

© Коллектив авторов, 2010
УДК 616.366-002-089.87:616.381-072.1-089.5-032::611.14

А.М.Овезов, С.В.Брагина, П.В.Прокошев

ЦИТОФЛАВИН ПРИ ТОТАЛЬНОЙ ВНУТРИВЕННОЙ АНЕСТЕЗИИ

Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф.Владимирского
(дир. — чл.-кор. РАМН, проф. Г.А.Онопrienко), Москва

Ключевые слова: тотальная внутривенная анестезия, цитофлавин, кардиопротекция, нейропротекция, безопасность анестезии, посленаркозная реабилитация.

Введение. Одним из приоритетных направлений современной анестезиологии является оптимизация анестезиологического пособия в различных областях хирургии. При этом серьёзное значение придается ранней посленаркозной активизации пациентов, ключевыми моментами которой являются уменьшение фармакологической нагрузки (либо применение препаратов, соответствующих концепции «fast track anesthesia») и сокращение сроков послеоперационной искусственной вентиляции легких (ИВЛ) с ранней экстубацией трахеи (разумеется, при наличии соответствующих показаний). Не менее важным аспектом повышения качества анестезиологического обеспечения является профилактика и ранняя коррекция проявлений хирургического стресса, т.е. — органопротекция, носящая мультимодальный характер [7, 13–15].

С этих позиций наше внимание привлёк отечественный препарат цитофлавин (НТФФ «ПОЛИСАН», Санкт-Петербург), обладающий антиоксидантным, кардиопротективным, метаболотропным и нейротропным свойствами [1, 3]. В литературе последних лет обосновано использование цитофлавина в кардиоанестезиологии [5, 6], показана целесообразность назначения препарата при острой цереброваскулярной ишемии [1, 3, 10] и для восстановления после длительных абдоминальных операций [9], рекомендуется его применение в комплексной интенсивной терапии [1, 2]. Однако мы не обнаружили работ, посвященных изучению возможности использования органопротективных и нейрометаболических свойств цитофлавина при наиболее распростра-

ненных типах операций с позиций доказательной медицины.

Цель исследования — определение влияния отечественного препарата цитофлавин на течение тотальной внутривенной анестезии при операциях средней продолжительности (на примере лапароскопической холецистэктомии).

Материал и методы. Дизайн исследования — двойное слепое, контролируемое, рандомизированное, клиническое, проспективное. Обследовано 30 пациенток с хроническим калькулезным холециститом, оперированных в абдоминальном отделении МОНИКИ им. М.Ф.Владимирского в 2009 г. Всем больным была выполнена лапароскопическая холецистэктомия в условиях тотальной внутривенной анестезии (ТВА). Физический статус пациенток — ASA_{II}–ASA_{III}, операционный риск по МНОАР — II–III степени, возраст — от 19 до 79 лет. Критериями исключения из исследования были: мужской пол (с учетом показанной F.F.Buchanan и соавт. (2006) зависимости продолжительности периода реадaptации от пола [12]), отказ больной от участия в исследовании, физический статус класса ASA_{IV}, переход на открытую операцию, наличие в анамнезе поливалентной аллергии, декомпенсированного сахарного диабета, острого нарушения мозгового кровообращения, эпилепсии, алкоголизма, органического поражения центральной нервной системы. Проведение анестезиологического пособия обеспечивала одна и та же бригада врачей для исключения так называемого «человеческого фактора».

Непосредственно перед операцией пациенток случайным образом разделяли на: группу А — контрольная (n=15) и группу Б — основная (n=15). В качестве контрольного препарата использовали эссенциале, дающий схожую окраску в растворе. Анестезиолог получал готовый раствор в предоперационной (всегда одинаковый флакон с жидкостью одного цвета и одного объёма), не располагая информацией о его составе. Инфузию раствора эссенциале (20 мл, разведенного на растворе глюкозы 5% — 250 мл) или цитофлавина (20 мл, разведенного таким же образом) начинали сразу после наложения карбоксиперитонеума со скоростью 4,5 мл/мин, согласно рекомендациям производителя [3], параллельно с обычной инфузионной терапией.

ТВА всем больным проводили по стандартной схеме: премедикация: реланиум 10 мг внутримышечно за 30 мин до подачи пациентки в операционную, кеторолак 2,0 внутримы-

шечно — в операционной; индукция: пропофол 1,5–2 мг/кг, фентанил 2,5–3 мкг/кг, миоплегию осуществляли введением эсмерона 0,6 мг/(кг•ч); поддержание анестезии — ИВЛ: O_2 (Fi=40%) + воздух, внутривенная инфузия фентанила 3–5 мкг/(кг•ч) и пропофола 5–7 мг/(кг•ч).

Объём мониторинга: электрокардиография (ЭКГ), частота сердечных сокращений (ЧСС), неинвазивное артериальное давление — систолическое (АДс), диастолическое (АДд) и среднее (АДср), пульсоксиметрия (SpO_2), капнография ($EtCO_2$), температура тела (монитор Nihon Kohden BSM 2301, Япония). Глубину угнетения сознания оценивали с помощью компьютерной обработки монополярной электроэнцефалограммы, определяя её частотный спектр и информационную насыщенность (ИНЭЭГ) [8]. Полученные результаты фиксировали в виде электронной наркозной карты с последующим аудитом критических инцидентов (КИ) по следующим критериям: $SpO_2 < 95\%$; $90 < АДс > 160$ мм рт. ст.; $60 < ЧСС > 100$ мин⁻¹; $25 < ИНЭЭГ > 55\%$. Рассчитывали частоту критических инцидентов (ЧКИ) и индекс частоты критических инцидентов (ИЧКИ) [4]. Осуществляли лабораторный контроль Hb, Ht, гликемии, электролитов, лактата, КОС и газов крови (анализатор Stat Profile Ultra — 10С, США). Результаты исследования регистрировали на 10 этапах (контрольных точках для ЧКИ) операции и анестезиологического пособия: I — поступление в операционную; II — после интубации и перевода на ИВЛ; III — разрез кожи; IV — начало инсuffляции CO_2 ; V — выделение желчного пузыря; VI — холецистэктомия; VII — конец операции; VIII — экстубация; IX — 5-я минута после экстубации; X — 10-я минута после экстубации.

Кроме того, с момента окончания операции фиксировали в секундах: T_1 — время пробуждения, T_2 — время до экстубации, T_3 — время ориентации, T_4 — время до готовности к переводу из операционной (достижение 9–10 баллов по шкале J.Aldrete [11]).

Статистическую обработку (описательная статистика, попарный t-критерий для зависимых выборок, критерий Крускала—Уоллиса) полученных результатов выполняли с помощью пакета программ Analysis ToolPak — VBA (MS Excel 2007) и модульной программы анализа и обработки данных AtteStat 1095. Нормальность распределения определяли тестом Шапиро—Уилка. Данные представлены в виде $M \pm m$. Статистически достоверным считали значение $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. Как показано в табл. 1, группы были репрезентативны по возрасту, массе тела, физическому статусу по ASA, продолжительности операции и анестезии, потребности в препаратах для проведения ТВА и в объёме инфузионной терапии.

В табл. 2 приведены динамические значения некоторых мониторируемых параметров, из которых обращают на себя внимание: достоверное снижение АД к моменту разреза кожи в обеих группах с последующим повышением до исходного уровня, а также уменьшение ЧСС на основных этапах оперативного вмешательства, более выраженное и статистически значимое в основной группе. Уровень SpO_2 достоверно повышался на фоне ИВЛ в обеих группах, однако, если в группе Б после восстановления спонтанной вентиляции он практически соответствовал исходному, то в группе А на VIII–X этапах сатурация была ниже исходной ($p < 0,05$).

Характеризуя период посленаркозной реабилитации, отметим, что после экстубации у

больных группы А отмечали повышение АДср на 13,5% ($p < 0,05$) и ЧСС — на 14,7% ($p < 0,05$), при снижении SpO_2 на 2,7% ($p < 0,05$) от первоначальных значений. В группе Б гипердинамической реакции сердечно-сосудистой системы не наблюдали, SpO_2 оставалась стабильной, а ЧСС была достоверно ниже, чем в контрольной группе в течение всего периода реадaptации на 10,1–14,9%.

При сравнении групп между собой выявлена разница в средних значениях ЧСС (выше на 13–18%, $p < 0,05$) на различных этапах исследования и SpO_2 (ниже на 2%, $p = 0,03$) на основном этапе операции в контрольной группе.

Таким образом, гемодинамический профиль течения тотальной внутривенной анестезии в обеих группах носил однонаправленный характер, однако в основной группе средние значения изученных параметров были менее вариabельны, отмечались отсутствие тахикардии и стабильность уровня кислородного насыщения (SpO_2), что в совокупности подтверждает наличие антигипоксического, отрицательного хронотропного и кардиопротекторного эффектов цитофлавина, описанного ранее [1, 2, 5, 6].

При эквивалентной потребности в пропофол и фентаниле (см. табл. 1) уровень угнетения сознания был одинаков в обеих группах до окончания операции (рисунок). Интраоперационные колебания ИНЭЭГ в пределах от (41,3±4,7) до (53,1±2,7)% соответствовали понятию «адекватная анестезия» в обеих группах и были достоверно ниже исходных. Однако после прекращения подачи анестетика, на VII этапе, ИНЭЭГ в группе Б повысилась до (65,8±5,6)% с (44,7±3,5)%,

Таблица 1

Общая характеристика групп ($M \pm m$)

Показатели	Группа А (n=15)	Группа Б (n=15)
Возраст, годы	48,3±4,5	50,3±4,0
Масса тела, кг	78,5±3,9	78,5±3,1
Физический статус по ASA, %:		
ASA _I	53,3	53,3
ASA _{III}	46,7	46,7
Время, ч:		
операции	1,0±0,1	1,2±0,1
анестезии	2,5±0,2	2,4±0,1
Потребность в препаратах за время операции:		
пропофол, мг/(кг•ч)	6,8±0,7	6,4±0,8
фентанил, мкг/(кг•ч)	3,9±0,5	3,5±0,3
эсмерон, мг/(кг•ч)	1,0±0,1	0,9±0,1
Объём инфузии, мл/(кг•ч)	7,4±0,8	7,2±1,0

Примечание. Везде $p > 0,5$ между группами.

Таблица 2

Динамика АД, ЧСС и SpO₂ на этапах исследования (M±m)

Этап	Группа	Показатели				
		АДс, мм рт. ст.	АДд, мм рт. ст.	АДср, мм рт. ст.	ЧСС, мин ⁻¹	SpO ₂ , %
I	A	137,6±8,2	74,8±4,2	96,0±5,0	89,6±4,2	97,7±0,5
	Б	141,3±8,2	80,8±2,6	98,1±5,1	84,6±3,3	97,0±0,9
II	A	125,6±8,3	79,3±8,2	98,7±8,2	97,1±4,8*	99,4±0,2*
	Б	128,8±5,8*	76,0±4,1	90,7±4,7	85,1±3,4	99,9±0,1*
III	A	108,3±5,4*	61,4±3,6*	79,1±3,5*	84,0±4,2	99,0±0,3*
	Б	117,5±6,5*	73,2±5,3#	86,4±5,7	76,3±3,2*	99,9±0,1*
IV	A	117,8±6,3*	68,5±6,3	85,7±5,6	88,6±5,1	99,2±0,3*
	Б	126,2±6,3*	76,1±4,9	90,2±5,2*	72,6±2,8*#	99,9±0,1*
V	A	126,3±7,4	78,7±4,7	95,3±5,6	79,1±5,7	98,9±0,4
	Б	132,4±5,0	82,5±5,4	100,9±5,5	74,0±3,6*	100,0±0,0* #
VI	A	131,7±5,3	79,1±3,3	92,5±3,2	86,6±4,7	99,3±0,2*
	Б	130,8±5,1	78,3±4,7	95,0±5,4	72,0±2,0* #	99,7±0,2*
VII	A	132,5±6,5	80,2±3,1	99,2±4,0	85,3±5,0	98,9±0,6
	Б	140,9±4,7	81,3±1,6	103,6±2,4	76,8±3,2*	99,7±0,2*
VIII	A	149,9±8,6	88,1±3,1*	109,9±7,2*	102,8±4,3*	95,1±1,0*
	Б	143,0±3,6	81,3±2,6	97,1±1,9	87,5±4,6* #	97,1±1,0
IX	A	137,3±6,0	78,5±1,9	95,4±2,8	91,1±3,9	95,0±1,0*
	Б	139,8±3,6	81,2±3,4	100,5±4,7	82,8±2,3*	95,8±1,0
X	A	134,6±4,8	81,1±3,7	99,2±4,4	87,4±2,5	95,3±0,7*
	Б	136,4±4,1	78,5±3,3	96,9±4,6	82,1±2,3	95,7±0,8

* p<0,05 внутри групп по отношению к I этапу.

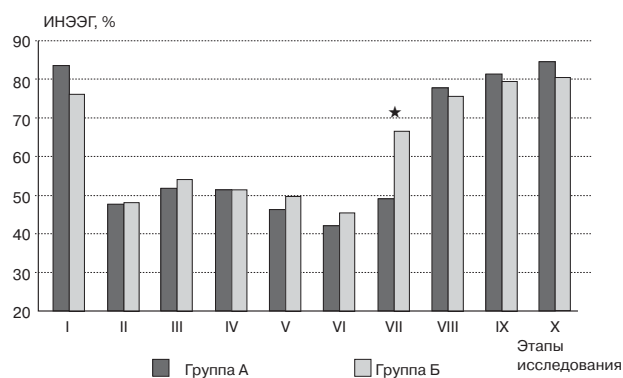
p<0,05 между группами на этапах исследования.

$p_1<0,001$, тогда как в контрольной группе она оставалась неизменной — (48,5±6,4)%. Такая межгрупповая разница ($p=0,028$) в степени угнетения сознания обусловила более быстрое течение периода посленаркозной реабилитации у пациентов основной группы: время пробуждения у них было короче в 2 раза ($p=0,0018$), а экстубация трахеи произведена быстрее в 1,6 раза, ($p=0,0363$) (табл. 3). По-видимому, именно нейрометаболиче-

ский эффект цитофлавина [1, 3, 9, 10] обусловил более раннее восстановление ориентации больных по сравнению с контрольной группой и более быстрое достижение ими готовности к переводу в палату, т.е. 9–10 баллов по шкале Алдрета (в 1,6 раза, $p=0,0298$ и $0,0073$ соответственно).

При оценке частоты критических инцидентов было обнаружено, что интраоперационная ЧКИ в группе А составила в среднем $0,66\pm0,11$ на этап исследования, а в группе Б — $0,36\pm0,06$ ($p=0,028$); а ИЧКИ — 2,62 и 1,44 в 1 ч соответственно. В течение периода выхода из наркоза средняя ЧКИ в группе А составила $0,7\pm0,24$, в группе Б — $0,3\pm0,06$ ($p>0,05$); ИЧКИ — 5,2 и 3,6 в 1 ч. Следовательно, применение цитофлавина позволило повысить безопасность ТВА при лапароскопической холецистэктомии. Анализ структуры КИ показал, что это произошло в основном за счет снижения их количества со стороны АДс и ЧСС, как интраоперационно, так и в период посленаркозной реабилитации.

Оценка до- и послеоперационных лабораторных данных показала наличие их незначительных, в пределах нормы, колебаний значений внутри групп и отсутствие статистически значимой межгрупповой разницы.



Динамика ИНЭЭГ на этапах исследования в группах.

★ — $p<0,05$ между группами.

Таблица 3

Временные характеристики восстановительного периода

Группа	T ₁ , мин	T ₂ , мин	T ₃ , мин	T ₄ , мин
А (n=15):				
М	13,68	23,35	24,51	32,11
ДИ	3,46	5,74	5,95	6,44
±m	1,76	2,93	3,04	3,29
Б (n=15):				
М	6,74	15,00	15,58	19,92
ДИ	1,46	4,71	4,77	5,10
±m	0,74	2,40	2,43	2,60
p	0,0018	0,0363	0,0298	0,0073

Примечание. ДИ — доверительный интервал с $p=0,95$ ($\pm$); $\pm m$ — стандартная ошибка.

Резюмируя обсуждение результатов, полученных в настоящем исследовании, проведенного в соответствии с критериями доказательной медицины, отметим перспективность дальнейшего изучения возможности применения цитофлавина при различных вариантах анестезиологического обеспечения операций различной продолжительности, так как, на наш взгляд, накопление сведений о положительных свойствах препарата способно расширить показания к его назначению в ближайшем будущем.

Выводы. 1. При одинаковой продолжительности и одностипности оперативного вмешательства выявлена равная потребность в препаратах для тотальной внутривенной анестезии как при использовании цитофлавина, так и в контрольной группе.

2. Применение цитофлавина благоприятно влияет на течение тотальной внутривенной анестезии при операциях средней продолжительности, оказывая кардиопротективное действие и стабилизируя параметры гемодинамики, в большей степени частоту сердечных сокращений.

3. Применение отечественного препарата «Цитофлавин» достоверно уменьшает интраоперационную частоту критических инцидентов в 1,8 раза и сокращает их количество в период послеанаркозной реабилитации в 2,3 раза, повышая безопасность анестезиологического пособия.

4. Использование цитофлавина при тотальной внутривенной анестезии положительно влияет на течение периода послеанаркозной реабилитации при лапароскопической холецистэктомии, оказывая нейропротективное действие и достоверно сокращая время пробуждения в 2 раза, а сроки экстубации, ориентированности и готовности больных к переводу — в 1,6 раза.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Афанасьев В. В. Цитофлавин в интенсивной терапии: Пособие для врачей.—СПб., 2005.—36 с.
2. Багненко С.Ф., Батоцыренов Б.В., Горбачев Н.Б. и др. Применение цитофлавина в коррекции метаболических нарушений у больных с разлитым перитонитом в послеоперационном периоде // Вестн. интенс. тер.—2006.—№ 3.—С. 29–32.
3. Инструкция по медицинскому применению препарата Цитофлавин® (дата введения 23 декабря 2005 г. по приказу Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития).
4. Казакова Е.А. Внутренний медицинский аудит на основе регистрации критических инцидентов в отделении анестезиологии многопрофильной клиники: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.—М., 2007.—24 с.
5. Надирадзе З.З., Бахарева Ю.А., Каретников И.А. Цитофлавин как дополнительный метод защиты миокарда при операциях с искусственным кровообращением // Общ. реаниматол.—2006.—№ 3.—С. 28–32.
6. Николаев А.А. Изменения гемодинамики при использовании цитофлавина во время операций коронарного шунтирования на работающем сердце: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.—СПб., 2005.—24 с.
7. Овечкин А.М. Хирургический стресс-ответ, его патофизиологическая значимость и способы модуляции // Регионарная анест. и лечение острой боли.—2008.—№ 2.—С. 49–62.
8. Петров О.В. Информационные методы оценки состояния и защиты ЦНС при хирургических операциях: Автореф. дис. ... д-ра биол. наук.—М., 1997.—33 с.
9. Синьков С.В., Миндияров А.Ю. Влияние цитофлавина на восстановление после общей анестезии при длительных абдоминальных операциях // Клин. и эксперим. исследования.—2006.—№ 1 (7).—С. 10–14.
10. Юденкова О., Жуков В. Применение цитофлавина в первые часы развития острой цереброваскулярной ишемии // Врач.—2006.—№ 5.—С. 67–70.
11. Aldrete J.A. The post-anesthesia recovery score revisited // J. Clin. Anesth.—1995.—Vol. 7.—P. 89–91.
12. Buchanan F.F., Myles P.S., Kate Leslie K. et al. Gender and recovery after general anesthesia combined with neuromuscular blocking drugs // Anesth. Analg.—2006.—Vol. 102.—P. 291–297.
13. Haller G., Stoelwinder J., Myles P.S., McNeil J. Quality and safety indicators in anesthesia // Anesthesiology.—2009.—Vol. 110.—P. 1158–1175.
14. Lubarsky D.A. Fast-track in the postanesthesia care unit: unlimited possibilities // J. Clin. Anesth.—1996.—Vol. 8.—P. 70–72.
15. Papadakis P.J., Ritzel G.A. FAST TRACK: What Is It? // Anesthesiol. Clin. North Amer.—1997.—Vol. 15, Is. 4.—P. 823–828.

Поступила в редакцию 27.11.2009 г.

A.M.Ovezov, S.V.Bragina, P.V.Prokoshev

CYTOFLAVIN IN TOTAL INTRAVENOUS ANESTHESIA

The influence of domestic preparation «Cytoflavin» on the course of total intravenous anesthesia was studied in operations of mean duration in 30 patients. It was found that cytoflavin did not influence the need of anesthetic and narcotic analgetic, had cardioprotective effect and stabilized the hemodynamic parameters, the intraoperative frequency of critical incidents became 1.8–2.3 times less ($p=0.028$), increasing safety of anesthesia, positively influenced the course of the postanesthetic rehabilitation, made the period of recovery 2 times shorter and the terms of extubation, orientation and readiness of the patient to transportation 1.6 times shorter.