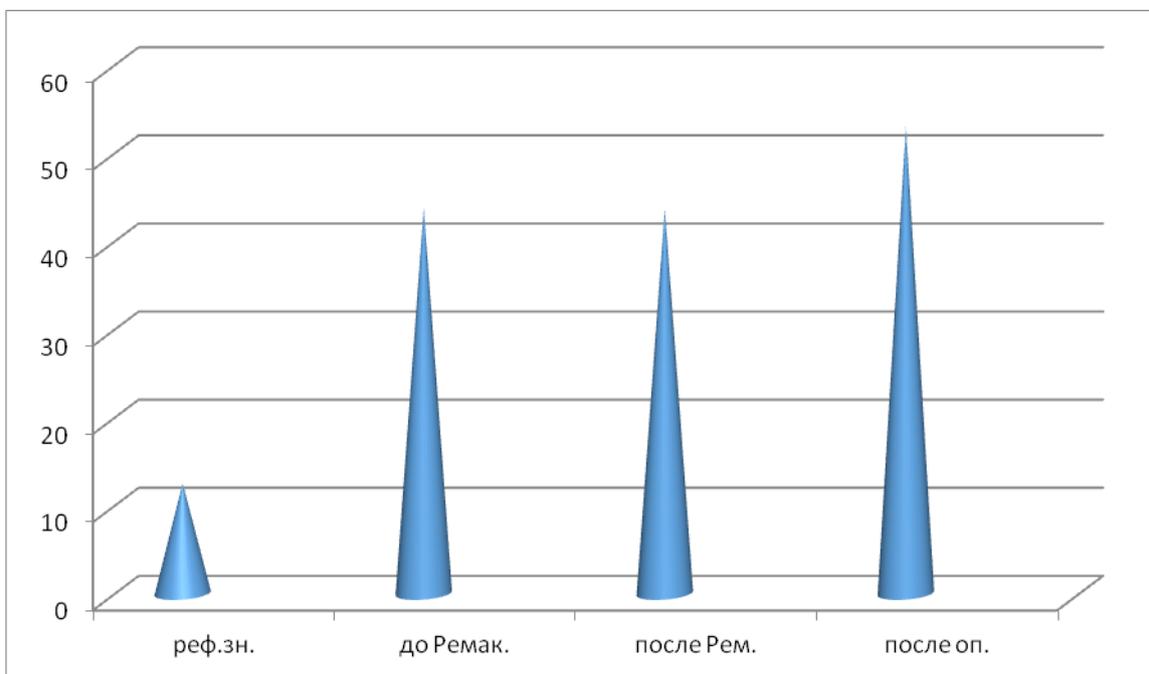


Рисунок 2. Динамика концентрации общего билирубина в крови у опиоидзависимых пациентов, получавших инфузии Ремаксол (группа 2Б) Обозначения : реф.зн. – референсные значения; до Ремак. – до назначения Ремаксол; после Рем. – после назначения Ремаксол; после оп. – после операции.

Содержание ферментов у всех опиоидзависимых пациентов в период до назначения инфузий препарата янтарной кислоты было высоким. После назначения инфузий Ремаксол активность исследуемых ферментов несколько снизилась, хотя и не достигала референсных границ. После

проведения оперативного вмешательства и анестезиологического пособия активность всех четырех исследуемых ферментов вновь повысилась, превышая дооперационные значения (то есть величины после инфузии Ремаксола) : АЛТ – в 1,9; АСТ – в 2,0; ЛДГ – в 1,7; ГГТП – в 2,2 раза. Динамика активности ферментов во всех четырех точках определения хорошо просматривается на графиках, приведенных на Рисунке 3. Видно, что динамика активности всех ферментов примерно соответствует друг другу, то есть – снижается после назначения ремаксола и вновь возрастает после проведения низкопоточной ингаляционной анестезии с использованием севорана.

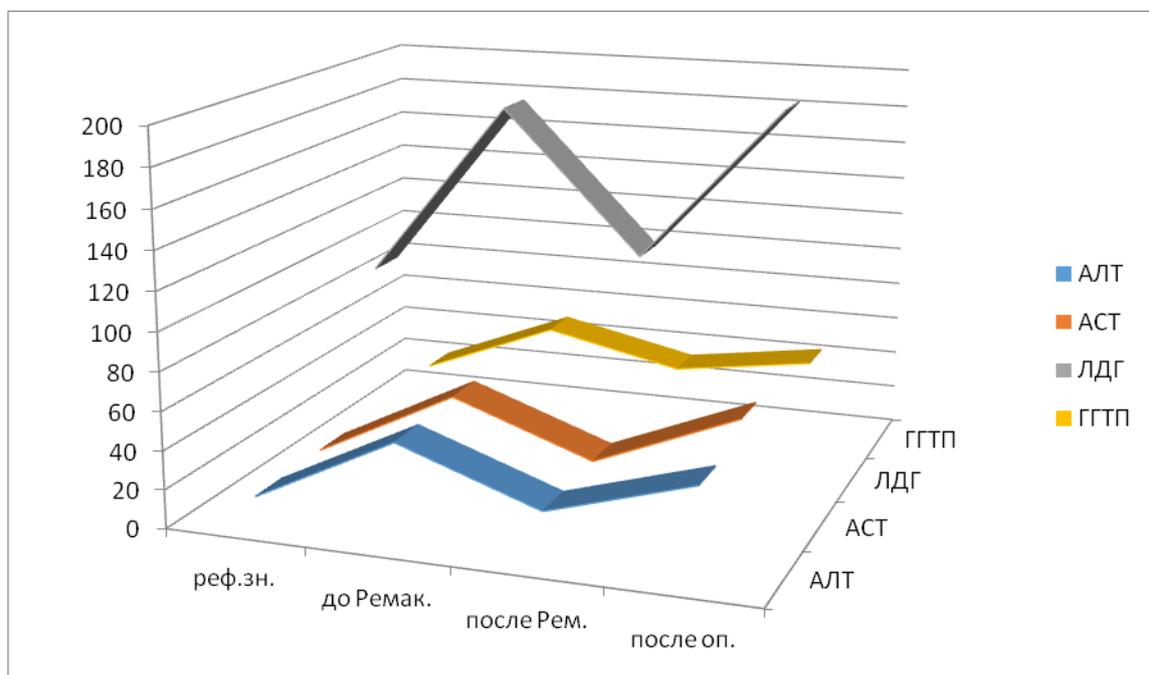


Рисунок 3. Динамика ферментов у опиоидзависимых пациентов, получавших инфузии Ремаксола (группа 2Б) Обозначения : *реф.зн.* – референсные значения; *до Ремак.* – до назначения Ремаксола; *после Рем.* – после назначения Ремаксола; *после оп.* – после операции

Динамика концентрации креатинина и глюкозы в пробах крови во всех четырех точках исследования существенно не отличалась от референсных величин.

Концентрация мочевины у пациентов группы 2Б при исходном обследовании была ниже референсных значений. После проведения курса инфузионной терапии Ремаксолом концентрация мочевины статистически достоверно возросла ($P < 0,05$) и оставалась в таких же пределах после проведения оперативного вмешательства с использованием ингаляционной анестезии Севораном. Таким образом, если назначение Ремаксолола способствовало улучшению показателей функции печени, то проведение ингаляционной анестезии севораном вновь ухудшало функциональную активность печени, определяемой по биохимическим показателям.

3.6.2. Течение анестезиологического пособия у пациентов группы 2Б.

Средняя продолжительность анестезиологического пособия составила в данной группе 90 ± 10 минут (68 – 130 минут), то есть существенно не отличалось от группы 2А.

3.5.2. Течение анестезиологического пособия в группе пациентов 2А.

Средняя продолжительность анестезиологического пособия составила в данной группе 89 ± 10 минут (65 – 125 минут). Как и в предыдущей группе, необходимость в величине седации, обезболивания и миорелаксации оценивалась по следующим показателям. Глубина седации по данным БИС-монитора во время проведения анестезиологического пособия колебалась в пределах $48,4 \pm 2,1$ (95% доверительный интервал от 48 до 51; $P = 0,065$; $I^2 = 40\%$; очень низкий уровень доказательности разброса величин). При снижении БИС-показателя ниже 48 подачу севорана уменьшали, при повышении выше 51 – повышали. Высота реоплетизмограммы в процессе проведения анестезиологического пособия составляла в среднем $16,50 \pm 2,10$ мм (95% доверительный интервал от 14,00 до 19,00 мм; $P = 0,062$; $I^2 = 0,32$; очень низкий уровень доказательности разброса величин). При высоте реоплетизмограммы ниже 14 мм вводили внутривенно болюсно раствор фентанила, добиваясь в течение 2-3 мин возрастание величины

реоплетизмограммы до 18-19 мм (максимальная величина). Колебания ЧСС в процессе проведения данного анестезиологического пособия составляли в среднем $72,3 \pm 6,1$ уд⁻¹ (95% доверительный интервал – от 78 до 64; $P=0,065$; $I^2=0,38$; низкий уровень доказательности разброса величин). При повышении ЧСС выше 78 уд⁻¹ назначался внутривенно болюсно раствор фентанила в дозах, при которых ЧСС достигало значений 64-65 уд⁻¹. Необходимость введения миорелаксанта оценивалось по наличию четвертого ответа на ТОФ-мониторе и по наличию появления миоплетизмограммы на БИС – мониторе. Время от окончания подачи Севорана до экстубации пациента составляло 18 ± 2 минуты, что статистически не достоверно выше (15 ± 3 мин, $P > 0,05$), чем у пациентов группы 2А. Кровопотеря оценивалась в среднем в пределах 250-300 мл. Количество Севорана, миорелаксанта и опиоида из расчета на массу тела и время во время анестезиологического периода приведено в Таблице 16. В таблице 16 полученные результаты сравнивались с группой пациентов 2А, которые в дооперационном периоде не получали препаратов янтарной кислоты.

Таблица 16 Сравнительные данные по расходу анестетика, миорелаксанта и опиоида во время проведения анестезиологического пособия методом ингаляционной анестезии Севораном у пациентов групп 2А и 2Б

Препарат	Расход препаратов при проведении анестезии в группе 2А (n=33)	Расход препаратов при проведении анестезии в группе 2Б (n=35)
Севоран, мл/мин (2А)	$20,00 \pm 2,00$	$25,00 \pm 3,00$
Эсмерон, мг/кг · мин	$0,08 \pm 0,01$	$0,07 \pm 0,02$
Фентанил, мкг/кг · мин	$0,003 \pm 0,001$	$0,004 \pm 0,001$

Расход ингаляционного анестетика севорана, недеполяризирующего миорелаксанта эсмерона и опиоидного анальгетика фентанила статистически достоверно не различался в группах опиоиднезависимых пациентов, получавших (группа 2А) и не получавших (группа 2Б) ремаксол до операции и проведения анестезиологического пособия по типу низкопоточной ингаляционной анестезии с использованием севорана.

3.6.3. Ближайший операционный период у пациентов группы 2Б.

Ближайший операционный период определялся на протяжении 44 часов.

Через 44 часа после окончания анестезиологического пособия проводился забор крови для биохимического исследования и определялось количество морфина, необходимого для адекватного обезболивания пациента.

Для адекватного послеоперационного обезболивания в течение ближайшего посленаркозного периода пациентам группы 2Б понадобилось $4,50 \pm 0,50$ мл 1% раствора морфина гидрохлорида, в том числе: 1 пациенту – по 1 мл; 7 пациентам – по 2 мл; 18 пациентам – по 3 мл; 9 пациентам – по 4 мл. Разница в количестве назначаемого опиоида в послеоперационном периоде у пациентов группы 2Б не отличалось от количества морфина, которое было необходимо пациентам группы 2А ($4,00 \pm 0,50$ мл) [4,0 (от 3,1 до 4,9) мл, $P > 0,05$, $I^2 = 35\%$, уровень доказательности низкий). Также статистически достоверно не отличалось и время первого введения опиоида, которое в данной группе составляло $8,5 \pm 1,3$ часа ($P = 0,072$).

Резюме к разделу 3.6. Предоперационное назначение препарата янтарной кислоты ремаксола опиоиднезависимым пациентам улучшает биохимические показатели – повышается содержание общего белка и фракции альбумина. Также после проведения курса ремаксолом 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 возрастала, что указывало на лизис гепатоцитов с выходом ферментов в кровотоки как следствие использования анестетика севорана. Назначение в дооперационном периоде ремаксола 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. Также инфузия ремаксола не влияла на потребление морфина, необходимого для полноценного обезболивания пациентов в ближайшем послеоперационном периоде.

3.7. Особенности анестезиологического пособия методом низкопоточной ингаляционной анестезии севораном у опиоидзависимых пациентов (группа 2В).

3.7.1. Биохимические показатели крови у пациентов группы 2В до и после проведения анестезиологического пособия.

В образцах крови, взятых до проведения и после анестезиологического пособия у опиоидзависимых пациентов, получены следующие величины биохимических параметров (Таблица 17).

Таблица 17 Биохимические параметры крови у опиоидзависимых пациентов группы 2В до и после проведения анестезиологического пособия ингаляционным методом с использованием Севорана.

Параметры	Референсные значения (n=26)	Показатели до проведения анестезиологического пособия (n=34)	Показатели после проведения анестезиологического пособия
Общий белок, г/л	69,30±3,22	56,24±3,22*	55,76±3,13*
Фракция	42,45±2,29	24,55±3,15*	22,61±3,17*

альбумина, г/л			
Билирубин общий, мкмоль/л	12,48±2,14	26,01±2,12*	36,95±2,91**
АЛТ, МЕ/л	13,56±1,89	49,88±2,81*	85,48±7,68**
АСТ, МЕ/л	14,53±2,01	51,22±4,27*	89,46±7,12**
ЛДГ, МЕ/л	95,54±8,31	256,05±11,05*	394,91±14,29**
ГГТП, МЕ/мл	19,99±2,02	59,93±5,26*	138,96±10,79**
Креатинин, мкмоль/л	109,11±6,76	118,06±8,21	119,56±8,09
Глюкоза, ммоль/л	4,51±0,39	6,58±0,81*	6,89±0,53*
Мочевина, ммоль/л	5,02±0,64	2,29±0,24*	2,39±0,44*

Обозначения : * - $P < 0,05$ по отношению к референсным значениям ; ** - $P < 0,001$ по отношению к дооперационным значениям соответствующих величин.

В дооперационном периоде у опиоидзависимых пациентов регистрируется снижение содержания общего белка, фракции альбумина в крови. Концентрация билирубина в крови почти в 2 раза выше референсных величин. Статистически достоверно увеличена активность всех четырех определяемых ферментов, характеризующих функциональную активность гепатоцитов регистрируется увеличение концентрации глюкозы в образцах крови и снижение концентрации мочевины. Аналогичные изменения биохимических параметров определялись у наркозависимых пациентов группы 1В (данные Таблицы 10). Концентрация креатинина статистически достоверно не изменялась по отношению к референсным величинам.

Концентрация глюкозы статистически возростала против референсных величин в дооперационном периоде и оставалось повышенной в послеоперационном периоде.

Таким образом, у опиоидзависимых пациентов страдают все функции печени. Нарушается белковообразовательная функция, о чем говорит снижение содержания как общего белка, так и фракции альбумина в плазме крови. Нарушается пигментообразовательная функция печени, вследствие чего регистрируется повышение уровня общего билирубина. Также нарушается синтез мочевины в печени, что сопровождается снижением концентрации мочевины в плазме крови. Все эти нарушения являются следствием разрушения гепатоцитов и выхода ферментов (АЛТ, АСТ, ЛДГ, ГГТП) в кровяное русло. Разрушение гепатоцитов, нарушение функциональной активности печеночной ткани и основных функций печени является следствием четырех повреждающих факторов, имеющих место у данной категории пациентов: токсическое действие противотуберкулезных препаратов, прямое токсическое влияние опиоидов и алкоголя (в данной группе пациентов 28 отметили длительный прием алкоголя наряду с употреблением наркотических препаратов), наличие вируса гепатита типа А, В, С изолированно или в различных сочетаниях.

В ближайшем послеоперационном периоде не регистрировалось дальнейших изменений концентрации общего белка, фракции альбумина, креатинина и уровня глюкозы в плазме крови. Возрос на 82% уровень общего билирубина в крови по сравнению с дооперационным периодом.

Происходило значительное дальнейшее нарастание активности всех четырех исследуемых ферментов, характеризующих функциональное состояние гепатоцитов: АЛТ – в 1,7; АСТ – в 1,8; ЛДГ – в 1,5; ГГТП – в 2,3 раза. Схематически динамика роста активности ферментов до и после выполнения операции и анестезиологического пособия севораном представлена на Рисунке 4.

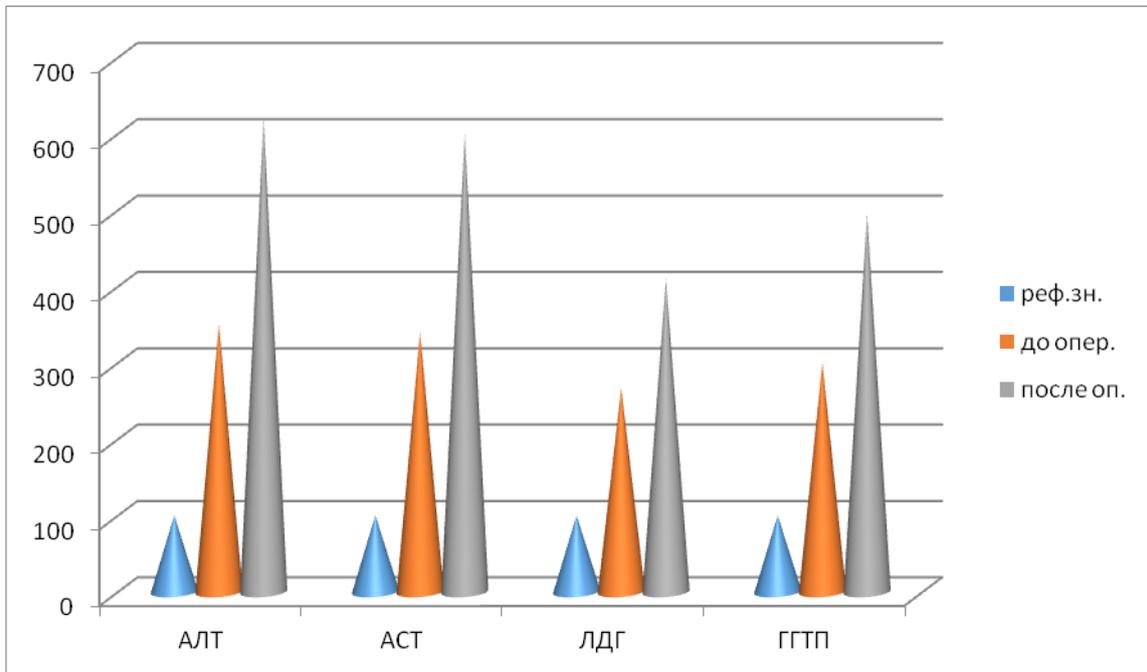


Рисунок 4 Динамика роста активности ферментов до и после операции, и анестезиологического пособия севораном у пациентов группы 2В. Обозначения: реф.зн. – референсные значения (приняты за 100%); до опер. – значения до операции; после опер. – значения после операции и анестезиологического пособия

Видно, что после выполнения оперативного вмешательства в условиях проведения ингаляционной анестезии севораном происходило дальнейшее прогрессивное ухудшение функциональной активности гепатоцитов, о чем свидетельствует нарастание активности исследованных ферментов. Как следствие разрушения пула гепатоцитов происходит нарастание концентрации общего билирубина в крови.

3.7.1.1. Сравнительные данные активности ферментов и билирубина у опиоиднезависимых пациентов группы 2 А и опиоидзависимых пациентов группы 2 В, которым проводилась ингаляционная анестезия севораном

Данные по активности четырех определяемых ферментов, концентрации общего билирубина в крови (то есть параметров, которые были наиболее лабильны) у опиоиднезависимых (группа 2А) и у опиоидзависимых (группа 2В) пациентов до и после проведения анестезиологического пособия

ингаляционным способом с использованием анестетика севорана приведены в Таблице 18. Параметры рассчитана по четырехпольной таблице сопряженных частот.

Таблица 18 Сравнительные данные активности ферментов и билирубина у опиоиднезависимых (группа 2А) и опиоидзависимых пациентов (группа 2В), которым проводилась ингаляционная анестезия севораном

Фермент	Время измерения	Группа 2А	Группа 2В
АЛТ МЕ/л	До операции	104	310 (P<0,01)
	После операции	200 (P ₁ <0,05)	600 (P<0,01)
АСТ МЕ/л	До операции	140	308 (P<0,05)
	После операции	193 (P ₁ >0,05)	596 (P<0,001)
ЛДГ МЕ/л	До операции	102	224 (P<0,05)
	После операции	147 (P ₁ >0,05)	397 (P<0,05)
ГГТП МЕ/л	До операции	140	278 (P<0,05)
	После операции	200 (P ₁ <0,05)	586 (P<0,01)
Общий билирубин мкмоль/л	До операции	200	200 (P>0,05)
	После операции	203 (P ₁ >0,05)	282 (P<0,05)

Обозначения: P₁ – изменение величины в группе 2А после операции; P – изменение величины в группе 2В относительно группы 2А. Достоверность между величинами определена на основании расчетов по четырехпольной таблице сопряженных частот.

После проведения оперативного вмешательства и проведения анестезиологического пособия ингаляционным способом с использованием севорана у опиоиднезависимых пациентов группы 2А статистически достоверно нарастала активность двух ферментов – АЛТ и ГГТП. Что касается ферментов АСТ и ЛДГ, общего билирубина, то регистрировалась лишь тенденция к повышению.

В группе опиоидзависимых пациентов, которым проводилось анестезиологическое пособие ингаляционным способом с использованием севорана (группа 2В) повышение активности всех четырех ферментов было

статистически высоко значимым как относительно дооперационных значений, так и относительно аналогичных величин, определяемых в послеоперационном периоде у опиоиднезависимых пациентов группы 2А. У пациентов группы 2В в послеоперационном периоде высоко значимо повышается концентрация общего билирубина.

Таким образом, севоран обладает выраженным гепатотоксическим действием у опиоиднезависимых пациентов, но, в гораздо большей степени, повреждает гепатоциты у опиоидзависимых пациентов.

3.7.1.2. Сравнительные данные активности ферментов и билирубина у опиоидзависимых пациентов группы 1В (ТВА) и 2 В (севоран).

Сравнительные результаты активности четырех ферментов (в % от референсных значений, которые приняты за 100%) у опиоидзависимых пациентов, которым проводилось анестезиологическое пособие по методу ТВА (группа 1В и ингаляционная анестезия севораном (группа 2В), приведены в Таблице 19. Сравнительные данные для определения статистической достоверности рассчитаны по четырехпольной таблице сопряженных частот.

Таблица 19 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 группе опиоидзависимых пациентов, которым проводилась ингаляционная анестезия с использованием севорана (группа 2В), в послеоперационном периоде повышалась активность ферментов АСТ и ГГТП, а также концентрация общего билирубина по сравнению с группой пациентов 1В, то есть с теми больными, которым проводилась анестезия по типу ТВА. Из этого следует, что севоран обладает большим гепатотоксическим действием у опиоидзависимых пациентов, чем пропофол. Остальные компоненты ТВА и ингаляционной анестезии – фентанил и эсмерон – были одинаковы как компоненты анестезиологического пособия в обеих группах и, видимо, практически не влияли на изменения указанных параметров гомеостаза.

3.7.2. Течение анестезиологического пособия у пациентов группы 2В.

Средняя продолжительность анестезиологического пособия составила в данной группе 95±15 минут (70 – 135 минут), то есть существенно не отличалось от всех предыдущих групп.

Кровопотеря оценивалась в среднем в пределах 200 - 300 мл, то есть в тех же пределах, что и в предыдущих группах.

Как и в предыдущей группе, необходимость в величине седации, обезболивания и миорелаксации оценивалась по следующим показателям.

Глубина седации по данным БИС-монитора во время проведения анестезиологического пособия колебалась в пределах $48,4 \pm 2,1$ (95% доверительный интервал от 48 до 51; $P=0,065$; $I^2=40\%$; очень низкий уровень доказательности разброса величин). При снижении БИС-показателя ниже 48 подачу севорана уменьшали, при повышении выше 51 – повышали.

Высота реоплетизмограммы в процессе проведения анестезиологического пособия составляла в среднем $16,50 \pm 2,10$ мм (95% доверительный интервал от 14, 00 до 19,00 мм; $P=0,062$; $I^2=0,32$; очень низкий уровень доказательности разброса величин). При высоте реоплетизмограммы ниже 14 мм вводили внутривенно болюсно раствор фентанила, добиваясь в течение 2-3 мин возрастание величины реоплетизмограммы до 18-19 мм (максимальная величина).

Колебания ЧСС в процессе проведения данного анестезиологического пособия составляли в среднем $72,3 \pm 6,1$ уд⁻¹ (95% доверительный интервал – от 78 до 64; $P=0,065$; $I^2=0,38$; низкий уровень доказательности разброса величин). При повышении ЧСС выше 78 уд⁻¹ назначался внутривенно болюсно раствор фентанила в дозах, при которых ЧСС достигало значений 64-65 уд⁻¹.

Необходимость введения миорелаксанта оценивалось по наличию четвертого ответа на ТОФ-мониторе и по наличию появления миоплетизмограммы на БИС – мониторе.

Количество израсходованного севорана, миорелаксанта и опиоидного анальгетика фентанила из расчета на килограмм массы тела и время во время анестезиологического периода приведено в Таблице 20. В Таблице 20 полученные результаты сравнивались с группой 2А, которые в дооперационном периоде не получали препаратов янтарной кислоты.

Таблица 20 Сравнительные данные по расходу анестетика, миорелаксанта и опиоида во время проведения анестезиологического пособия методом ингаляционной анестезии Севораном у пациентов групп 2А и 2В.

Препарат	Расход препаратов при проведении анестезии в группе 2А (n=33)	Расход препаратов при проведении анестезии в группе 2В (n=34)
Севоран, мл/ч	20,00±2,00	33,00±3,00 (P<0,05)
Эсмерон, мг/кг · мин	0,08±0,01	0,15±0,02 (P<0,05)
Фентанил, мкг/кг · мин	0,003±0,001	0,030±0,00 (P<0,001)

Для седации пациентов данной группы (группа 2В), по данным БИС-мониторинга на уровне 45-50, понадобился увеличение на 61% расхода севорана. Учитывая данные показателей БИС-монитора (акцелереметрия) и ТОФ-монитора, для обеспечения нейро-мышечного блока расход недеполяризующего миорелаксанта эсмерона увеличивался на 82% по сравнению с группой опиоиднезависимых пациентов (группа 2А). С целью адекватного обеспечения аналгезии у пациентов группы 2В расход опиоидного анальгетика фентанила возрос в 10 раз по отношению группы 2А.

По сравнению с группой 1В (опиоидзависимые пациенты с ТВА) в группе 2В (опиоидзависимые пациенты с ингаляционной анестезией севораном) интраоперационный расход фентанила был статистически достоверно ниже: 0,036±0,002 мкг/кг·мин и 0,030±0,002 мкг/кг·мин соответственно (P=0,486).

3.7.3. Потребность в опиоидных анальгетиках в ближайшем послеоперационном периоде у пациентов группы 2В.

Для адекватного послеоперационного обезболивания в течение ближайшего посленаркозного периода (44 часа) пациентам данной группы понадобилось $16,0 \pm 1,5$ мл 1% раствора морфина гидрохлорида [(95% ДИ от 14,5 до 17,5), $P < 0,001, I^2 = 99\%$, высокий уровень достоверности], то есть в 3,8 раза больше, чем пациентам группы 2А (опиоиднезависимым). Время во введении первой инъекции морфина гидрохлорида составили $3,1 \pm 0,1$ часа (95% ДИ – от 3,0 до 3,2, $P = 0,002$).

В группе 1В (опиоидзависимые пациенты, которым проводилось анестезиологическое пособие по методу ТВА), в ближайшем послеоперационном периоде потребовалось $12,2 \pm 1,0$ % раствора морфина гидрохлорида для адекватного обезболивания, тогда как у пациентов группы 2В – $16,0 \pm 1,5$ мл ($P < 0,05$).

Резюме к разделу 3.7. Использование анестезиологического пособия методом низкпоточной ингаляционной анестезии с использованием в качестве анестетика севофлурана у опиоидзависимых пациентов 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 севофлурана, необходимого для создания необходимой глубины анестезии. Одновременно страдает и билирубинообразовательная функция печени, о чем свидетельствует нарастание концентрации общего билирубина в крови.

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 повреждающим гепатотоксическим действием севорана.

3.8. Течение анестезиологического пособия ингаляционным способом с использованием севорана у опиоидзависимых пациентов, получавших в дооперационном периоде инфузии ремаксола (группа 2Г).

3.8.1. Биохимические показатели крови у пациентов группы 2Г до и после проведения анестезиологического пособия.

33 пациента данной группы в течение 6 суток до проведения операции и анестезиологического пособия ингаляционным способом с использованием севорана получали инфузию ремаксола в количестве 400 мл ежедневно. Пробы крови для биохимического исследования у них брали: до начала инфузии ремаксола, на 6-е сутки после проведения инфузионной терапии ремаксолом и через сутки после окончания операции и анестезиологического пособия. Полученные при этом результаты сведены в Таблице 21.

Таблица 21. Биохимические показатели крови у опиоидзависимых пациентов с ингаляционной анестезией севораном, получавших в дооперационном периоде инфузии Ремаксола (группа 2Г)

Параметры	Референсные значения (n=26)	До инфузии Ремаксола (n=33)	После инфузии Ремаксола	Через сутки после операции
Общий белок, г/л	69,30±3,22	48,02±4,00*	50,56±6,24*	50,04±5,09*
Фракция альбумина, г/л	42,45±2,29	28,01±2,75*	33,99±3,02*	32,92±3,03*
Билирубин общий,	12,48±2,14	43,74±2,82*	33,62±2,21**	42,88±3,05***

мкмоль/л				
АЛТ, МЕ/л	13,56±1,89	49,99±2,71*	34,51±2,04**	46,89±2,93***
АСТ, МЕ/л	14,53±2,01	51,82±3,57*	35,31±2,09**	55,45±5,11***
ЛДГ, МЕ/л	95,54±8,31	289,65±16,18 *	196,48±18,05* *	279,55±12,07** *
ГГТП, МЕ/мл	19,99±2,02	58,33±4,06*	40,12±3,99**	64,55±3,55***
Креатинин, мкмоль/л	109,11±6,76	114,66±6,71	115,88±6,40	115,08±6,20
Мочевина, ммоль/л	5,02±0,64	2,60±0,24*	3,55±0,25**	2,45±0,20***
Глюкоза, ммоль/л	4,51±0,39	5,56±0,52	5,51±0,58	5,56±0,58

Обозначения: * - $P < 0,05$ по отношению к референсным значениям; ** - $P < 0,05$ по отношению к соответствующим величинам до инфузии Ремаксоло; *** - $P < 0,05$ по отношению к соответствующей величине после инфузии Ремаксоло.

Проведение шестидневного курса инфузионной терапии ремаксолом опиоидзависимых пациентов практически не изменило содержания общего белка и фракции альбумина в образцах плазмы крови, которое до инфузии Ремаксоло было статистически достоверно снижено по отношению к референсным значениям. Содержание общего билирубина достоверно снизилось после курса ремаксоло. Если активность всех четырех ферментов у пациентов до назначения курса Ремаксоло было повышенным по отношению к нормальным величинам, то после курса инфузии Ремаксоло активность ферментов АЛТ, АСТ, ЛДГ, ГГТП достоверно уменьшилась. Концентрация креатинина и глюкозы в крови достоверно не менялась.

Сниженная по отношению к референсным цифрам концентрация мочевины в крови статистически достоверно нарастала после инфузий ремаксоло.

После проведения низкопоточной ингаляционной анестезией севораном вновь нарастало содержание общего билирубина крови (на 28%) практически до значений, определяемых до инфузии Ремаксоло. Активность всех ферментов – АЛТ, АСТ, ЛДГ, ГГТП вновь также нарастала после проведения ингаляционной анестезии севораном до значений, определяемых перед инфузией Ремаксоло: а именно – АЛТ – в 1,3; АСТ-в1,6; ЛДГ – в 1,4; ГГТП – в 1,6 раза. Концентрация мочевины в посленаркозном периоде вновь снижалась до значений, наблюдаемых до инфузии ремаксоло.

Таким образом, если инфузии ремаксоло у опиоидзависимых пациентов перед операцией и наркозом несколько улучшали биохимические показатели функции печени, то после проведения низкопоточной ингаляционной анестезии с применением севорана вновь ухудшались все показатели печеночной функции: мочевинообразовательной, желчеобразовательной, ферментативной. Это наглядно видно на Рисунке 5.

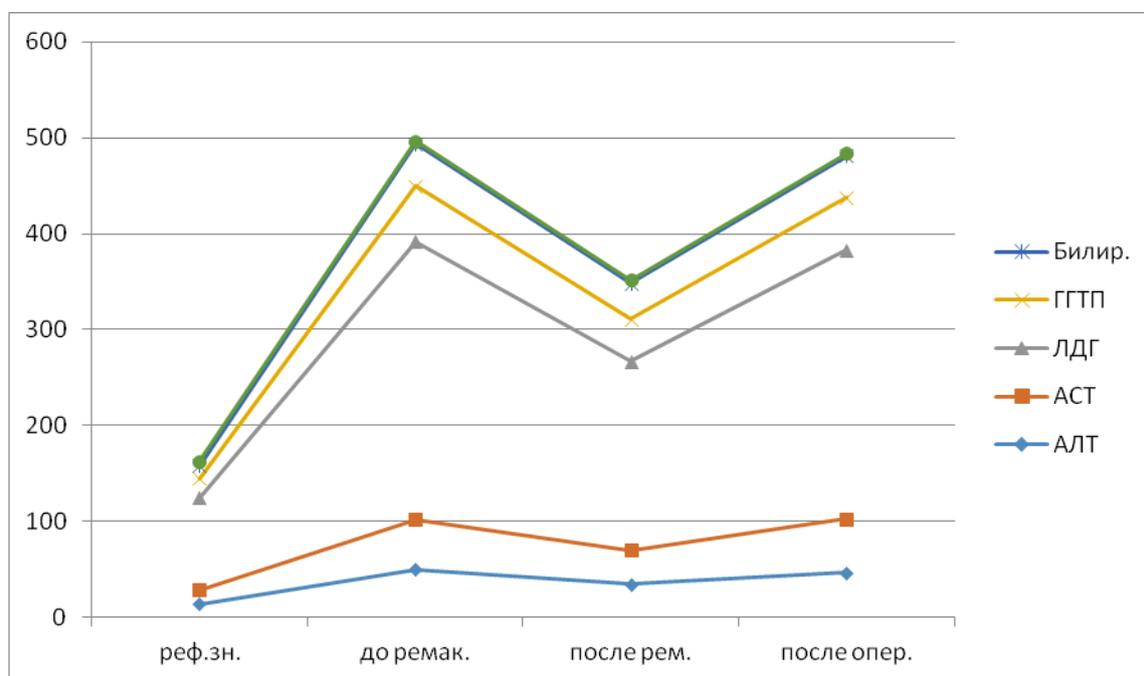


Рисунок 5 Динамика активности ферментов, содержания общего билирубина у пациентов группы 2Г. Обозначения: реф.зн.-референсные значения; до ремак. –до назначения Ремаксоло; после рем. – после инфузий Ремаксоло; после опер.-после операции и анестезиологического пособия; Билир. – билирубин; ГГТП, ЛДГ, АСТ, АЛТ – активность ферментов.

Если инфузия ремаксола несколько исправляет имеющиеся у опиоидзависимых пациентов дефекты функциональной активности печени, то проведение ингаляционной анестезии севораном вновь приводит к тому, что показатели опять регистрируются на значениях, определяемых до проведения курса лечения ремаксолом.

3.8.2. Течение анестезиологического пособия у пациентов группы 2Г.

Средняя продолжительность анестезиологического пособия составила в данной группе 94 ± 12 минут (68 – 130 минут), то есть существенно не отличалось от всех предыдущих групп.

Кровопотеря оценивалась в среднем в пределах 200 - 300 мл, то есть в тех же пределах, что и в предыдущих группах.

Глубина седации по данным БИС-монитора во время проведения анестезиологического пособия колебалась в пределах $48,4 \pm 2,1$ (95% доверительный интервал от 48 до 51; $P=0,065$; $I^2=40\%$; очень низкий уровень доказательности разброса величин). При снижении БИС-показателя ниже 48 подачу севорана уменьшали, при повышении выше 51 – повышали.

Высота реоплетизмограммы в процессе проведения анестезиологического пособия составляла в среднем $16,50 \pm 2,10$ мм (95% доверительный интервал от 14, 00 до 19,00 мм; $P=0,062$; $I^2=0,32$; очень низкий уровень доказательности разброса величин). При высоте реоплетизмограммы ниже 14 мм вводили внутривенно болюсно раствор фентанила, добиваясь в течение 2-3 мин возрастание величины реоплетизмограммы до 18-19 мм (максимальная величина).

Колебания ЧСС в процессе проведения данного анестезиологического пособия составляли в среднем $72,3 \pm 6,1$ уд⁻¹ (95% доверительный интервал – от 78 до 64; $P=0,065$; $I^2=0,38$; низкий уровень доказательности разброса величин). При повышении ЧСС выше 78 уд⁻¹ назначался внутривенно

болюсно раствор фентанила в дозах, при которых ЧСС достигало значений 64-65 уд⁻¹.

Необходимость введения миорелаксанта оценивалось по наличию четвертого ответа на TOF-мониторе и по наличию появления миоплетизмограммы на БИС – мониторе.

Время от окончания момента прекращения подачи севорана до экстубации пациента составляло 22 ± 3 минуты, что было несколько больше, чем в группе 2В (20 ± 3 мин), хотя разница статистически не достоверна ($P > 0,05$).

Количество израсходованного севорана, миорелаксанта и опиоида из расчета на килограмм массы тела и время во время анестезиологического периода приведено в Таблице 22.

Таблица 22 Сравнительные данные по расходу анестетика, миорелаксанта и опиоида во время проведения анестезиологического пособия методом ингаляционной анестезии Севораном у пациентов групп 2В и 2Г

Препарат	Расход препаратов при проведении анестезии в группе 2В (n=33)	Расход препаратов при проведении анестезии в группе 2Г (n=33)
Севоран, мл/ч	$33,00 \pm 3,00$	$35,0 \pm 5,0$ ($P > 0,05$)
Эсмерон, мг/кг · мин	$0,15 \pm 0,02$	$0,17 \pm 0,02$ ($P > 0,05$)
Фентанил, мкг/кг · мин	$0,030 \pm 0,002$	$0,028 \pm 0,001$ ($P > 0,05$)

У опиоидзависимых пациентов группы 2Г, которые в предоперационном периоде получали ремаксол, интраоперационно потребовалось для адекватного течения анестезиологического пособия те же дозы гипнотика севорана, недеполяризующегося миорелаксанта эсмерона, опиоидного анальгетика фентанила, что и у пациентов группы 2В, то есть не получавших в предоперационном периоде ремаксолола. Иначе говоря, в данном случае ремаксол не проявлял гепатопротекторного действия.

3.8.3. Потребность в опиоидных анальгетиках в ближайшем послеоперационном периоде у пациентов группы 2Г.

Для адекватного послеоперационного обезбоживания в течение ближайшего посленаркозного периода (44 часа) пациентам группы 2Г понадобилось $16,0 \pm 1,5$ мл 1% раствора морфина гидрохлорида (от 14,5 до 17,5) мл, $P=0,80, I^2=35\%$, уровень доказательности очень низкий по сравнению с группой 2В], где расход морфина гидрохлорида составил $16,0 \pm 1,5$ мл. Время первого назначения морфина гидрохлорида для купирования послеоперационной боли составляло $3,2 \pm 0,2$ часа ($P > 0,05$ по сравнению с группой пациентов 2В). То есть, в данном случае дооперационное назначение ремаксолола не способствовало уменьшению количества морфина, необходимого для послеоперационного обезбоживания пациентов. Следовательно, можно считать, что севоран ухудшал функциональную активность печеночной ткани, и, тем самым, не улучшал метаболизм опиоидов в печени, и не улучшал чувствительность мю-опиатных рецепторов к наркотическим препаратам.

Резюме к разделу 3.8. Дооперационное назначение ремаксолола опиоидзависимым пациентам несколько улучшает показатели ферментного спектра крови, характеризующего функциональную активность печени. Проведение низкопоточной ингаляционной анестезии севораном вновь ухудшает показатели ферментов, то есть ремаксол не защищает печеночную функцию от повреждающего действия севорана. При проведении наркоза

севораном требуется увеличенный расход миорелаксанта, опиоидного анальгетика. Также в послеоперационном периоде пациентам данной группы 2Г требуется для полноценного обезболивания большие дозы морфина, что говорит о том, что в данном случае (на фоне севорана) ремаксол не восстанавливает чувствительность мю-опиатных рецепторов.

3.9. Особенности анестезиологического пособия методом низкочастотной ингаляционной анестезии десфлураном у опиоиднезависимых пациентов (группа 3А).

3.9.1. Биохимические показатели крови у пациентов группы 3А до и после проведения анестезиологического пособия.

Параметры биохимического спектра образцов крови у пациентов группы 3А до и после анестезиологического пособия методом низкочастотной ингаляционной анестезии с использованием десфлурана приведены в Таблице 23.

Таблица 23. Биохимические параметры крови у пациентов группы 3А до и после проведения анестезиологического пособия методом ингаляционной анестезии десфлураном

Параметры	Референсные значения (n=26)	Данные пациентов до операции (n=33)	Данные пациентов через сутки после операции	P
Общий белок, г/л	69,30±3,22	63,23±3,42	64,96±5,55	>0,05
Фракция альбумина, г/л	42,45±2,29	40,04±4,16	41,32±3,97	>0,05
Билирубин общий,	12,48±2,14	13,61±2,85	14,03±3,21	>0,05

мкмоль/л				
АЛТ, МЕ/л	13,56±1,89	19,79±1,41	20,00±2,24	>0,05
АСТ, МЕ/л	14,53±2,01	19,92±2,57	20,51±2,39	>0,05
ЛДГ, МЕ/л	95,54±8,31	98,95±9,05	99,94±10,05	>0,05
ГГТП, МЕ/мл	19,99±2,02	28,13±2,76*	28,44±3,89	>0,05
Креатинин, мкмоль/л	109,11±6,76	111,66±6,61	110,85±6,30	>0,05
Мочевина, ммоль/л	5,02±0,64	2,55±0,38*	2,61±0,33	>0,05
Глюкоза, ммоль/л	4,51±0,39	5,10±0,56	5,21±0,49	>0,05

*Примечание : * - $P < 0,05$ по сравнению с референсной группой; P – статистическая достоверность между данными до и после окончания анестезиологического пособия*

У пациентов группы 3А до проведения анестезиологического пособия возрастала активность гамма- глутамилтранспептидазы, что отмечается при поражениях печени в том числе при хроническом гепатите. У 18 из 33 пациентов данной группы диагностирован гепатит В, С или их сочетание. До операции и проведения анестезиологического пособия также отмечается снижение количества мочевины в крови.

После проведения оперативного вмешательства в условиях низкопоточной ингаляционной анестезии десфлураном все исследуемые показатели крови не отличались от таковых, регистрируемых до операции.

При сравнении результатов биохимического исследования крови у опиоиднезависимых пациентов, которым проводилась низкопоточная ингаляционная анестезия севораном (группа 2А, сведения Таблицы 13) и десфлураном (группа 3А, табл.24) видно, что после наркоза не менялись показатели содержания общего белка и фракции альбумина, мочевины, креатинина, глюкозы. У пациентов группы 2А (анестезия севораном) имелась

тенденция к повышению концентрации общего билирубина, но данные с группой 3А статистически были не достоверны.

Значительные различия имелись в показателях активности всех четырех ферментов, характеризующих функциональную активность печени (Рисунок б).

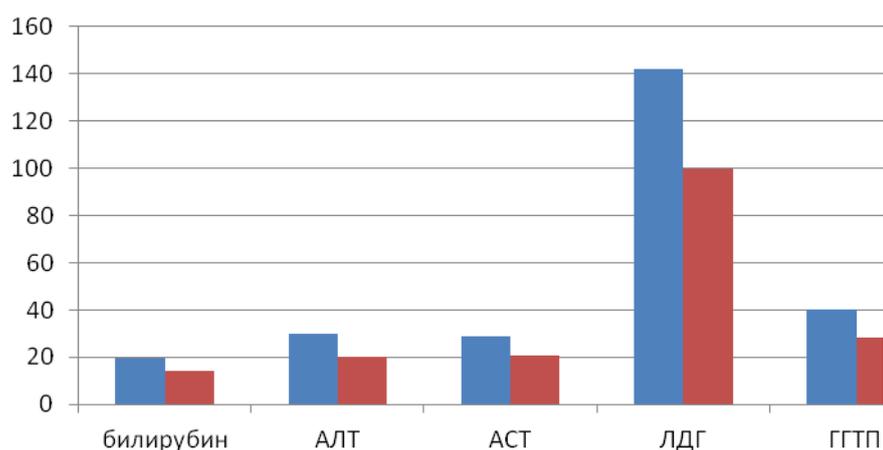


Рисунок 6 Сравнительные показатели биохимических параметров крови у пациентов после проведения низкопоточной анестезии севораном (группа 2А[■]) и десфлураном (группа 3А[■]) Обозначения: 2А – группа пациентов 2А; 3А – группа пациентов 3А; * - $P < 0,05$

По сравнению с пациентами группы 2А (севоран) у пациентов группы 3А (десфлуран) показатели всех четырех исследуемых ферментов были статистически ниже, то есть низкопоточная ингаляционная анестезия десфлураном у опиоиднезависимых пациентов практически не изменяла функциональную активность гепатоцитов.

3.9.2. Течение анестезиологического пособия в группе пациентов 3А.

Средняя продолжительность анестезиологического пособия составила в группе пациентов 3А 85 ± 8 минут (60 – 111 минут).

Кровопотеря оценивалась в среднем в пределах 200 - 300 мл, то есть в тех же пределах, что и в предыдущих группах.

Глубина седации по данным БИС-монитора во время проведения анестезиологического пособия колебалась в пределах $48,4 \pm 2,1$ (95%

доверительный интервал от 48 до 51; $P=0,065$; $I^2=40\%$; очень низкий уровень доказательности разброса величин). При снижении БИС-показателя ниже 48 подачу десфлурана уменьшали, при повышении выше 51 – повышали.

Высота реоплетизмограммы в процессе проведения анестезиологического пособия составляла в среднем $16,50 \pm 2,10$ мм (95% доверительный интервал от 14, 00 до 19,00 мм; $P=0,062$; $I^2=0,32$; очень низкий уровень доказательности разброса величин). При высоте реоплетизмограммы ниже 14 мм вводили внутривенно болюсно раствор фентанила, добиваясь в течение 2-3 мин возрастание величины реоплетизмограммы до 18-19 мм (максимальная величина).

Колебания ЧСС в процессе проведения данного анестезиологического пособия составляли в среднем $72,3 \pm 6,1$ уд⁻¹ (95% доверительный интервал – от 78 до 64; $P=0,065$; $I^2=0,38$; низкий уровень доказательности разброса величин). При повышении ЧСС выше 78 уд⁻¹ назначался внутривенно болюсно раствор фентанила в дозах, при которых ЧСС достигало значений 64-65 уд⁻¹.

Необходимость введения миорелаксанта оценивалось по наличию четвертого ответа на ТОФ-мониторе и по наличию появления миоплетизмограммы на БИС – мониторе.

Время от окончания подачи десфлурана до экстубации пациента составило 7 ± 2 мин., то есть было почти в 2 раза короче, чем у пациентов группы 2А (15 ± 3 мин, $P < 0,05$).

Расход десфлурана, миорелаксанта и опиоида из расчета на массу тела и времени анестезиологического периода приведено в Таблице 24. В Таблице 25 полученные результаты сравнивались с группой 2А, у пациентов которой проводилось анестезиологическое пособие по типу низкопоточной ингаляционной анестезии с использованием севорана. Не сравнивались

только показатели расхода севорана и десфлурана, т.к. последний расходуется в меньших объемных дозировках.

Таблица 24 Сравнительные данные по расходу анестетика, миорелаксанта и опиоида во время проведения анестезиологического пособия по методу низкотоочной ингаляционной анестезии севораном (группа 2А) и десфлураном (группа 3А)

Препарат	Расход препаратов при проведении анестезиологического пособия севораном (Группа 2А) (n=33)	Расход препаратов при проведении анестезиологического пособия десфлураном (группа 3А) (n=33)
Севоран, мл/ч	20,00±4,00	
Десфлуран мл/мин		10,00±2,00
Эсмерон, мг/кг · мин	0,08±0,01	0,07±0,01
Фентанил, мкг/кг · мин	0,003±0,001	0,003±0,001

Необходимые для адекватного обезбоживания дозы опиоидного анальгетика фентанила и для создания необходимого нейромышечного блока миорелаксанта эсмерона были сравнимы в обеих группах пациентов.

3.9.3. Потребность в опиоидных анальгетиках в ближайшем послеоперационном периоде у пациентов группы 3А.

Для адекватного послеоперационного обезболивания в течение ближайшего посленаркозного периода (44 часа) пациентам группы 3А (опиоиднезависимые) потребовалось $4,50 \pm 0,50$ мл 1% раствора морфина, что сравнимо с потребностью в морфине у пациентов группы 2А - опиоиднезависимым пациентам, которым проводилась низкопоточная ингаляционная анестезия севораном ($4,00 \pm 0,50$ мл морфина гидрохлорида, $P > 0,05$). Время для назначения первой инъекции морфина гидрохлорида с целью послеоперационного обезболивания составило $7,6 \pm 0,4$ часа.

Резюме к разделу 3.9. Низкопоточная ингаляционная анестезия десфлураном у опиоиднезависимых пациентов практически не изменяла функциональную активность гепатоцитов, определяемую по активности ферментов, тогда как в группе сравнения (низкопоточная ингаляционная анестезия севораном – группа 2А) после наркоза биохимические показатели крови ухудшались.

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.

3.10. Течение ингаляционной анестезии с десфлураном у опиоиднезависимых пациентов, получавших в дооперационном периоде инфузии Ремаксола (группа 3Б)

3.10.1. Биохимические показатели крови у пациентов группы 3Б

Пациенты данной группы в течение 6 суток до проведения операции и анестезиологического пособия получали инфузию Ремаксола в количестве 400 мл ежедневно. Пробы крови для биохимического исследования у них

брали: до начала инфузии Ремаксоло, на 6-е сутки после проведения инфузионной терапии Ремаксолом (перед проведением оперативного вмешательства и проведения анестезиологического пособия) и через сутки после окончания операции и анестезиологического пособия. Полученные при этом результаты: до, после и через сутки после проведения анестезиологического пособия сведены в Таблице 25.

Таблица 25. Биохимические показатели крови у опиоиднезависимых пациентов с ингаляционной анестезией десфлураном, получавших в дооперационном периоде инфузии Ремаксоло (группа 3Б)

Параметры	Референсные значения (n=26)	До инфузии Ремаксоло (n=32)	После инфузии Ремаксоло	Через сутки после операции
Общий белок, г/л	69,30±3,22	47,12±4,02*	61,16±5,24	62,05±6,39
Фракция альбумина, г/л	42,45±2,29	28,51±2,75*	35,94±4,07	36,72±4,73
Билирубин общий, мкмоль/л	12,48±2,14	43,74±2,82*	29,12±3,11**	22,58±2,55**
АЛТ, МЕ/л	13,56±1,89	49,59±3,71*	24,11±2,54**	26,19±3,43**
АСТ, МЕ/л	14,53±2,01	53,42±4,07*	23,51±2,59**	25,11±3,11**
ЛДГ, МЕ/л	95,54±8,31	187,95±12,03*	104,38±10,05**	105,25±10,05**
ГГТП, МЕ/мл	19,99±2,02	48,73±4,36*	24,10±1,79**	23,55±3,55**
Креатинин, мкмоль/л	109,11±6,76	111,77±6,31	110,55±5,40	111,05±7,20
Мочевина, ммоль/л	5,02±0,64	2,68±0,21*	3,55±0,30**	3,54±0,28**
Глюкоза, ммоль/л	4,51±0,39	5,56±0,62	5,41±0,58	5,40±0,68

Обозначения: * - $P < 0,05$ по отношению к референсным значениям; ** - $P < 0,05$ по отношению к значениям, регистрируемым до инфузии ремаксоло.

До инфузии ремаксоло у опиоидзависимых пациентов группы 2Б регистрировались изменения биохимических параметров крови, характеризующие гепатотоксическое повреждение печени: снижение общего белка и фракции альбумина, увеличение концентрации общего билирубина, повышение активности всех ферментов – АЛТ, АСТ, ЛДГ, ГГТП и снижение концентрации мочевины.

Назначение курса инфузий ремаксоло способствовало повышению концентрации общего белка и фракции альбумина практически до нижних границ референсных значений. Снизилась концентрация общего билирубина крови, хотя и оставалась выше референсных величин. Активность всех четырех исследуемых ферментов под влиянием инфузий ремаксоло статистически достоверно уменьшилась по отношению к дооперационным значениям, но все же оставалась выше референсных данных. Концентрация мочевины в крови увеличилась статистически достоверно по отношению к дооперационным величинам, оставаясь все еще ниже референсных цифр.

После проведения низкопоточной ингаляционной анестезии с использованием десфлурана значения всех исследуемых показателей образцов крови статистически достоверно не отличались от предыдущих значений, регистрируемых после назначения ремаксоло. Следовательно, использование десфлурана не ухудшало показатели функциональной активности печени.

3.10.2. Течение анестезиологического пособия у пациентов группы 3Б.

Средняя продолжительность анестезиологического пособия составила в данной группе 95 ± 10 минут (70 – 130 минут), то есть существенно не отличалось от группы 2А.

Кровопотеря оценивалась в среднем в пределах 200 - 300 мл, то есть в тех же пределах, что и в предыдущих группах.

Глубина седации по данным БИС-монитора во время проведения анестезиологического пособия колебалась в пределах $48,4 \pm 2,1$ (95% доверительный интервал от 48 до 51; $P=0,065$; $I^2=40\%$; очень низкий уровень доказательности разброса величин). При снижении БИС-показателя ниже 48 подачу десфлурана уменьшали, при повышении выше 51 – повышали.

Высота реоплетизмограммы в процессе проведения анестезиологического пособия составляла в среднем $16,50 \pm 2,10$ мм (95% доверительный интервал от 14, 00 до 19,00 мм; $P=0,062$; $I^2=0,32$; очень низкий уровень доказательности разброса величин). При высоте реоплетизмограммы ниже 14 мм вводили внутривенно болюсно раствор фентанила, добиваясь в течение 2-3 мин возрастание величины реоплетизмограммы до 18-19 мм (максимальная величина).

Колебания ЧСС в процессе проведения данного анестезиологического пособия составляли в среднем $72,3 \pm 6,1$ уд⁻¹ (95% доверительный интервал – от 78 до 64; $P=0,065$; $I^2=0,38$; низкий уровень доказательности разброса величин). При повышении ЧСС выше 78 уд⁻¹ назначался внутривенно болюсно раствор фентанила в дозах, при которых ЧСС достигало значений 64-65 уд⁻¹.

Необходимость введения миорелаксанта оценивалось по наличию четвертого ответа на TOF- мониторе и по наличию появления миоплетизмограммы на БИС – мониторе.

Время от окончания подачи десфлурана до экстубации пациента составляло 7 ± 2 минуты, у пациентов группы 3А также 7 ± 2 мин.

Количество десфлурана, миорелаксанта и опиоида из расчета на массу тела и время анестезиологического периода приведено в таблице 26. В Таблице 26 полученные результаты сравнивались с группой 3А, которые в дооперационном периоде не получали препаратов янтарной кислоты.

Таблица 26 Сравнительные данные по расходу десфлурана, миорелаксанта и опиоида во время проведения анестезиологического пособия методом ингаляционной анестезии у пациентов групп 3А и 3Б

Препарат	Расход препаратов при проведении анестезии в группе 3А (n=33)	Расход препаратов при проведении анестезии в группе 3Б (n=32)
Десфлуран, мл/ч	10,00±2,00	12,00±2,00
Эсмерон, мг/кг · мин	0,07±0,01	0,07±0,02
Фентанил, мкг/кг · мин	0,003±0,001	0,004±0,001

Интраоперационное использование ингаляционного анестетика десфлурана, миорелаксанта эсмерона и опиоидного анальгетика фентанила статистически достоверно не различалось у пациентов групп 3А и 3Б.

3.10.3. Потребность в опиоидных анальгетиках в ближайшем послеоперационном периоде у пациентов группы 3Б

Для адекватного послеоперационного обезболивания в течение ближайшего посленаркозного периода (44 часа) пациентам группы 3Б потребовалось 4,50±0,50 мл 1% раствора морфина гидрохлорида, что сравнимо с потребностью в морфине у пациентов группы 3А (4,50±0,50 мл). Время первой инъекции для послеоперационного обезболивания составило 7,9±0,4 ч, что также сравнимо с пациентами группы 3А.

Резюме к разделу 3.10. Назначение курса ремаксола опиоиднезависимым пациентам в дооперационном периоде 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 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).

3.11. Течение ингаляционной анестезии с десфлураном у опиоидзависимых пациентов (группа 3В).

3.11.1. Биохимические показатели крови у пациентов группы 3В до и после проведения анестезиологического пособия.

В образцах крови, взятых до и после проведения анестезиологического пособия у пациентов группы 3В, получены величины биохимических параметров, приведенные в Таблице 27.

Таблица 27 Биохимические параметры крови у опиоидзависимых пациентов группы 3В до и после проведения анестезиологического пособия ингаляционным методом с использованием десфлурана.

Параметры	Референсные значения (n=26)	Показатели до проведения анестезиологического пособия (n=33)	Показатели после проведения анестезиологического пособия
Общий белок, г/л	69,30±3,22	54,04±3,12*	55,06±3,13*
Фракция	42,45±2,29	24,06±2,16*	23,51±3,17*

альбумина, г/л			
Билирубин общий, мкмоль/л	12,48±2,14	27,08±2,22*	26,45±2,61*
АЛТ, МЕ/л	13,56±1,89	49,99±3,81**	45,98±4,68**
АСТ, МЕ/л	14,53±2,01	51,82±5,27**	59,46±5,12**
ЛДГ, МЕ/л	95,54±8,31	255,55±21,05**	264,31±10,29**
ГГТП, МЕ/мл	19,99±2,02	59,99±5,66**	58,96±6,79**
Креатинин, мкмоль/л	109,11±6,76	118,06±9,21	119,66±9,09
Глюкоза, ммоль/л	4,51±0,39	6,58±0,81*	5,89±0,58
Мочевина, ммоль/л	5,02±0,64	2,24±0,20*	2,34±0,24

Обозначения : * - $P < 0,05$ по отношению к референсным значениям; ** - $P < 0,001$ по отношению к референсным значениям.

До проведения оперативного вмешательства у пациентов группы 3В были статистически значимо снижены показатели общего белка и фракции альбумина в плазме крови по сравнению с референсными значениями. В 2,3 раза возросло содержание общего билирубина. Активность ферментов АЛТ. АСТ. ЛДГ и ГГТП была значительно увеличена ($P < 0,001$) относительно нормальных значений : АЛТ – в 3,6; АСТ – в 3,5; ЛДГ – в 2,7; ГГТП – в 3,0 раза. Увеличивалось содержание глюкозы в плазме крови и снижалась концентрация мочевины в плазме крови.

В дооперационном периоде сдвиг всех биохимических показателей крови указывал на функциональную недостаточность основных функций печени, то есть имел место токсический гепатит, обусловленный комплексом воздействующих факторов: прием противотуберкулезных препаратов, токсическим действием алкоголя, токсическим действием наркотических препаратов, наличием вируса гепатита А.В.С и их сочетанием.

Исследование проб крови в ближайшем послеоперационном периоде в условиях проведения низкопоточной ингаляционной анестезии десфлураном выявило, что десфлуран практически не изменял имеющиеся сдвиги биохимических параметров, иными словами – не оказывал гепатотоксического действия. Концентрация общего белка и фракции альбумина, сниженные до операции по сравнению с референсными значениями, не снижались в еще большей степени. Активность исследуемых ферментов АЛТ. АСТ. ЛДГ. ГГТП, которые были выше референсных значений в дооперационном периоде, не имели тенденцию к дальнейшему нарастанию после проведения анестезиологического пособия десфлураном. Уровень глюкозы снизился по сравнению с дооперационным уровнем. Концентрация мочевины крови оставалась на уровне дооперационных значений.

3.11.2. Течение анестезиологического пособия у пациентов группы 3В.

Средняя продолжительность анестезиологического пособия составила в данной группе пациентов 95 ± 10 минут (70 – 125 минут), то есть существенно не отличалось от всех предыдущих групп. Кровопотеря оценивалась в среднем в пределах 200 - 300 мл, что сопоставимо с предыдущими группами. Глубина седации по данным БИС-монитора во время проведения анестезиологического пособия колебалась в пределах $48,4 \pm 2,1$ (95% доверительный интервал от 48 до 51; $P=0,065$; $I^2=40\%$; очень низкий уровень доказательности разброса величин). При снижении БИС-показателя ниже 48 подачу десфлурана уменьшали, при повышении выше 51 – повышали.

Высота реоплетизмограммы в процессе проведения анестезиологического пособия составляла в среднем $16,50 \pm 2,10$ мм (95% доверительный интервал от 14, 00 до 19,00 мм; $P=0,062$; $I^2=0,32$; очень низкий уровень доказательности разброса величин). При высоте реоплетизмограммы ниже 14 мм вводили внутривенно болюсно раствор фентанила, добиваясь в течение 2-3 мин возрастание величины реоплетизмограммы до 18-19 мм (максимальная

величина). Колебания ЧСС в процессе проведения данного анестезиологического пособия составляли в среднем $72,3 \pm 6,1$ уд⁻¹ (95% доверительный интервал – от 78 до 64; $P=0,065$; $I^2=0,38$; низкий уровень доказательности разброса величин). При повышении ЧСС выше 78 уд⁻¹ назначался внутривенно болюсно раствор фентанила в дозах, при которых ЧСС достигало значений 64-65 уд⁻¹. Необходимость введения миорелаксанта оценивалось по наличию четвертого ответа на ТОФ-мониторе и по наличию появления миоплетизмограммы на БИС – мониторе. Время от окончания подачи десфлурана до экстубации пациента составляло 10 ± 2 минуты, что было несколько больше, чем в группе 3А и 3Б (7 ± 2 мин), хотя разница статистически не достоверна ($P > 0,05$). Количество израсходованного севорана, миорелаксанта и опиоида из расчета на килограмм массы тела и время во время анестезиологического периода у пациентов группы 3В приведено в Таблице 28. Сравнение проводилось с пациентами группы 3А, то есть – опиоиднезависимыми с ингаляционным наркозом с использованием десфлурана.

Таблица 28 Расход десфлурана, эсмерона и фентанил в процессе проведения анестезиологического пособия у пациентов группы 3А и 3В

Препарат	Группа 3А	Группа 3В
Десфлуран мл/ч	$10,00 \pm 2,00$	$12,00 \pm 2,00$ $P > 0,05$
Эсмерон мг/кг·мин	$0,07 \pm 0,01$	$0,08 \pm 0,01$ $P > 0,05$
Фентанил мкг/кг·мин	$0,003 \pm 0,001$	$0,026 \pm 0,001$ $P < 0,001$

Расход анестетика десфлурана и миорелаксанта эсмерона в обеих группах были сравнимы между собой. Количество опиоидного анальгетика фентанила, необходимого для полноценной интраоперационной анальгезии, был в 8,7

раза больше, чем у опиоиднезависимых пациентов, которым проводилась ингаляционная низкопоточная анестезия десфлураном (Таблица 28).

3.11.3. Сравнительные данные о количестве фентанила и морфина у опиоиднезависимых и опиоидзависимых пациентов

Проведено сравнение между количеством интраоперационного потребления фентанила и послеоперационного морфина гидрохлорида у опиоиднезависимых пациентов (группы 1А, 2А и 3А) и у опиоидзависимых пациентов (группы 1В, 2В и 3В). Данные представлены в Таблице 29.

Таблица 29 Сравнительные результаты по использованию фентанила и морфина у опиоиднезависимых и опиоидзависимых пациентов.

Группы пациентов	Фентанил (мкг/кг/ч)	Морфин гидрохлорид (мл)
1А	0,006±0,001	4,30±0,50
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

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.

Количество интраоперационно необходимого для полноценной аналгезии фентанила у групп опиоидзависимых пациентов возросло в 6-9 раз. В случае использования низкопоточной ингаляционной анестезии с использованием десфлурана (группа 3В) интраоперационный расход фентанила был

статистически достоверно ниже по сравнению с пациентами, у которых использовался анестетик севоран (группа 2В).

Для полноценного послеоперационного обезболивания опиоидзависимым пациентам необходимо было увеличивать дозы морфина гидрохлорида в 2-3 раза. Если анестезиологическое пособие опиоидзависимым пациентам проводилось по методу низкпоточной анестезии с использованием десфлурана, то в послеоперационном периоде дозы морфина были статистически значимо меньшими, чем в группе опиоидзависимых пациентов, которым в качестве анестетика служил севоран.

Заключение к разделу 3.11. Проведение низкпоточной ингаляционной анестезии с использованием в качестве анестетика десфлурана практически не ухудшало функциональное состояние печени у опиоидзависимых пациентов, определяемое по биохимическим параметрам, в отличие от использования севорана, который обладал дополнительным гепатотоксическим действием. Для интраоперационного обезболивания в случае использования десфлурана пациентам требовалось меньшее количество опиоидного анальгетика фентанила.

В послеоперационном периоде данной группе пациентов для полноценного обезболивания требовалось меньшее количество морфина гидрохлорида.

3.12. Течение анестезиологического пособия ингаляционным способом с использованием десфлурана у опиоидзависимых пациентов, получавших в дооперационном периоде инфузии Ремаксолола (группа 3Г).

3.12.1. Биохимические показатели крови у пациентов группы 3Г до и после проведения анестезиологического пособия.

Пациенты данной группы (32 больных) в течение 6 суток до проведения операции и анестезиологического пособия ингаляционным способом с использованием десфлурана получали инфузию ремаксолола в количестве 400

мл ежедневно. Пробы крови для биохимического исследования у них брали: до начала инфузии ремаксола, на 6-е сутки после проведения инфузионной терапии ремаксом (в дооперационном периоде) и через сутки после окончания операции и анестезиологического пособия. Полученные при этом результаты сведены в Таблице 30.

Таблица 30 Биохимические показатели крови у опиоидзависимых пациентов с ингаляционной анестезией десфлураном, получавших в дооперационном периоде инфузии ремаксола (группа 3Г).

Параметры	Референсные значения (n=26)	До инфузии Ремаксола (n=32)	После инфузии Ремаксола	Через сутки после операции
Общий белок, г/л	69,30±3,22	47,42±4,10*	50,56±6,24*	50,54±5,19*
Фракция альбумина, г/л	42,45±2,29	28,01±2,75*	33,79±3,12*	35,95±3,23*
Билирубин общий, мкмоль/л	12,48±2,14	43,74±2,82*	33,32±3,21**	32,78±3,15**
АЛТ, МЕ/л	13,56±1,89	48,98±2,81*	33,41±2,54**	33,29±2,23**
АСТ, МЕ/л	14,53±2,01	51,42±3,27*	34,21±2,29**	35,55±4,11**
ЛДГ, МЕ/л	95,54±8,31	283,65±18,18*	193,28±16,05**	179,45±13,07*
ГГТП, МЕ/мл	19,99±2,02	59,23±4,56*	42,22±3,29**	42,05±3,05**
Креатинин, мкмоль/л	109,11±6,76	113,76±6,91	115,08±6,44	115,00±6,23
Мочевина, ммоль/л	5,02±0,64	2,62±0,34*	3,75±0,35**	3,55±0,22**
Глюкоза, ммоль/л	4,51±0,39	5,26±0,42	5,21±0,48	5,26±0,48

Обозначения: * - $P < 0,05$ по отношению к референсным значениям; ** - $P < 0,05$ по отношению к соответствующим величинам до инфузии ремаксола.

Концентрация общего белка и фракция альбумина были сниженными как до инфузии ремаксола, так и после инфузии янтарной кислоты, оставаясь

пониженными и после проведения операции и анестезиологического пособия с использованием десфлурана.

Содержание общего билирубина в крови опиоидзависимых пациентов после проведения курса лечения ремаксолом снижалось, хотя и оставалось статистически выше референсных величин. После оперативного вмешательства с использованием низкопоточной инфузионной терапии десфлураном содержание общего билирубина в крови практически не отличалось от значений, определяемых после курса терапии ремаксолом, то есть дооперационных значений.

У опиоидзависимых больных активность всех четырех исследуемых ферментов была повышенной до назначения ремаксола за счет имеющегося токсического гепатита. Курс проведения ремаксолом способствовал снижению активности ферментов, хотя при этом активность не достигала референсных значений. После проведения анестезиологического пособия с использованием десфлурана активность ферментов оставалась примерно на уровне значений, определяемых после курса инфузионной терапии ремаксолом, то есть на уровне дооперационных величин.

Концентрация креатинина и глюкозы практически не изменялись на всех этапах исследования.

Концентрация мочевины в крови была сниженной у пациентов до инфузии ремаксола. После курса лечения ремаксолом концентрация мочевины статистически достоверно возрастала, хотя и не достигала референсных значений. Проведение ингаляционной анестезии с использованием летучего анестетика десфлурана не влияло на уровень мочевины.

Таким образом, использованием анестезиологического пособия в виде низкопоточной ингаляционной анестезии с использованием ингаляционного анестетика десфлурана не изменяло показателей биохимического спектра

крови, определяемого у опиоидзависимых пациентов после проведения курса лечения инфузиями ремаксола.

3.12.2. Течение анестезиологического пособия у пациентов группы 3Г.

Средняя продолжительность анестезиологического пособия составила в данной группе 90 ± 10 минут (70 – 120 минут), то есть существенно не отличалось от всех предыдущих групп.

Кровопотеря оценивалась в среднем в пределах 200 - 300 мл, то есть в тех же пределах, что и во всех предыдущих группах пациентов. Глубина седации по данным БИС-монитора во время проведения анестезиологического пособия колебалась в пределах $48,4 \pm 2,1$ (95% доверительный интервал от 48 до 51; $P=0,065$; $I^2=40\%$; очень низкий уровень доказательности разброса величин). При снижении БИС-показателя ниже 48 подачу десфлурана уменьшали, при повышении выше 51 – повышали.

Высота реоплетизмограммы в процессе проведения анестезиологического пособия составляла в среднем $16,50 \pm 2,10$ мм (95% доверительный интервал от 14, 00 до 19,00 мм; $P=0,062$; $I^2=0,32$; очень низкий уровень доказательности разброса величин). При высоте реоплетизмограммы ниже 14 мм вводили внутривенно болюсно раствор фентанила, добиваясь в течение 2-3 мин возрастание величины реоплетизмограммы до 18-19 мм (максимальная величина).

Колебания ЧСС в процессе проведения данного анестезиологического пособия составляли в среднем $72,3 \pm 6,1$ уд⁻¹ (95% доверительный интервал – от 78 до 64; $P=0,065$; $I^2=0,38$; низкий уровень доказательности разброса величин). При повышении ЧСС выше 78 уд⁻¹ назначался внутривенно болюсно раствор фентанила в дозах, при которых ЧСС достигало значений 64-65 уд⁻¹.

Необходимость введения миорелаксанта оценивалось по наличию четвертого ответа на TOF-мониторе и по наличию появления миоплетизмограммы на БИС – мониторе.

Время от окончания подачи десфлурана до экстубации пациента составляло в среднем 12 ± 3 минуты, что было несколько больше, чем в группе 3В (10 ± 2 мин), хотя разница статистически не достоверна ($P > 0,05$).

Количество израсходованного десфлурана, миорелаксанта и опиоида из расчета на килограмм массы тела во время анестезиологического периода у пациентов группы 3Г приведено в Таблице 31. Сравнение проводилось с пациентами группы 3В, то есть – опиоидзависимыми пациентами с ингаляционным наркозом с использованием десфлурана, которым не назначался курс ремаксола.

Таблица 31 Расход десфлурана, эсмерона и фентанила в процессе проведения анестезиологического пособия у пациентов группы 3В и 3Г.

Препарат	Группа 3В (n=33)	Группа 3Г (n=32)
Десфлуран мл/ч	$12,00 \pm 2,00$	$13,00 \pm 2,00$
Эсмерон мг/кг·мин	$0,08 \pm 0,01$	$0,04 \pm 0,01$
Фентанил мкг/кг·мин	$0,028 \pm 0,001$	$0,021 \pm 0,01$ $P < 0,05$

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

3.12.3. Потребность в опиоидных анальгетиках в ближайшем послеоперационном периоде у пациентов группы 3Г.

Для адекватного послеоперационного обезболивания в течение ближайшего посленаркозного периода (44 часа) пациентам группы 3Г потребовалось $7,50 \pm 0,50$ мл 1% раствора морфина гидрохлорида, что статистически достоверно ниже ($P < 0,05$), чем у пациентов группы 3В – $10,50 \pm 1,00$ мл. Время первой инъекции морфина гидрохлорида для купирования послеоперационной боли (свыше 6 баллов по шкале ВАШ) составило в группе 3В $4,6 \pm 0,4$ часа, в группе 3Г – $5,8 \pm 0,4$ часа (95% ДИ: от 4,2 до 6,2; отношение риска 2,83; $P = 0,048$; $I^2 = 65\%$ - различие низкого уровня).

3.12.3.1. Сравнительные результаты потребления опиоидных анальгетиков у пациентов сравниваемых групп

Представляло интерес сравнить количество потребляемых опиоидных наркотических препаратов у опиоидзависимых пациентов, получавших различные виды анестезиологического пособия на фоне предварительного введения препаратов янтарной кислоты и без таковой (Таблица 32). При этом представляло интерес ответить на два вопроса: первый – какой вид используемого анестезиологического пособия способствует решению основной задачи – снижению количества используемых наркотических анальгетиков без ущерба для адекватной антиноцицептивной защиты? второй – улучшение функциональной активности печени путем назначения сукцината натрия в виде курса инфузионной терапии ремаксолом влияет на потребление наркотических средств?

Таблица 32 Потребление наркотических препаратов у опиоидзависимых пациентов. Обозначения:* - $P < 0,05$ по отношению к группе В.

Группы пациентов	Фентанил в мкг/кг·мин	Морфин в мл
1В	0,036±0,002	12,20±1,00
1Г	0,024±0,003*	6,40±0,80*
2В	0,030±0,002	15,00±1,50
2Г	0,025±0,001*	16,00±1,50
3В	0,028±0,001	10,50±1,00
3Г	0,021±0,001*	7,50±0,50*

Из данных, приведенных в Таблице 33, можно получить ответ на первый вопрос: наименьшее потребление опиоидных наркотических средств для адекватной интраоперационной защиты пациента регистрируется при проведении низкопоточной ингаляционной анестезии с использованием летучего анестетика десфлурана. Далее - по возрастающей, следует ингаляционная анестезия с использованием севорана и на последнем месте – тотальная внутривенная анестезия. Послеоперационное назначение опиоидного анальгетика морфина гидрохлорида для купирования интенсивного болевого синдрома распределяется следующим образом: менее всего требуется морфина после проведения наркоза с использованием десфлурана, на втором месте – после ТВА и на третьем месте – после использования анестетика севорана.

Можно сделать общий вывод, что при использовании низкопоточной ингаляционной анестезии с использованием десфлурана как в интраоперационном, так и в послеоперационном периоде требуется меньшее количество опиоидных анальгетиков без ухудшения качества антиноцицептивной защиты опиоидзависимого пациента. Из данных, приведенных в Таблице 33, мы можем получить ответ и на второй поставленный вопрос, а именно: предварительное, перед проведением анестезиологического пособия, курсовое назначение сукцината натрия в виде

инфузий ремаксоло, улучшающее функциональное состояние печени, способствует снижению в необходимости назначения опиоидов как в интра-, так и в послеоперационном периодах. Это касается методики тотальной внутривенной анестезии и низкопоточной ингаляционной анестезии с использованием десфлурана. Подобной зависимости не получили относительно проведения низкопоточной ингаляционной анестезии с использованием севорана. Выявленные зависимости между видом анестезиологического пособия и потреблением опиоидов не просматриваются у опиоиднезависимых пациентов (Таблица 33).

Таблица 33 Потребление наркотических препаратов у опиоиднезависимых пациентов.

Группы пациентов	Фентанил в мкг/кг·мин	Морфин в мл
1А	0,006±0,001	4,30±0,50
1Б	0,005±0,001	4,10±0,50
2А	0,003±0,001*	4,50±0,50
2Б	0,004±0,001	4,00±0,50
3А	0,003±0,001*	4,50±0,50
3Б	0,004±0,001	4,50±0,50

Обозначения: * - $P < 0,05$ по отношению к группе 1А.

Просматривается лишь факт уменьшения интраоперационной потребности в фентаниле при проведении низкопоточной ингаляционной анестезии как севораном, так и десфлураном. Но, данное обстоятельство связано с тем, что ингаляционные анестетики частично обладают анальгетическими свойствами (Т.Н. Калви, Н.Е. Уильямс, 2007).

Назначение опиоиднезависимым пациентам до проведения анестезиологического пособия различного типа (ТВА или ингаляционная анестезия) сукцината натрия в виде инфузий ремаксоло не изменяет количества необходимых для полноценного обезболивания опиоидов ни в

интра-, ни в послеоперационных 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 34.

Таблица 34 Корреляционная зависимость между биохимическими показателями и потреблением опиоидов.

Биохимический показатель	Группы пациентов	Коэффициент корреляции (r=)
Общий белок	1В (опиоидзависимые + ТВА)	-0,163
	1Г (опиоидзависимые+ТВА+ремаксол)	
	2В (опиоидзависимые+севоран)	-0,173
	2Г (опиоидзависимые+севоран+ремаксол)	-0,171
	3В (опиоидзависимые+десфлуран)	-0,186
	3Г (опиоидзависимые+десфлуран+ремаксол)	-0,196
Альбумин	1В (опиоидзависимые+ТВА)	-0,111
	1Г (опиоидзависимые+ТВА+ремаксол)	-0,146
	2В (опиоидзависимые+севоран)	-0,121
	2Г (опиоидзависимые+севоран+ремаксол)	
	3В (опиоидзависимые+десфлуран)	-0,140
	3Г (опиоидзависимые+десфлуран+ремаксол)	-0,164
		-0,171
АЛТ	1В (опиоидзависимые+ТВА)	+0,366

	1Г (опиоидзависимые +ТВА+ремаксол)	+0,317
	2В (опиоидзависимые+севоран)	-0,228
	1Г (опиоидзависимые+севоран+ремаксол+)	+0,328
	3В (опиоидзависимые+десфлуран)	+0,314
	3Г (опиоидзависимые+десфлуран+ремаксол)	+0,378
ЛДГ	1В (опиоидзависимые+ТВА)	+0,309
	1Г (опиоидзависимые+ТВА+ремаксол)	+0,314
	2В (опиоидзависимые+севоран)	-0,231
	2Г (опиоидзависимые+севоран+ремаксол)	
	3В (опиоидзависимые+десфлуран)	+0,296
	3Г (опиоидзависимые+десфлуран+ремаксол)	+0,355
		+0,391
ГТП	1В (опиоидзависимые+ТВА)	+0,567
	1Г (опиоидзависимые+ТВА+ремаксол)	+0,776
	2В (опиоидзависимые+севоран)	+0,714
	2Г (опиоидзависимые+севоран+ремаксол)	+0,781
	3В (опиоидзависимые+десфлуран)	+0,532
	3Г (опиоидзависимые+десфлуран+ремаксол)	+0,788
Мочевина	1В (опиоидзависимые+ТВА)	+0,289
	1Г (опиоидзависимые+ТВА+ремаксол)	+0,291
	2В (опиоидзависимые+севоран)	+0,272
	2Г (опиоидзависимые+севоран+ремаксол)	+0,294

	3В (опиоидзависимые+десфлуран)	+0,264
	3Г (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.

Концентрация общего белка и фракции альбумина крови имеют низкую корреляционную зависимость с уровнем потребления наркотических препаратов. Активность ферментов АЛТ, АСТ, ЛДГ, концентрация мочевины имеют умеренную корреляционную зависимость с уровнем потребления наркотических анальгетиков. Сильная корреляционная зависимость активности фермента ГГТП просматривается у пациентов групп 1Г, 2Г и 3Г, которые в предоперационном периоде получали инфузии ремаксолола, то есть назначение ремаксолола способствовало снижению активности ГГТП и при одновременном снижении количества назначаемых опиоидов.

Также сильная корреляционная зависимость активности ГГТП прослеживается у пациентов группы 2В, то есть у опиоидзависимых пациентов, которым проводилась низкопоточная ингаляционная анестезия севораном. У пациентов данной группы возрастала активность фермента при одновременном увеличении количества назначаемых наркотических препаратов. Таким образом, можно, в порядке убывания, выстроить значимость того или иного биохимического показателя, характеризующего функциональную активность печени, в отношении снижения потребления наркотических препаратов у опиоидзависимых пациентов: [ГГТП-глутамилтранспептидаза] \rightarrow [АЛТ – аланинаминотрансфераза;

аспартатаминотрансфераза; лактатдегидрогеназа – ЛДГ; мочевины] → [общий белок, фракция альбумина].

3.13. Течение анестезиологического пособия ингаляционным способом с использованием десфлурана у опиоидзависимых пациентов, получавших в дооперационном периоде инфузии тиотриазолина (группа 3Д).

3.13.1. Биохимические показатели крови у пациентов группы 3Д до и после проведения анестезиологического пособия.

Пациенты данной группы (23 больных) в течение 6 суток до проведения операции и анестезиологического пособия ингаляционным способом с использованием десфлурана получали инфузию тиотриазолина в количестве 100 мг ежедневно. Пробы крови для биохимического исследования у них брали: до начала инфузии тиотриазолина, на 6-е сутки после проведения инфузионной терапии ремаксолом (в дооперационном периоде) и через сутки после окончания операции и анестезиологического пособия. Полученные при этом результаты сведены в Таблице 35.

Таблица 35 Биохимические показатели крови у опиоидзависимых пациентов с ингаляционной анестезией десфлураном, получавших в дооперационном периоде инфузии тиотриазолина (группа 3Д).

Параметры	Референсные значения (n=26)	До инфузии тиотриазолина (n=23)	После инфузии тиотриазолина	Через сутки после операции
Общий белок, г/л	69,30±3,22	46,48±4,10*	52,56±5,24*	50,59±5,29*
Фракция альбумина, г/л	42,45±2,29	27,06±2,05*	34,79±3,12*	35,75±3,33*
Билирубин общий, мкмоль/л	12,48±2,14	44,74±2,62*	32,33±3,22**	32,58±3,05**
АЛТ, МЕ/л	13,56±1,89	48,78±2,71*	31,41±2,34**	32,29±2,13**

АСТ, МЕ/л	14,53±2,01	51,62±3,27*	32,11±2,29**	33,45±4,21**
ЛДГ, МЕ/л	95,54±8,31	285,65±18,18*	190,18±16,05**	176,35±13,17*
ГГТП, МЕ/мл	19,99±2,02	58,23±4,66*	40,22±3,19**	41,05±3,00**
Креатинин, мкмоль/л	109,11±6,76	114,76±6,71	116,00±6,44	115,00±6,23
Мочевина, ммоль/л	5,02±0,64	2,72±0,32*	3,95±0,36**	3,75±0,24**
Глюкоза, ммоль/л	4,51±0,39	5,29±0,42	5,24±0,38	5,29±0,98

Обозначения: * - $P < 0,05$ по отношению к референсным значениям; ** - $P < 0,05$ по отношению к соответствующим величинам до инфузии ремаксола.

Концентрация общего белка и фракция альбумина были сниженными как до инфузии тиотразолина, так и после инфузии его, оставаясь пониженными и после проведения операции и анестезиологического пособия с использованием десфлурана.

Содержание общего билирубина в крови опиоидзависимых пациентов после проведения курса лечения тиотриазолином снижалось, хотя и оставалось статистически выше референсных величин. После оперативного вмешательства с использованием низкпоточной инфузионной терапии десфлураном содержание общего билирубина в крови практически не отличалось от значений, которые регистрировались после курса терапии тиотриазолином, то есть дооперационных значений.

У опиоидзависимых больных активность всех четырех исследуемых ферментов была повышенной до назначения курса тиотриазолином за счет имеющегося токсического гепатита. Проведения предоперационной терапии тиотриазолином способствовал снижению активности ферментов, хотя при этом их активность и не достигала референсных значений. После проведения анестезиологического пособия с использованием десфлурана активность ферментов оставалась примерно на уровне значений, определяемых после

курса инфузионной терапии тиотриазолином, то есть на уровне дооперационных величин.

Концентрация креатинина и глюкозы практически не изменялись на всех этапах исследования.

Концентрация мочевины в крови была сниженной у пациентов до инфузии тиотриазолина. После проведенного курса лечения тиотриазолином концентрация мочевины статистически достоверно возрастала, хотя и не достигала референсных значений. Проведение ингаляционной анестезии с использованием летучего анестетика десфлурана не влияло на уровень мочевины.

Таким образом, использованием анестезиологического пособия в виде низкопоточной ингаляционной анестезии с использованием ингаляционного анестетика десфлурана не изменяло показателей биохимического спектра крови, определяемого у опиоидзависимых пациентов после проведения курса лечения инфузиями тиотриазолина. Само назначение тиотриазолина несколько улучшало показатели крови до анестезиологического пособия.

3.13.2. Течение анестезиологического пособия у пациентов группы 3Д.

Средняя продолжительность анестезиологического пособия составила в данной группе 92 ± 10 минут (70 – 120 минут), то есть существенно не отличалось от всех предыдущих групп.

Кровопотеря оценивалась в среднем в пределах 200 - 300 мл, то есть регистрировалась в тех же пределах, что и во всех предыдущих группах пациентов.

Мониторирование функций седации, аналгезии, миорелаксации у пациентов данной группы проводилось также, как и у пациентов вышеописанных групп.

Время от окончания подачи десфлурана до экстубации пациента составляло в среднем 13 ± 3 минуты, что было несколько больше, чем в группе 3Г (10 ± 2 мин), хотя разница статистически не достоверна ($P > 0,05$).

Количество израсходованного десфлурана, миорелаксанта и опиоида из расчета на килограмм массы тела во время анестезиологического периода у пациентов группы 3Д приведено в таблице 36. Сравнение проводилось с пациентами группы 3В, то есть – опиоидзависимыми пациентами с ингаляционным наркозом с использованием десфлурана, которым не назначался курс ремаксола, а также с пациентами группы 3Г, которым в предоперационном периоде назначался ремаксол.

Таблица 36 Расход десфлурана, эсмерона и фентанила в процессе проведения анестезиологического пособия у пациентов группы 3В, 3Г и 3Д

Препарат	Группа 3В (n=33)	Группа 3Г (n=32)	Группа 3Д (n=23)
Десфлуран мл/ч	$12,00 \pm 2,00$	$13,00 \pm 2,00$	$13,00 \pm 2,00$
Эсмерон мг/кг·мин	$0,08 \pm 0,01$	$0,04 \pm 0,01$ $P < 0,05$	$0,07 \pm 0,01$
Фентанил мкг/кг·мин	$0,028 \pm 0,001$	$0,021 \pm 0,001$ $P < 0,05$	$0,029 \pm 0,001$

Из данных Таблицы 36 видно, что расход десфлурана во время проведения анестезиологического пособия у пациентов группы 3Д не отличался от пациентов групп 3В и 3Г. Расход миорелаксанта эсмерона и опиоидного анальгетика фентанила у пациентов группы 3Д был такой же, как и у пациентов группы 3В, то есть кому не проводилась гепатопротекторная терапия.

3.13.3. Потребность в опиоидных анальгетиках в ближайшем послеоперационном периоде у пациентов группы 3Г.

Для адекватного послеоперационного обезболивания в течение ближайшего посленаркозного периода (44 часа) пациентам группы 3Д потребовалось $11,50 \pm 0,50$ мл 1% раствора морфина гидрохлорида, то есть было на уровне пациентов группы 3В – $10,50 \pm 1,00$ мл.

Назначение первой дозы раствора морфина гидрохлорида для проведения полноценного послеоперационного обезболивания (оценка чувства боли свыше 6 баллов по шкале ВАШ и другим использованным шкалам) понадобилось через $5,3 \pm 0,3$ часа, что статистически достоверно не отличалось ($P=0,058$) от пациентов сравниваемых групп.

Резюме к разделу 3.13. 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.

ГЛАВА 4

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Пациент, хронически употребляющий различные типы наркотических препаратов и идущий на оперативное вмешательство, представляет определенный стресс для анестезиолога. Связано это с двумя главными моментами: первый – наличие у пациента сопутствующей патологии. В той или иной мере у такого пациента в той или иной мере поражены практически все органы и системы. Второй момент – выбор метода анестезиологического пособия с учетом наличия органной патологии и толерантности к компонентам анестезиологического пособия. В литературе нет однозначного решения данной проблемы. Единственно, что прослеживается абсолютно точно – необходимость интраоперационного и послеоперационного применения гораздо больших доз опиоидных анальгетиков, чем у опиоиднезависимых пациентов в связи с повышением порога болевой реакции, которое, в свою очередь, является следствием ослабления чувствительности опиатных рецепторов. Снижение чувствительности опиатных рецепторов является следствием повреждения печени, где происходит основной метаболизм наркотических анальгетиков, в основном – за счет снижения активности цитохрома P₄₅₀. Для уменьшения использования опиоидов в периоперационном периоде у наркозависимых пациентов рекомендуется дополнительное использование местных блокад, нестероидных противовоспалительных средств, антагонистов NMDA-рецепторов (кетамин, ионов магния), агонистов альфа₂-рецепторов (клофелин, дексмететомидин), нейроаксиальных методов обезболивания. Однако, все работы на данную тему являются больше описательными и

рекомендательными. Отсутствуют систематизированные исследования с доказательной базой по выбору метода анестезиологического пособия у опиоидзависимых пациентов. Поэтому в данной ситуации анестезиолог остается один на один с собой при решении о проведении анестезиологического пособия у наркозависимого пациента.

В одной из групп как опиоиднезависимым, так и опиоидзависимым пациентам применяли методику тотальной внутривенной анестезии, которая рекомендуется при интраоперационном обезболивании при выполнении торакоскопических операций [Овечкин А.М. с соавт., 2019]. Из современных гипнотиков при проведении ТВА используют или пропофол или мидазолам. Но, известно, что мидазолам в обычных дозировках у опиоидзависимых пациентов оказывает кратковременное гипнотическое действие, а ЭЭГ и БИС- спектральный монитор не отражают глубину анестезии у пациентов, употребляющих кокаин, героин [Lopes C.V. et al., 2017]. Также сниженный клиренс мидазолама при заболеваниях печени приводит к увеличению периода его полувыведения, кумуляции [Trouvin J.N. et al., 1988]. В связи с этим мы остановились на том, что при проведении методики ТВА в качестве гипнотика использовать пропофол, что также рекомендуется в клинических рекомендациях по периоперационному ведению пациентов с наркотической зависимостью [Заболотских И.Б. с соавт., 2019].

Также использовали методику проведения низкпоточной ингаляционной анестезии исходя из того обстоятельства, что в этом случае несколько уменьшается количество необходимых для аналгезии опиоидов в связи с тем, что сами ингаляционные анестетики обладают частично аналгетическими свойствами [Джеймс Дюк, 2005]. Из современных ингаляционных анестетиков выбрали севоран и десфлуран, что рекомендуется в клинических рекомендациях по периоперационному ведению пациентов с наркотической зависимостью [Заболотских И.Б. с соавт., 2019]. Десфлуран в наименьшей степени воздействует на метаболизм

в печени [Джеймс Дюк, 2005]. Указывается, что десфлуран не влияет на функциональные печеночные пробы и не вызывает признаков повреждения печени после анестезии [Мощев Д.А., Лубнин А.Ю., 2014; Trainen P. et al., 1998; Weiskopf R. B. et al., 1992; Shin, Seokyun et al., 2019]. Это обстоятельство нам было важно исходя из имеющихся в литературе многочисленных данных, указывающих на то, что первым и наиболее уязвимым органом у наркопациентов является печень.

Также важной задачей настоящего исследования являлась возможная корректирующая гепатопротекторная терапия и, соответственно, выбор гепатопротекторного препарата. Мы остановились на препарате янтарной кислоты (сукцинат натрия). Выбор связан с тем, что сукцинат натрия обладает не только изолированным гепатопротекторным действием, но и обще метаболическим, поскольку встраивается в цикл Кребса. Янтарная кислота является естественным эндогенным субстратом клетки, ускоряет оборот дикарбоновой части цикла трикарбоновых кислот (сукцинат-фумарат-малат) и снижает концентрацию лактата, пирувата и цитрата, которые накапливаются в клетках в процессе гипоксии. За счет этого повышается кругооборот цикла трикарбоновых кислот, увеличивается объем энергии, необходимой для синтеза АТФ. Увеличение количества сукцината позволяет осуществлять фосфорилирование белков. Янтарная кислота увеличивает потребление кислорода тканями и улучшает тканевое дыхание за счет усиления транспорта электронов в митохондриях, воссоздания протонного градиента на их мембранах и смещения кривой диссоциации гемоглобина вправо, то есть усиливает отдачу кислорода тканям [Афанасьев В.В., 2005; Афанасьев В.В., Лукьянова И.Ю., 2010; Орлов Ю.П., 2016], потребление кислорода тканями за счет активации цитохрома C_{50} [Protti A. et al., 2007]. Также сукцинатсодержащие препараты у больных с сахарным диабетом облегчали инсулинотерапию, что можно расценивать как восстановление чувствительности инсулиновых рецепторов. Можно предполагать, что под

действием сукцинатсодержащих препаратов будет восстанавливаться функция и опиатных рецепторов – их «разблокирование». Гепатопротекторным препаратом сравнения мы избрали тиотриазолин. Таким образом, мы направили наши усилия на изучение двух стратегических направлений: первого - выбора метода анестезиологического пособия, который в наименьшей степени повреждает уже спровоцированную печень; второго - выяснения, о влиянии улучшения функции печени у опиоидзависимых пациентов на потребление опиоидных наркотиков во время проведения анестезиологического пособия.

При решении первого стратегического направления было получено следующее.

Исходно у всех обследованных пациентов функциональное состояние печени было нарушено в этой или иной мере. У опиоиднезависимых пациентов – за счет длительного употребления противотуберкулезных препаратов и злоупотребления алкоголем. У опиоидзависимых пациентов биохимические маркеры повреждения функции печени были нарушены в еще большей степени: к первым двум факторам прибавлялось повреждающее влияние наркотических препаратов и наличие практически у всех пациентов повреждения печени вирусной этиологии.

Использование в качестве метода анестезиологического пособия тотальной внутривенной анестезии с использованием пропофола, эсмерона и фентанила у опиоиднезависимых пациентов не ухудшало биохимических показателей, характеризующих функциональную активность печени. Такого же эффекты мы ожидали и в группе опиоидзависимых пациентов, которым использовали методику ТВА. Однако, был получен другой результат, а именно, что после проведения наркоза по методу ТВА с теми же компонентами анестезии биохимические маркеры функции печени имели отрицательную тенденцию. Данная отрицательная динамика являлась следствием необходимости увеличения расходов препаратов ТВА для

проведения полноценного наркоза: количество пропофола увеличивалось на 84%, эсмерона – на 100%, фентанила – на 500% (!). Происходил определенный замкнутый круг: спровоцированная функциональная активность печени, заблокированные рецепторы (ГАМК-, холино-, мю-опиатные рецепторы) требовали повышения доз соответствующих препаратов, а увеличение из дозировок в еще большей степени повреждало функцию печеночной ткани. Это все, в свою очередь, требовало возрастание доз опиоидного анальгетика морфина гидрохлорида для полноценного обезболивания пациентов в послеоперационном периоде. Данный феномен известен в литературе как гипералгезия.

Практически аналогичная картина, хотя и с некоторыми нюансами, регистрировалась и при проведении низкпоточной анестезии с использованием севофлурана. Отличительный нюанс заключался в том, что после проведения анестезии у опиоиднезависимых пациентов отмечали возрастание уровня билирубина, всех ферментов, чего не было при проведении наркоза по методу ТВА. В послеоперационном периоде у опиоидзависимых пациентов с проведением анестезии с ингаляционным анестетиком севофлураном вызывал еще большее нарушение функции печени: прирост уровня билирубина, резкое нарастание активности ферментов, которое было более выраженным, чем у опиоидзависимых пациентов с проведением анестезиологического пособия по методу ТВА. Частично это объясняется имеющимися в литературе данными, что севофлуран вызывает большее угнетение печеночного кровотока, чем пропофол [Limmtin J. et al., 2020]. Здесь также можно сказать, что имел место своеобразный порочный круг: спровоцированные функциональные и рецепторные системы диктовали необходимость увеличения севофлурана, эсмерона, фентанила для адекватного анестезиологического пособия, что, в еще большей степени, приводило к повреждению печеночной ткани. Также эти факторы являлись основой для

назначения в послеоперационном периоде гораздо большего количества морфина для купирования послеоперационного болевого синдрома.

Схематично действие ТВА и севорана на функциональную активность печеночной ткани и рецепторный аппарат можно представить следующим образом (Рисунок 7).



Рисунок 7 «Порочный круг» действия препаратов ТВА и севорана у опиоидзависимых пациентов.

Учитывая полученные данные о повреждающем действии препаратов ТВА и севорана на спровоцированные у опиоидзависимых пациентов печень и рецепторный аппарат, было решено использовать для низкопоточной ингаляционной анестезии ингаляционный препарат десфлуран, который, судя по литературным данным, практически не обладает гепатоповреждающим действием, в том числе и из-за малой растворимости в липидах. То есть, можно было предполагать, что десфлуран не будет изменять липидную структуру рецепторного аппарата и, следовательно, нарушать его функциональную активность.

Результаты проведенного исследования показали, что использование ингаляционного анестетика десфлуран в составе низкопоточной ингаляционной анестезии не влияет на функциональные биохимические показатели печени ни у опиоиднезависимых, ни у опиоидзависимых пациентов. При проведении анестезии с использованием десфлурана у опиоидзависимых пациентов для адекватного течения анестезиологического пособия им требовалось меньше фентанила по сравнению с группами опиоидзависимых пациентов, которым проводился наркоз с препаратами ТВА или севораном. Также в послеоперационном периоде в данной группе пациентов для полноценного купирования послеоперационного болевого синдрома использовали меньшие дозы морфина гидрохлорида, хотя они и оставались несколько завышенными по сравнению с группой опиоиднезависимых пациентов. Таким образом, использование в составе низкопоточной ингаляционной анестезии ингаляционного анестетика десфлурана практически не влияет на функциональную активность печени (хотя уже и спровоцированной у хронически употребляющих наркотики), что, возможно, является причиной уменьшения требуемых как в интра-, так и в послеоперационном периодах опиоидных анальгетиков для адекватного обезболивания (Рисунок 8).

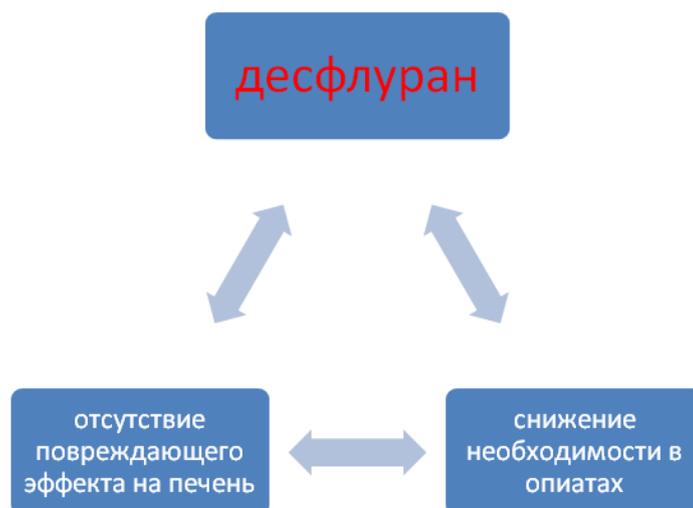


Рисунок 8 Схема действия десфлурана у опиоидзависимых пациентов.

Исходя из приведенных данных, мы смогли ответить на первый поставленный стратегический вопрос: какой вид анестезиологического пособия наиболее приемлим у опиоидзависимых пациентов. Схематично это приведено на Рисунке 9.



Рисунок 9 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. На втором месте – тотальная внутривенная анестезия с использованием в качестве гипнотика пропофола. Наименее желательно использование низкопоточной ингаляционной анестезии с использованием севорана у опиоидзависимых пациентов.

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 ремаксол, 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 ремаксолола у больных сахарным диабетом. Также на модели септического шока у крыс было показано, что под влиянием сукцинатов возрастает потребление скелетными мышцами кислорода за счет активации цитохрома P₄₅₀ [Protti A. et al., 2007].

Предоперационное назначение сукцинатсодержащих препаратов как у опиоиднезависимых пациентов, так и у хронических наркоманов улучшало биохимические показатели крови, позволяющие оценить функциональную активность печени в положительную сторону.

В послеоперационном периоде у опиоиднезависимых пациентов с применением анестезиологического пособия по методу ТВА все биохимические показатели оставались на уровне дооперационных значений. То есть, в данном случае препарат янтарной кислоты обладал гепатопротекторным действием. У опиоидзависимых пациентов, которые получали в предоперационном периоде ремаксолол, наркоз по методу ТВА частично продолжал оказывать гепатоповреждающее действие. Выражение «частичное» действие объясняется тем, что не нарастает уровень билирубина, не растет активность АЛТ, АСТ, ЛДГ, но продолжает нарастать активность ГГТП. Данный фермент является отражением токсического повреждения печеночной ткани. Снижается количество опиоидов, расходуемых как в интра-, так и в послеоперационном периодах. Но, не снижается количество необходимого для адекватного анестезиологического пособия гипнотика пропофола и недеполяризующего миорелаксанта эсмерона. Результаты дают основание говорить, что ремаксолол в данном случае оказывает частичное гепатопротекторное действие и частично избирательно восстанавливает функциональную активность мю-рецепторов, но не ГАМК – и не м-холинорецепторов.

Предоперационное назначение препарата янтарной кислоты как у опиоидзависимых, так и у опиоиднезависимых пациентов в группе, у которых использовалась низкопоточная ингаляционная анестезия севораном однозначно показало следующее. Если 6-суточное назначение ремаксола несколько улучшало биохимические параметры у пациентов до операции, то в послеоперационном периоде все показатели вновь резко ухудшались. Иначе говоря, севоран оказывал столь мощный гепатоповреждающий эффект, что даже назначение препаратов янтарной кислоты не могло его предотвратить. Также в данной группе пациентов, получавших во время анестезии севоран, требовалось большое количество как самого севорана (по сравнению с опиоиднезависимыми пациентами), так и опиоидов (фентанил, морфин) и миорелаксантов (эсмерон), что говорит о повреждающем действии севорана в отношении рецепторного аппарата, возможно, за счет растворения липидного слоя рецепторов

Как и у всех пациентов других групп, назначение ремаксола оказывало благоприятный эффект в отношении биохимических показателей в группе пациентов, которым проводилась низкопоточная ингаляционная анестезия севораном. Но, по сравнению с другими группами, в послеоперационном периоде все показатели были, конечно, не на уровне референсных значений, но все же существенно лучше. Самое главное, что получено у пациентов данной группы, что в послеоперационном периоде под влиянием наркоза с использованием десфлурана функционально состояние печени не ухудшается. Пациентам требуется меньше опиоидов как в интраоперационном периоде (фентанил), так и в послеоперационном периоде (морфин гидрохлорид). Следовательно, отчетливо проявляется картина, что у пациентов (как опиоидзависимых, так и опиоиднезависимых), которые оперировались в условиях низкопоточной анестезии севораном, и которые до операции получали препараты янтарной кислоты, практически не ухудшается функция печени и восстанавливается чувствительность рецепторного

аппарата: мю-опиатных рецепторов, холинергических рецепторов, ГАМК-эргических рецепторов. Можно сказать, что в данном случае исчезает феномен послеоперационной гипералгезии.

В целом, анализируя приведенные результаты нашего исследования по разделу использования препаратов янтарной кислоты, можно сказать, что как у опиоиднезависимых, так и у опиоидзависимых пациентов регистрируется отчетливый гепатопротекторный эффект сукцинатов в дооперационном периоде. В послеоперационном периоде препарат не защищает от повреждающего действия наркоза по типу ТВА и, тем более, не защищает от отрицательного гепатоповреждающего действия ингаляционного анестетика севорана. Неоднозначно влияние ремаксола и на восстановление чувствительности различных типов рецепторов. Так, в случае использования ТВА сукцинатсодержащий препарат частично способствует восстановлению чувствительности мю-опиатных рецепторов, но не ГАМК-эргических и холинергических рецепторов. При использовании севорана использование ремаксола никак не изменяет сниженную рецепторную чувствительность. И только в случае использования во время наркоза ингаляционного анестетика десфлурана восстанавливается чувствительность как мю-опиатных рецепторов, холинергических рецепторов, так и ГАМК-эргических рецепторов. Вероятно, положительное влияние ремаксола в отношении чувствительности рецепторного аппарата объясняется за счет восстановления активности фермента цитохрома P₄₅₀, чтобы продемонстрировано на модели септического шока у крыс [Protti A. et al., 2007]. Схематически действие ремаксола при различных видах анестезиологического пособия приведено на Рисунке 10.

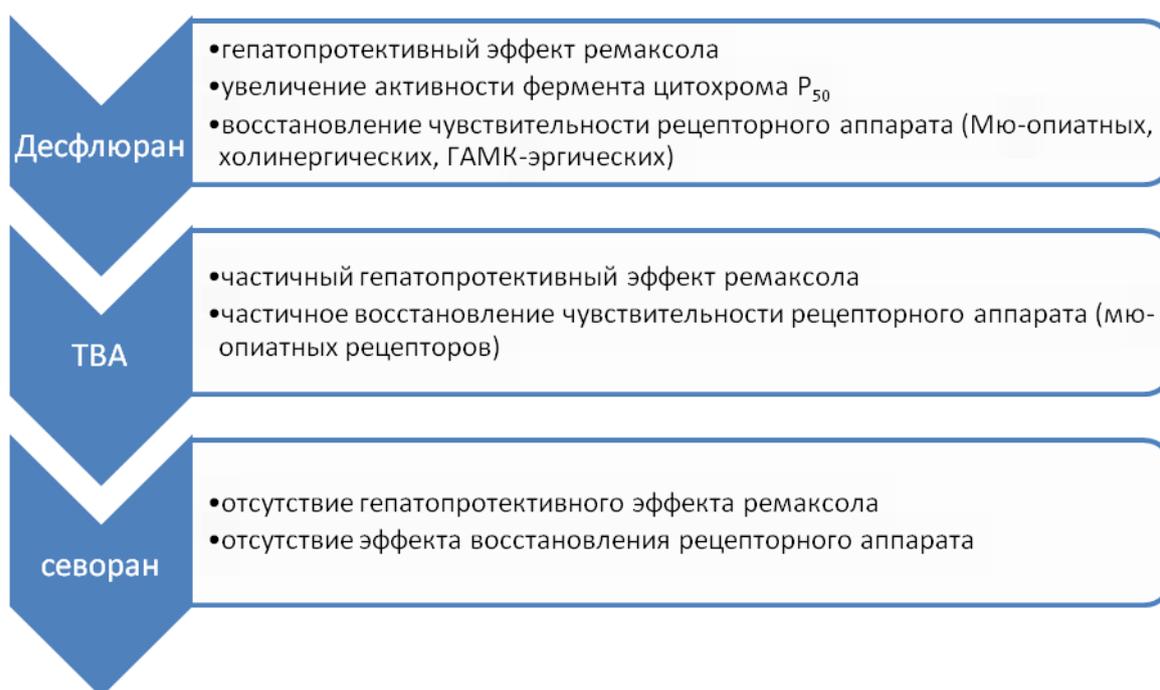


Рисунок 10 Степень эффективности сочетания препаратов анестезиологического пособия с препаратом ремаксолом.

Из этого следует, что использование препарата янтарной кислоты ремаксола перед проведением оперативного вмешательства и анестезиологического пособия у опиоидзависимых пациентов наиболее благоприятно влияет на частичное восстановление функциональной активности печени и повышает чувствительность рецепторного аппарата в сочетании с методикой анестезиологического пособия по методу низкопоточной анестезии с использованием ингаляционного анестетика десфлурана. Меньший эффект достигается при использовании методики анестезиологического пособия по методу тотальной внутривенной анестезии. Отсутствует положительное влияние применение янтарной кислоты в дооперационном периоде у опиоидзависимых пациентов в случае использования низкопоточной ингаляционной анестезии с применением ингаляционного анестетика севорана.

Следует указать и еще на один аспект действия сукцинатсодержащего препарата – снижение уровня глюкозы у опиоидзависимых пациентов. Из литературных источников известно, что назначение препаратов янтарной

кислоты в случае гипергликемии у больных сахарным диабетом несколько снижает уровень глюкозы и облегчает инсулинотерапию. В наших наблюдениях не было значимого повышения уровня глюкозы в крови (не более 6,80 ммоль/л), поэтому мы не применяли инсулиноподобные препараты. Но, нормализующий эффект ремаксола отчетливо регистрировался у опиоидзависимых пациентов. Это дает основание говорить о восстановлении чувствительности инсулиновых рецепторов к эндогенному инсулину под влиянием препаратов янтарной кислоты, что тоже можно объяснить нарастанием активности фермента цитохрома P₄₅₀.

Сравнительное исследование показало, что другой препарат, который также как и ремаксол позиционируется в качестве гепатопротектора при гепатитах вирусной этиологии, во время приема средств с выраженной гепатотоксичностью (что имеет место у опиоидзависимых пациентов – противотуберкулезные препараты+алкоголь+наркотические препараты) – тиотриазолин в сочетании с ингаляционным анестетиком десфлураном оказывал гепатопротективный эффект, но не восстанавливал чувствительность рецепторов, что было характерно для действия сукцината. Мы не рассматривали в качестве альтернативы другие гепатопротекторны препараты, такие, например, как гептрал ии корсил, так как они не позиционируются с точки зрения использования при гепатитах вирусной природы и защиты печени от токсических веществ.

Еще один аспект, клоторый нам удалось установить при изучении биохимических маркеров поражения печени – взаимосвязь между уровнем фермента ГГТП, характеризующего токсическое поражение печеночной ткани и количеством опиоидов, необходимых для полноценной аналгезии как в интраоперационном, так и в послеоперационном периоде. Найдена положительная корреляция между активностью ГГТП и количеством опиоидов, то есть, чем выше ГГТП, тем больше будет необходимо опиоидов.

Данный факт может рассматриваться в качестве прогностического теста у опиоидзависимых пациентов.

В целом можно констатировать, что полностью рассмотрены оба анонсированных стратегических направления, а именно: выбран наиболее щадящий метод анестезиологического обеспечения при проведении оперативных вмешательств на бронхолегочной системе у опиоидзависимых пациентов и разработан метод, который в наибольшей степени защищает печень и восстанавливает чувствительность рецепторного аппарата. 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 опиоидсберегающих 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 низкпоточной 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 низкпоточной 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 ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. А. В. Ткачёв, А. С. Макаренко, Т. А. Девликамова, З. Х. Яндиева / Применение новых методов лечения у больных с алкогольным гепатитом // Медицинский вестник Северного Кавказа, № 1, 2012 стр. 85-86
2. А.В. Смирнов, О.Б. Нестерова, Р.В. Голубев / Янтарная кислота и ее применение в медицине часть 1. Янтарная кислота: метаболит и регулятор метаболизм организма человека // Нефрология. 2014. Том 18. №2. стр. 33-41
3. А.В. Смирнов, О.Б. Нестерова, Р.В. Голубев / Янтарная кислота и ее применение в медицине часть 2. Применение янтарной кислоты в медицине // Нефрология. 2014. Том 18. №4. стр. 12-24
4. Алиев В.А. Сравнение уровня белка С100 при операциях на сонных артериях в условиях анестезии пропофолом и десфлураном. Тезисы Федерации анестезиологов и реаниматологов России. М. 2019. 5-6
5. Арбух Д.М., Абузарова Г.Р., Алексеева Г.С. / Опиоидные анальгетики в терапии болевых синдромов // Вестник анестезиологии и реаниматологии, Том 14, № 3, 2017 стр. 58-67
6. Афанасьев В.В. Клиническая фармакология реамберина (очерк). Санкт-Петербург.2005. 43 с.
7. Афанасьев В.В., Лукьянова И.Ю. Особенности применения цитофлавина в современной клинической практике. Санкт-Петербург. 2010.80 с.
8. Базаров Д.В.,Тонеев Е.А., Выжигина М.А. и др. Мультидисциплинарный подход к терапии послеоперационной боли в современной торакальной хирургии// Российский журнал боли. 2019. 17(2). С. 14-19DOI: 10.25731/ RASP. 2019.02.15
9. БаландинВ.В., Горобец Е.С. Безопиоидная анестезия/аналгезия у онкологическогто больного с длительной наркотической зависимостью в анамнезе// Регионарная анестезия и лечение острой боли.2014. 8(2).

10. Белоусов Д.Ю., Афанасьева Е.В., Ефремова Е.А. Сравнительная оценка экономической эффективности применения современных ингаляционных анестетиков//Качественная клиническая практика.2014.2.3-20
11. Бестаев Г.Г. Слепушкин В.Д. Миорелаксанты: сегодня, завтра. Владикавказ. 2019. 125 с.
12. Болякина Г.К. Клиническая эпидемиология. Доказательная медицина. Критические состояния//Клиническая анестезиология и реаниматология. 2008. 5(3). 48-62
13. Бохан Н.А., Мандель А.И., Иванова С.А. и др. Применение нейрометаболических протекторов в терапии коморбидных форм алкоголизма . Пособие для врачей. Томск-Санкт Петербург. 2015. 85 с.
14. Бояркина А. В. Риск возникновения сильной боли после операции зависит от предоперационного психологического состояния пациентов // Запорожский мед. ж. – 2013. – № 6 (81). – С. 10–12.
15. Бояркина А. В., Потапов А. Л. Послеоперационная аналгезия: роль полиморфизма 118A > G гена $\mu 1$ -опиоидного рецептора // Біль, знеболювання і інтенсивна терапія. – 2013. – № 4. – С. 63–66.
16. Бояркина А. В., Потапов А. Л., Бабанин А. А. Влияние полиморфизма гена катехол-О-метилтрансферазы на интенсивность боли после объёмных урологических операций в условиях аналгезии опиоидами //
17. Виноградов Т.И., Суханов Д.С., Заболотных Н.В. и др. Сравнительное влияние ремаксола и адематеонина на репаративно-регенераторные процессы печени в условиях экспериментального хирургического вмешательства/ В кн.: Ремаксол. Реферативный сборник экспериментальных и клинических научных работ, процитированных в PubMed. Санкт-Петербург. 2012.114-121
18. Вишневский В.И., Мироненко И.И., Демьяненко О.В. Влияние тиотриазолина на состояние клеточного и гуморального иммунитета у больных внебольничной пневмонией// Научные ведомости. Серия Медицина. Фармация. 2018. 41(4). 558-567 DOI 10.18413|2075-4728-41-4-558-567

19. Волчегорский И.А., Новоселов П.Н., Ушкарева Э.В. Влияние ремаксола на показатели качества жизни, депрессивной симптоматики и перекисного окисления липидов в сыворотке крови в течение 2 мес от начала стандартного лечения инфильтративного туберкулеза легких//Экспериментальная и клиническая фармакология. 2018.8. 33-37
20. Волчегорский И.А., Новоселов П.Н., Ушкарева Э.В. Влияние ремаксола на эффективность стандартного лечения больных инфильтративным туберкулезом легких// Терапевтический архив. 2016. 3(88). 73-78
21. Восканян С.Э., Найденов Е.В., Артемьев А.И. и др. Сравнительные результаты применения гепатопротекторов для профилактики печеночной недостаточности при обширных резакциях печени// Хирургия.2016.9.25-29
22. Голованова Е. В., Колечкина И. А. / Опыт применения тиотриазолина в лечении больных с алкогольной болезнью печени // №03/2012 Гастроэнтерология экспериментальная и клиническая стр. 96-99
23. Голованова Е.В., Колечкина И.А. Опыт применения тиотриазолина в лечении больных с алкогольной болезнью печени// Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2012.3.96-99
24. Гофман А.Г., Понизовский П.А. Применение метаболоического гепатотропного инфузионного препарата ремаксол при лечении больных алкогольной зависимостью//Психиатрия. 2018.03.95-99. DOI. org/10.30629/2618-6667-2018-79-95-99
25. Гусак И. В. О / Клинических испытаниях препарата тиотриазолин при эндотоксическом поражении печени // (Клинический отчет представлен в Фармакологический комитет). — ХНИИОНХ, 1992
26. Данилов А. Б., Данилов А. Б. Управление болью. Биопсихосоциальный
27. Доминова Н.М., Курбанов К.М., Мухиддинов Н.Д. Интенсивная терапия печеночной недостаточности при хирургическом лечении очаговых заболеваний печени// Эфферентная терапия. 2007. 13(20). 66-69

28. Дюк Джеймс. Секреты анестезии. Москва. «МЕДпресс-информ». 2005.550 с.
29. Заболотских И.Б., Трембач Н.В., Бутров А.В. и др. Периоперационное ведение пациентов с наркотической зависимостью// Анестезиология и реаниматология. 2018. 1. 1-14
30. Загоруйко О. И., Медведева Л. А., Гнездилов А. В., Никода В. В. К вопросу лечения хронической боли у неонкологических больных. Анестезиология и реаниматология. 2010; 3: 34—7.
31. Зайчик А.Ш., Чурилов Л.П. Основы общей патологии. Часть 1. СПб.:Элби, 1999
32. Заривчацкий М.Ф., Каменских Е.Л., Мугатаров И.Н. Оценка эффективности применения ремаксолола у больных циррозом печени// Хирургия.2013.3. 1-4
33. И. А. Мазур, Н. А. Волошин, И. С. Чекман / Тиотриазолин: фармакологические аспекты и клиническое применение // Запорожье, 2005. — 156 с.
34. Ибадов Р.А., Бабаджанов А.Х., Ирматов С.Х. и др. Стандартизация тактики интенсивной терапии при острой печеночной недостаточности у пациентов с циррозом печени после портосистемного шунтирования// Хирургия. 8. 47-53
35. Иванец Н.Н., Винникова М.А., Анохина И.П. Наркология. Национальное руководство. 2008
36. Исаков В.А., Архипов Г.С., Туркин В.В., Александров И.Р. Клиническая эффективность реамберина при поражениях печени у наркозависимых пациентов//Клиническая медицина. 2013.3. С.31-34
37. Калви Т.Н., Уильямс Н.Е. Фармакология для анестезиолога. Книга первая. Издательство БИНОМ. Москва. 2007.178 с.
38. Келли С.Д. Мониторинг состояния сознания при проведении анестезии и седации. Aspect,2009.- 150 с.

39. Коваленко А.Л., Романцов М.Г. Реамберин 1,5% для инфузий: от эксперимента в клинику. Санкт-Петербург. 1999.110 с.
40. Комаров Ф.И., Коровкин Б.Ф. Биохимические показатели в клинике внутренних болезней: Справочник. М.: МЕДпресс, 1999. 232 с.
41. Корытова Л.И., Жабина Р.М., Мешечкин А.В., Гопта Е.А. и др. Коррекция гепатотоксичности при комбинированном химиолучевом лечении онкологических больных// Журнал «Паллиативная медицина и реабилитация». 2013.3.37-40
42. Куркина И.А., Маевская М.В., Тихонов И.Н. и др. Инфузионная терапия при хронических заболеваниях печени//Российский журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии. 2018. 3(28). 81-87
43. Курсов С.В., Скороплет С.Н. / Острое отравление опиоидами // №2 (73) 2016 стр. 48-51
44. Лелевич В.В.,Виницкая А.Г. Медицинские последствия потребления наркотиков в Республике Беларусь// Наркология.2019.3.59-68
45. Любченко Д.А., Быков И.М. / Субмикроскопические изменения в тканях пародонта при экспериментальном воздействии опиоида в течение десяти недель // Світ медицини та біології. 2020. № 2 (72) стр.212-215
46. Мазурчик Н.В. Особенности поражения печени у героиновых наркоманов. Дисс.канд. мед. Наук. М., 2003.109 с.
47. Машев Д.А., Лубнин А.Ю. Применение денсфлурана в анестезиологии// Анестезиология и реаниматология.2014.1. С.71-78
48. Медведев Ю.А., Басин Е.М., Коршунова А.В. Хирургическое лечение пациентов с наркотической зависимостью и остеонекрозом нижней челюсти// Стоматология.2014.5. С.40-42
49. Морган Д.Э., Мэгид С.М., Марри М.Д. Клиническая анестезиология. М.: Издательство «БИНОМ». 2011
50. Морган-мл. Дж.Э., Мэгид С.М. Клиническая анестезиология. 4-е издание. Книга вторая. М. Издательство БИНОМ, 2013. 410 с.

51. Муронов А.Е., Кулик В.В., Гошокова М.М., Мухин С.И. Обеспечение анальгезии у пациентов с опиоидной зависимостью в периоперационном периоде// Вестник интенсивной терапии.2016. Приложение 2. С.41-42
52. Николаев А.А. Изменения гемодинамики при использовании цитофлавина во время операций коронарного шунтирования на работающем сердце. Автореф. дисс. канд. мед. наук. Санкт-Петербург, 2005. 24 с.
53. Оболенский С.В. Реамберин-новое средство для инфузионной терапии в практике медицины критических состояний (Методические рекомендации). Санкт-Петербург. 2002. 23 с.
54. Овезов А.М., Надбкина Е.Д., Брагина С.В., Прокошев П.В. Мультимодальнаяорганопротекция при лапароскопическойхолецистэктомии. Пособие для врачей. М.,2013.27 с.
55. Овечкин А. М., Свиридов С. В. Послеоперационная боль и обезболивание:
56. Овечкин А.М., Баялиева А.Ж., Ежевская А.А., Еременко А.А. с соавт. Послеоперационное обезболивание//Вестник интенсивной терапии.2019.4.9-33 DOI: 10.21320/1818-474x-2019-4-9-33
57. Орлов Ю.П. Митохондриальная дисфункция при критических ситуациях. Решат ли проблему сукцинаты?. Санкт-Петербург.2019. 220 с.
58. Орлов Ю.П. Коррекция реологических расстройств с использованием растворов сукцинатов. Санкт-Петербург.2016.68 с.
59. Осипова Н.А. / Опиоидные анальгетики. // В кн.: Бунятян А.А., Мизиков В.М., ред. Анестезиология: Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2010: 350—70.
60. Осипова Н.А. / Послеоперационное обезболивание в России: клинические и организационные аспекты // Общая реаниматология. 2013; IX (4): 5—10.
61. Осипова Надежда Анатольевна / Современные тенденции в науке и практике лечения боли // Анестезиология и реаниматология № 2, 2014 стр.26-32

подход. – М.: АММ ПРЕСС, 2012. – 568 с.

62. Потапов А.Л. / Послеоперационная анальгезия опиоидами и биопсихосоциальная модель боли // Вестник анестезиологии и реаниматологии, Том 12, № 3, 2015 стр. 15-18

63. Потиевская В.И., Гридчик И.Е., Грицан А.И. и др. Седация пациентов в отделениях реанимации и интенсивной терапии. В кн.: Анестезиология и реаниматология. Клинические рекомендации (под ред. И.Б. Заболотских, Е.М. Шифмана). Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа», 2016.

64. Рачскоускас Г.С., Булкина Н.Э., Кундуфор О.В. и др. Особенности когнитивных функций у лиц, употребляющих психоактивные вещества// Университетская клиника.2019. Приложение. С.344

65. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Издательство Медиа Сфера. Москва, 2003. 305 с.

66. Романцев М.Г., Коваленко А.Л. (Под ред.). Реамберин в клинической практике. Санкт-Петербург. 2011. 48 с.

67. Румянцева С.А., Ступин В.А., Афанасьев В.В. и др. Рациональная фармакотерапия при сосудистой патологии, или что такое хорошо и что такое плохо.... Москва-Санкт-Петербург. 2014.340 с.

68. Самогальская О. Е. / Эффективность тиотриазолина в различных дозах при хронических диффузных заболеваниях печени // Современная гастроэнтерология — 2006. — № 2 (28). — С. 34 – 39.

69. Самогальская Е.Е. Исследование эффективности разных доз «тиотриазолина» при хронических диффузных заболеваниях печени// Сучасна гастроентерологія.2011. 3(59). 2-8

70. Сидоров В.А., Цыпин Л.Е., Гребенников В.А. Ингаляционная анестезия в педиатрии. М.: ООО «Медицинское информационное агенство».2010

71. Слепушкин В.Д., Женило В.М., Осканова М.Ю., Женило М.В. Мониторинг церебральных функций в анестезиологии и интенсивной терапии. Владикавказ-Ростов-на-Дону – Назрань, 2014.- 200 с.

72. Слепушкин В.Д., Осканова М.Ю., Дзудцев М.А. и др. BIS-мониторинг и церебральная оксиметрия в анестезиологии и интенсивной терапии. Владикавказ, 2011.-70 с.
современное состояние проблемы // Мед. неотлож. состояний. – 2011. – № 6. – С. 20–32.
73. Сологуб Т.В., Горячева Л.Г., Суханов Д.С. и др. Гепатопротективная активность ремаксолола при хронических поражениях печени/ В кн.: Ремаксол. Реферативный сборник экспериментальных и клинических научных работ, процитированных в PubMed. Под ред. Л.Г. Горячевой. Санкт-Петербург. 2012.69-75
74. Спасова А.П. Специфика анестезиологического пособия у пациентов с наркотической и алкогольной зависимостью// Реаниматология, интенсивная терапия, анестезиология. 2002. 1.8-14
75. Спектор Ш.И. Научное обоснование системы комплексной профилактики наркомании и алкоголизма в субъекте Российской Федерации: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Москва. 2008.
76. Стельмах В.В., Козлов В.К., Баранов В.Л. и др. Энерготропная патогенетически ориентированная терапия сукцинатсодержащими препаратами при неалкогольной жировой болезни печени. Методические рекомендации. Санкт-Петербург. 2014. 40 с.
77. Степанова Я. В., Щелкова О. Ю., Лебединский К. М. и др. Прогнозирование послеоперационной боли на основании психологических характеристик больных и стандартизированных болевых стимулов // Анестезиол. и реаниматол. – 2013. – № 3. – С. 58–62.
78. Тихова Г.П. Четырехпольная таблица частот-Бритва Оккама в мире статистики//Регионарная анестезия и лечение острой боли. 2012. 17(3). 69-75
79. Трашкова М. Ю., Лазарев В. В. / Использование эффекта взаимного потенцирования препаратов для ингаляционной и внутривенной анестезии // Лечебное дело 1.2011 стр. 99-104

80. Трембач Н.В., Заболотских И.Б. Периоперационное ведение пациентов с наркотической зависимостью. В кн.: Периоперационное ведение пациентов с сопутствующими заболеваниями. Руководство для врачей. Под ред. И.Б. Заболотских. Практическая медицина. 2018. 261 с.
- Український журнал екстремальної медицини ім. Г. О. Можаяєва. – 2013. – № 4. – С. 109–112.
81. Улезко Т.А. Дезоморфиновая наркомания. Наркология 2011; (10): 54-57.
82. Фаттулаева К.Ф., Нуров А.У., Салтанов А.И. Влияние цитофлавина на раннее постнаркотическое восстановление онкологических больных // Общая реаниматология. 2008. 5. С.45-48
83. Федосеев А.В., Муравьев С.Ю., Бударев В.Н. и др. Аспекты значимости послеоперационной гепатопротекторной терапии в ургентной хирургии // Хирургия. 4.40-46
84. Фуфаев Е.В., Бельских А.Н., Тулупов А.Н. Коррекция реамберином (меглумин натрия сукцинат) свободнорадикального окисления при деструкциях легких // Вестник интенсивной терапии. 2007. 1. 86-90
85. Фуфаев Е.В., Тулупов А.Н. Реамберин в комплексном лечении острых инфекционных деструкций легких // Вестник Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И. Мечникова. 2005.1. 137-139
86. Царев С.А., Кошкина Е.А. Оценка экономической эффективности наркологической помощи потребителям наркотиков на региональном уровне на примере Самарской области в 2007-2010 гг. Наркология 2013; (3): 34-37.
87. Цибуляк В.Н., Гнездилов А.В., Сыровегин А.В., Загорулько О.И.
88. Циркунов В. М. / Фармакологические эффекты Титориазолина в гепатологической клинике // Рецепт. — 2008. — № 1. — С. 69 – 74
89. Чурюканов М.В., Шевцова Г.Е., Загорулько О.И. Послеоперационный болевой синдром: современные представления и пути решения проблемы // Российский журнал боли. 2018.1. С.78-85. DOI: 10.25731/ RASP. 2018.01.011

90. Шмаков А.Н., Марамыгин В.С., Селиванов Н.Л. и др. Методика оценки эффективности послеоперационного обезболивания//Российский журнал боли. 2019. 18(2)ю 24-28 DOI:10.25731/RASP. 2019.02.17
91. Шовкун Л.А., Кампос Е.Д., Романцева Н.Э. ГЕпатопротекторные и антиоксидантные эффекты тиотриазолина при лечении больных туберкулезом легких// Журнал фундаментальной медицины и биологии.2013.2. 73-79
- Электрофизиологические возможности оценки боли в клинике. Анестезиология и реаниматология. 2002; 4: 8—13.
92. ЯковлевА.Ю. Реамберин в практике инфузионной терапии критических состояний. Санкт-Петербург.2008.32 с.
93. BanerjeeG., EdelmanE.J., BarryD.T. etal. High-doseprescribedopioidsareassociatedwithincreasedriskofheroinuseamong United States military veterans// PAIN.2019.160(9). P.2126-2135 DOI: 10.1097/j.pain.0000000000001606Hariman R.J. Cocfin-related sudden cardiac death: a hypothesis correlating basic science and clinical observation// J Clin Pharmacol.1994.34.P.902-911
94. Barrio Perez I.M., Burgos A., Arnalich-Montiel F. et al. Fast-track in endovascular aortic with Desflurane and Sevoflurane: a randomized controlled trial// EJA.2019.36.Suppl.57.P.163
95. Bauman J.L., Grave J.J., Winecoff A.P.,
96. Bimbach D.J., Browne I.M., Kim A. et al. Identification of polysubstance abuse in the parturient// Br.J. Anesth.2001.87/ P/488-490
97. Brownlow H.A., Pappachan J. Pathophysiology of cocain abuse// EJA. 2002.19(6). P.395-411
98. Bryson E/O/? Frost E.A.M. Herioperative addiction/ Springer, 2012. 290 p.
99. Buvanendran A., Kroin J.S. Multimodal analgesia for controlling acute postoperative pain// CurrOpin Anaesthesiol.2009. 22(5). P.212-227
100. Charlton J.E. / ed. Core curriculum for professional education in pain. 3rd ed. // Seattle: IASP Press; 2005.

101. Compton P., Charuvastra V.C., Kintaudi K., Ling W. Pain response in metadon-maintained opioid abusers// *J.Pain*.2000.020. P.237-245
102. Daras M., Tuchman A.J., Koppel B.S. et al. Neurovascular complications of cocaine// *Actaneurol Scand*.1994.90. P.124-129
103. Dickenson A.H., Bee L.A. / Neurobiological mechanisms of neuropathic pain and its treatment. In: Castro-Lopes J., Raja S., Schmelz M., eds. *Pain 2008 — an updated review* // Seattle: IASP Press; 2008: 277—86.
104. Echeverria-Villalobos M., Todeshini A., Stoicca N. et al. Perioperative care of cannabis users: A comprehensive review of pharmacological and anesthetic consideration// *J Clin Anesth*.2019.57.P.41-49
105. Fassoulaki A., Melemeni A., Tsaroucha A., Paraskeva A. / Perioperative pregabalin for acute and chronic pain after abdominal hysterectomy: a randomized controlled trial. // *Eur. J. Anaesthesiol*. 2012; 29 (11): 531—6.
106. Friesen C., Roscher M. / Methadone, commonly used as maintenance medication for outpatient treatment of opioid dependence, kills leukemia cells and overcomes chemoresistance // *Cancer Research*. – 2008. – Vol. 68, № 15. –P. 6059–6064.
107. Fukuda K. Intravenous opioid anesthetic. In: Milltr R.D. editor *Millers anesthesia*. 6th ed. Philadelphia.PA:Elsevier, 2005
108. Gardiner S. J., Begg E. J. / Pharmacogenetics, drug-metabolizing enzymes, and clinical practice // *Pharmacological Reviews*. – 2006. – Vol. 58, № 3. – P. 521–590.
109. Gasche Y., Daali Y., Fathi M. et al. / Codeine intoxication associated with ultrarapid CYP2D6 metabolism // *N. Engl. J. Med*. December. – 2004. – Vol. 351, № 27. – P. 2827–2831.
110. Gray E. (2014-02-04). “Heroin Gains Popularity as Cheap Doses Flood the US” *TIME*. Com. Retrieved 2016-02-12
111. Gregory L. H. / Opioid metabolism and effects of cytochrome P450 // *Pain Medicine*. – 2009. – Vol. 10, Issue Supplement s1. – P. S1–S48.

112. Gutstein H.B., Akil H. “Chapter 21. Opioid Analgesia”. In Brunton L.L.;Lazo J.S., Parker K.L., editors. Goodman and Gilman the pharmacological basis of therapeutics. <http://www.acctssmedicine.com/content.asp?aID=940653>. Accessed 30 Sep 2010
113. https://static-2.rosminzdrav.ru./Доклад_в_правительствоРф...01.06.2015.
114. Jatlov P., Barach P.G., Van Dyke C. et al. Cocaine and Succinylcholine sensitivity. A new caution// *Anesth.Analg.*1979. 58. P.236-238
115. June R., Aks S.F., Keys N., Wahl M. Medical outcome of cocaine body stuffers// *J Emerg Med.*2000.18.P.221-224
116. Kalso E. / Pharmacological management of pain: anticonvulsants and adjuvant analgesics. In: Justins D.M., ed. Pain 2005 — an updated review. // Seattle: IASP Press; 2005: 19—29.
117. Khelemsky Y., Goldberg A.T., Hurd Y.L et al. Perioperative Patients Beliefs Regarding Potential Effectiveness of Marijuana (Cannabinoids) for Treatment of Pain^ A Prospective Population Survey// *Regional Anesthesia and Pain Med.* 2017. 42(5). P 652-659. DOI: 10.1097/AAP.0000000000000654
118. Koji Sakata, Kazuhiro Kito, Naokazu Fukuoka et al. Cerebrovascular reactivity to hypercapnia during sevoflurane or desflurane anesthesia in rats//*Korean J Anesthesiol.* 2019. 72(3). P.260-264. DOI: <https://doi.org/10.4097/kia.d.18.00244>
119. Kuczkowski K. Anesthetic implications of drug abuse in pregnancy// *J. ClinAnesth.* 2003. 15. P.3547-358
120. Landoni G., Biondy-Zoccai G.G.L., Zangrillo A. et al. Desflurane and Sevoflurane in Cardiac Surgery: a Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials// *J Cardiorhoracic and Vascular Anesthesia.* 2007. 21(4). 502-511
121. Laulin J.P., Celeiner E., Laucher A. Opiate tolerance to daily heroin administration. An apparent phenomenon associated with enhanced pain sensitivity// *Neuroscience.*1999. 89. P.631-636

122. LavandHomme P. Opioid-free anaesthesia Pro damned if you don't use opioid during surgery//EJA. 2019. 36(4). P. 247-247. DOI: 10.97/ EJA.000000000000966
123. Limmtn J., Wyffels P., Berrevoet F., Vanlander A. et al. Effects of propofol and sevoflurane on hepatic blood flow: a randomized controlled trial// BMC Anesthesiology.2020. 20. P.241 DOI: 10.1186/s 12871-020-01150-3
124. Lirk P., Rathmell J.P. Opioid-free anaesthesia Con it is too early to adopt opioid-freeanaesthesia today// EJA.2019. 36(4) .P.250-254. DOI: 10.1097/EJA.000000000000965
125. Livingstone M.D., Barnett T.E., Delcher C., Wagenaar A.C. Recreational Cannabis Legalization and Opioid-Related Dearh in Colorado, 2000-20015//Am. J. Public Healh. 2017.107(11). P.1827-1829. DOI: 10.2105/AJPH.2017.304059
126. Loeser J.D. / Five crises in pain management. // Pain Clin. Updates. 2012; 20 (1): 1—4.
127. Lopes C.G., Nunes R.R., Cavalcante S.L. et al. EEG monitoring during anesthesia of patients under the influence of cocain// EJA.2017.34 (suppl.55). P.398
128. Lucena J., Blanco M., Jurado C., et al. Cocain-related sudden death: a prospective investigation in south-west Spain// Eur.Heart J. 2010.31(3). P.318-329
129. Ma Z.Gu.,Zhang W., Ren B. The effect of cannabioiod receptor 2 agonist JWHO 15 on the heperalgesia induced by remifentanil//EJA.2012. 291. Suppl.501. P.195
130. Manchkanti L., Singh A. Therapeutic opioids. A ten-year perspective on the covlexities and complication of the escalating use, abuse, and nonmedical use of opioids//Pain Physician. 2008. 11 (2suppl). P. 63-88
131. Mata Francisco N.C., Gonzalez Suarez C.M., Suarez Femendez S. et al. Anesthetic management in a patient with narcolepsy// EJA.2019.36. Suppl.57. P.81
132. Meuders C., France M.-N., Scholters J.-L., Lavand'homme P / Addition of ketamine to morphine PCA in patient suffering severe postoperative pain: Effect of a perioperative intake of opioids // Eur. J. Anaesthesiol. 2010; 27 (47): 14.

133. Molin, Silue Z.F., Dai, Cleber R.P., de Fraga, Raquel S. et al. Differential protective effects of anaesthesia with sevoflurane or isoflurane: An animal experimental model simulating liver transplantation// *EJA*.2014. 31(12). 695-700. DOI:10.1097/EJA.000000000000127
134. Moller A.M. / Ethical requirements in Europe: different legislations, different traditions; the Danish perspective. // *Eur. J. Anaesthesiol.* 2013; 30 (2): 65—72.
135. Mehta V., Lengford R.M. Pain management for opioid dependent patients// *Anesthesia*.2006. 61. P.269-276
136. Narinder R. Current issues in postoperative pain management//*EJA*.2016. 33(3). P.160-171 DJI: 10. 1097/ ELA. 000000000000366
137. National Institute on Drug Abuse. National Household Survey on Drug Abuse Population Estimates.HHS 91-1732. Washington, DC, USA: US Department,1990
138. Ndikum-Moffor F.M., Schoeb T.R., Roberts S.M. Liver toxicity from norcocainnitrooxide, an N-oxidative metabolism of cocaine// *J PharmacolExp Ther.*1998.284.P.413-419
139. Noreen J., Korman J., Musing M. et al. Effects of pre-operative recreational smoked cannabis use on opioid consumption following inflammatory bowel disease surgery. A historical cohort study// *AJA*.2019. 36(9). P. 705-706/ DOI: 10.1097/EJA.0000000000001044
140. Norie K.C., Thormhill-Joyes M., Robinson C. Cocaine use, hypertension, and-stage renal disease// *Am J. Kidney Dis.*2001. 38. P.523-528
141. Office for National Statistics Report: ONS drug-related deaths database: first results for England and Wales 1993-97. *Health Statistics Quarterly* 2000.
142. Poli G. Pathogenesis of liver fibrosis: role of oxidative stress//*Moll Aspects Med.*2000;21(3). P.49-98
143. Protti A., Carre J., Frost M.T., Taylor V. et al. Succinate recovers mitochondrial oxygen consumption in septic rat skeletal muscle// *Crit. Care Med.* 2007.35(9). P.2150-2155

144. Rapp S.E., Ready L.B., Nessly M.L. Acute pain management in patients with prior opioid consumption: a case controlled retrospective review// *Pain*.1995. 61. P.195-201
145. Rawal N. / Postoperative analgesia and patient outcome. In: Justins D.M., ed. *Pain 2005 — an updated review.* // Seattle: IASP Press; 2005: 157—9.
146. Roizen M.F. Anesthetic implication of concurrent disease/ In: Milltr R.D., ed. *Anesthesia*.5 th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone.2000. P.903-1015
147. Saeed K., Arash Farbood, Elham Sabokseir, Mandana Grani. Effect of Pre-operation Oral Gabapentin on Postoperative Pain in Opioiddependent Patients undergoing Orthopedic Surgeries of the Lower Extremity: A Randomized Double-blind Placebo-controlled Trial// *J .Pain Relief.* 2019. V.8(1).336-340 DOI:10.4172/2167-0846.1000336
148. Schweak E.C., Mariano E. Designing the ideal perioperative painmanagement plan starts with multimodal analgesia// *Korean J. Anaesthesiol.*2018. 71(5). P345-352. DOI:<https://doi.prg/10.4097/lja.d/18.0027>
149. Shin, Seokyung, Joo, Dong J., Kim, Myoung S. et al. Propofol intravenous anaesthesia with desflurane compared with desfluraneakone on postoperative liver function after living-donor liver transplantation// *EJA.* 2019.36(9). 656-666 DOI: 10.1097/EJA.0000000000001018
150. Soelberg C.D., Brown R.E.Jr., DuVivier D. et al. The US Opioid Crisis Current Federal and State Legal Issues// *Amesthesia Analgesia.*2017. 125(5). P.1675-1681. DOI : 10.1213/ANE. 0000000000002403
151. Solani L., Gourgiotis S., Salemis N.S., Koukis I. Bilateral pneumotorax,lung cavitation, and pleural empyema in a cocain addict// *Gen ThoracCardivasc Surg.* 2008. 56(12). P.610-612
152. Staender S., Schaer H., Clergue F., Gerber H. et al. / A Swiss anaesthesiology closed claims analysis: report of events in the years 1987-2008. // *Eur. J. Anaesthesiol.* 2011; 28 (2): 85—91.

153. Stoelting R.K., Dierdorf S.F. Psychiatric illness and substance abuse. In: Stoelting R.K., Dierdorf S.F., editors. Anesthesia and co-existing diseases. 4th ed. New York^ Churchill Livingstone:2002,p.629-654
154. Thakur V., Goodley C., Weed S. et al. Case reports .Cocaine-associated accelerated hypertension and renal failure//Am J Med Sci.1996.312.P.295-298
155. Trainor P., Lindgreen L., Rothenberg P.H. Changes in hepatocellular integrity during and after desflurane or isoflurane anaesthesia in patients undergoing breast surgery// Br J Anaesth.1998. 80(1). P.87-89
156. Trouvin L.H. Farinotti R., Haberer P. et al. Pharmacokinetics of midazolam in anaesthetized cirrhotic patients// Br J Anaesth/1988.60.762-767
157. Turovski S.G., Jank K.E., Fung Y.L. Inactivation of hepatic enzymes by inhaled nitrite-in vivo and in vitro studies//AAPS J. 2007.9(3). P.298-305
158. Veyckemans F. Opioid-free anaesthesia. Still a debate?//EJA. 2019. 36(4). 245-246. DOI: 10.1097./EJA.0000000000000964
159. Wanless I.R., Dore S., Gopinath N. et al. Histopathology of cocaine hepatotoxicity; Report of four patients//Gastroenterology.1990.98.P.497-501
160. Weiskopf R.B., Eger E.L., Lonesku P. et al. Desflurane does not produce hepatic or renal injury in human volunteers// AnesthAnalg. 1992. 74(4). P.570-574