

ПЕРИОДЫ ПОСТНАРКОЗНОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ И ДОЗИРОВАНИЕ СРЕДСТВ ДЛЯ НАРКОЗА ПРИ ЛАПАРОСКОПИЧЕСКОЙ ХОЛЕЦИСТЭКТОМИИ: РЕЗУЛЬТАТЫ РЕТРОСПЕКТИВНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Е. А. Чуенкова, С. В. Симушкин, Л. Е. Зиганшина¹

При проведении ретроспективного нерандомизированного описательного когортного исследования 585 наркозных карт пациентов, подвергшихся плановой лапароскопической холецистэктомии, установлено отсутствие влияния возраста и пола пациентов на длительность периодов постнаркозной реабилитации. Дозы тиопентала натрия, промедола и кетамина влияют на длительность периодов постнаркозной реабилитации в пределах 12 %. Необходим дальнейший поиск и изучение факторов, влияющих на длительность постнаркозной реабилитации, с целью повышения безопасности и адекватности общей анестезии.

Ключевые слова: длительность периодов постнаркозной реабилитации; ретроспективный анализ; тиопентал натрия; промедол (тримеперидин); кетамин; адекватность анестезии.

ВВЕДЕНИЕ

Одной из нерешённых проблем анестезиологии со времён её становления (применение эфирного наркоза Уильямом Т. Г. Мортонем [1]) остается профилактика осложнений общей анестезии и выявление факторов, предрасполагающих к их развитию. Одним из осложнений является интраоперационное пробуждение, влекущее за собой каскад грозных реакций — от развития посттравматических стрессовых расстройств [9] до формирования хронического болевого синдрома [2]. Достоверные статистические данные по частоте интраоперационного пробуждения в нашей стране отсутствуют [3].

Широко используется множество методов оценки адекватности общей анестезии, мониторинг витальных функций, начиная с традиционных клинических и распространяясь в такую высокотехнологичную область, как позитронно-эмиссионная томография. Однако нерешённым остается вопрос об адекватности доз анестетиков для достижения наиболее безопасной анестезии. Так, получены чёткие доказательства неадекватности применения субанестезирующих доз средств для наркоза; одновременно персистирует мнение о необходимости их уменьшения для сокращения длительности периодов постнаркозной реабилитации. В связи с этим актуальным является изучение зависимости длительности периодов постнаркозной реабилитации от величины доз анестетиков и других факторов на большом клиническом материале — в формате фармакоэпидемиологического исследования. Такие исследования ранее проведены не были.

Целью исследования явилось выяснение потенциальной взаимосвязи между дозами средств для нарко-

за и длительностью периодов постнаркозной реабилитации с учетом пола и возраста пациентов.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Мы провели ретроспективное выборочное фармакоэпидемиологическое (нерандомизированное описательное когортное) исследование. Из всех наркозных карт, сохранившихся в архиве Республиканской клинической больницы МЗ РТ за период с января 1997 г. по июнь 2004 г, были выбраны карты, соответствовавшие критериям включения:

вид оперативного вмешательства — лапароскопическая холецистэктомия,

набор использованных средств для наркоза идентифицирован (пациентам были введены в каждом случае одни и те же средства для наркоза в различавшихся дозах).

Отобрано 585 карт для анализа. Исследование было сплошным в выделенной группе. Из проанализированных наркозных карт следовало, что лишь один случай анестезиологического обеспечения сопровождался осложнением — развитием ларингоспазма, который был успешно купирован. Во всех включенных в исследование наркозных картах не было указаний на наличие какой-либо тяжелой сопутствующей патологии. Проведена ретроконверсия данных наркозных карт методом ручного ввода в электронную базу: ФИО, возраст, пол, время начала анестезии, начала и окончания оперативного вмешательства, а также этапы постнаркозной реабилитации, использованные лекарственные средства и их дозы.

Рассматривали следующие периоды постнаркозной реабилитации в минутах:

время от окончания операции до перевода на самостоятельное дыхание,

время от окончания оперативного вмешательства до экстубации,

¹ Казанский федеральный университет, Казань; Республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Республики Татарстан, Казань.

время от окончания оперативного вмешательства до перевода в палату.

Проведение исследования одобрено локальным Этическим комитетом ГБОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия».

Для статистической обработки результатов использовали пакет статистических программ SPSS13. Выявление факторов, влияющих на длительность периодов постнаркозной реабилитации, проводили с применением процедуры многофакторного статистического анализа. Вычисляли матрицу выборочных коэффициентов корреляции, по которой проводили первичный анализ взаимосвязей и отбрасывали факторы, обладающие слабовыраженной степенью влияния. Оценку степени влияния проводили по величине коэффициента корреляции, корреляционному отношению и уравнению множественной регрессии. Дальнейший анализ проводили с помощью методов сравнения качества моделей линейной регрессии — критерий Фишера [4]. Кроме того, степень влияния факторов на длительность периодов постнаркозной реабилитации изучали, разделяя всю совокупность данных на соответствующие группы, и проводили многофакторный дисперсионный анализ.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В группе пациентов из 585 человек, подвергшихся операции лапароскопической холецистэктомии, было 66 мужчин и 519 женщин в возрасте от 16 до 83 лет (табл. 1). Анестезиологическое обеспечение во всех случаях проведено идентичным набором средств для наркоза: тиопентал натрия, тримеперидин (промедол), кетамин, суксаметоний (листенон или дитилин), пипекурония бромид (ардуан), анксиолитические средства бензодиазепинового ряда.

Ввиду того, что дозы анксиолитиков и миорелаксантов были практически одинаковыми у всех пациентов, при проведении статистического анализа эти препараты не учитывали. Рассматривали дозы промедола, кетамина и тиопентала натрия в миллиграммах.

На первом этапе исследования проанализирована общая структура связей между рассматриваемыми характеристиками с использованием методов корреляционного анализа. Найдена матрица парных коэффициентов корреляции Пирсона (r), статистическую значимость которых определяли с помощью преобразования Стьюдента:

$$T = \frac{r\sqrt{n-2}}{\sqrt{1-r^2}},$$

где $n = 585$, r — соответствующий коэффициент корреляции. Значение p вычисляли по распределению Стьюдента с $(n - 2)$ степенями свободы (табл. 2).

При столь большом объеме выборки можно ожидать, что даже слабо связанные характеристики будут иметь высоко значимый выборочный коэффициент

корреляции. В данном исследовании рассматривали возможность практического применения выявленных зависимостей. Степень практической применимости таких зависимостей определяли посредством коэффициента детерминации $D = r^2 \cdot 100\%$, показывающего долю изменчивости прогнозируемой характеристики (в данном случае — длительности периодов постнаркозной реабилитации), которую можно объяснить влиянием на нее управляемой характеристики (дозы средств для наркоза).

Первичный анализ матрицы показывает следующее:

1. Между 3 рассмотренными периодами постнаркозной реабилитации существует высокая корреляционная связь ($r \approx 0,9$; $p \leq 0,001$). Длительность всех периодов взаимосвязана, следовательно, по длительности одного периода можно делать выводы об остальных.

2. Вводимые дозы тиопентала натрия и промедола высоко коррелированы между собой ($r > 0,84$), дозирование кетамина слабо зависело от величины доз тиопентала натрия и промедола: $|r| < 0,2$.

3. Не обнаружено сколь-нибудь практически значимого влияния возраста пациентов на длительность периодов постнаркозной реабилитации — $|r| < 0,1$ ($D < 1\%$).

4. Из 3 рассмотренных средств для наркоза наибольшим влиянием на длительность периодов постнаркозной реабилитации обладает кетамин: $r \approx 0,3$ ($p < 0,01$). Однако практическая ценность этого влияния не велика — коэффициент детерминации $D < 9\%$.

Степень комплексного влияния средств для наркоза на длительность периодов постнаркозной реабилитации определяли с помощью соответствующих множественных коэффициентов корреляции (R) между длительностью каждого из периодов и всей совокупностью средств для наркоза. Ввиду того, что влияние возраста на длительность периодов постнаркозной реабилитации статистически незначимо, и дозы вводимых средств для наркоза не связаны с возрастом, сделан вывод об отсутствии влияния возраста на все изучаемые параметры и этот показатель был исключен из дальнейшего анализа. Вычисления проводили по формуле:

$$R_x = \sqrt{R_x^2},$$

$$R_x^2 = [r_{xz}^2(1 - r_{yw}^2) + r_{xw}^2(1 - r_{yz}^2) + r_{xy}^2(1 - r_{zw}^2) - 2r_{xy}r_{xz}(r_{yz} - r_{yw}r_{zw}) - 2r_{xw}r_{xz}(r_{zw} - r_{yw}r_{yz}) - 2r_{xw}r_{xy}(r_{yw} - r_{yz}r_{zw})] / (1 - r_{yw}^2 - r_{yz}^2 - r_{zw}^2 + 2r_{yw}r_{yz}r_{zw}),$$

где r_{ab} — парный коэффициент корреляции между показателями, X — выбранный период постнаркозной реабилитации, Y — доза промедола, Z — доза тиопентала натрия, W — доза кетамина соответственно.

Таблица 1. Распределение пациентов по полу и возрасту

Исследуемая группа	Медиана возраста (2,5; 97,5 перцентили), годы
Все пациенты (585)	50,0 (24,7; 74,0)
Мужчины (66)	50,5 (27,7; 75,6)
Женщины (519)	50,0 (23,0; 74,0)

Здесь же, кроме множественного коэффициента корреляции, также вычислялся коэффициент детерминации ($D = R_x^2 \cdot 100\%$).

Таким образом, изменчивость величин каждого из периодов постнарковой реабилитации может быть объяснена влиянием доз средств для наркоза, но не более чем на 12 %. 88 % изменчивости объясняется влиянием других, не учтенных в этом исследовании факторов.

В целях более подробного исследования статистической зависимости между длительностью периодов постнарковой реабилитации и дозами введенных средств для наркоза применен метод анализа канонической корреляции. Канонический анализ позволяет исследовать зависимость между двумя множествами переменных (в нашем случае — 3 периода постнарковой реабилитации и дозами 3 примененных средств для наркоза).

Первый канонический коэффициент корреляции равен максимальному коэффициенту корреляции между линейными комбинациями показателей, входящих в каждую из 2 исследуемых совокупностей. Этот коэффициент представляет собой интегральный показатель, который отражает степень влияния всех показателей, входящих в одну группу, на все показатели другой группы. Он может быть найден только численными методами с использованием высокоинтеллектуальных вычислительных средств. В проведенном исследовании первый коэффициент канонической корреляции между совокупностью всех 3 периодов постнар-

ковой реабилитации и дозировок всех 3 вводимых средств для наркоза составил $r = 0,34$ ($p \leq 0,01$). Анализ канонических корреляций подтверждает данные, основанные на значениях парных и множественных коэффициентов корреляции.

Изучая взаимосвязь длительности периодов постнарковой реабилитации и половой принадлежности пациентов, мы сравнивали векторы средних значений с помощью критерия Фишера многомерного дисперсионного анализа. Выявлено совпадение на уровне значимости $p = 0,9999$, то есть с надежностью 99,9 % (табл. 4).

Наблюдалось увеличение дозировок тиопентала натрия для лиц мужского пола, однако оно было статистически не значимо (табл. 5).

Для исключения влияния существенных различий дозировок вводимых средств для наркоза на длительность периодов постнарковой реабилитации были сформированы группы по относительной их близости. Из общей группы выделены пациенты с дозой введенного промедола более 20 мг: мужчин — 53; и женщин — 284 (табл. 6).

Степень влияния каждого из вводимых средств для наркоза выясняли с помощью метода пошагового исключения характеристик. Вычислены коэффициенты детерминации (табл. 7) по всем 3 характеристикам, которые сравнивали с коэффициентами детерминации по 2 оставшимся. Выявлено влияние дозы кетамина на длительность периода “от окончания операции до перевода на самостоятельное дыхание” в группе мужчин. Однако направление влияния было обратным, коэффициент регрессии в уравнении регрессии длительности периода — отрицательный: $\beta = -0,139$.

К решению проблемы профилактики осложнений общей анестезии подходят с разных сторон. Так, внедрение мониторинга витальных функций, измерения артериального давления методом объемно-компрессионной осциллометрии, мониторинга кардиоритмо-

Таблица 2. Парные коэффициенты корреляции Пирсона (в скобках приведены соответствующие значения p)

Этапы реабилитации	Перевод на самостоятельное дыхание, мин	Экстубация, мин	Перевод в палату, мин	Промедол, мг	Тиопентал натрия, мг	Кетамин, мг	Возраст
Перевод на самостоятельное дыхание, мин	1	0,894 ($< 0,001$)	0,843 ($< 0,001$)	0,213 ($< 0,001$)	0,120 (0,004)	- 0,294 ($< 0,001$)	0,045 (0,28)
Экстубация, мин	0,894	1	0,924 ($< 0,001$)	0,219 ($< 0,001$)	0,082 (0,05)	- 0,298 ($< 0,001$)	0,096 (0,02)
Перевод в палату, мин	0,843	0,924	1	0,200 ($< 0,001$)	0,078 (0,06)	- 0,260 ($< 0,001$)	0,087 (0,05)
Промедол, мг	0,213	0,219	0,200	1	0,667 ($< 0,001$)	- 0,195 ($< 0,001$)	0,018 (0,66)
Тиопентал натрия, мг	0,120	0,082	0,078	0,667	1	- 0,095 (0,02)	- 0,037 (0,37)
Кетамин, мг	- 0,294	- 0,298	- 0,260	- 0,195	- 0,095	1	- 0,03 1(0,45)
Возраст	0,045	0,096	0,087	0,018	- 0,037	- 0,031	1

Таблица 3. Множественные коэффициенты корреляции между длительностью периодов постнаркозной реабилитации и дозами введенных средств для наркоза

Период постнаркозной реабилитации	Величина множественного коэффициента корреляции $R/(p\text{-значение})$	Коэффициент детерминации, %
Перевод на самостоятельное дыхание	0,33 ($p < 0,001$)	11
Экстубация	0,35 ($p < 0,001$)	12
Перевод в палату	0,31 ($p < 0,001$)	10

граммы с анализом ST-сегмента, пульсоксиметрии, капнографии и капнометрии [6] позволило повысить безопасность общей анестезии. Известно, что до внедрения мониторинга биспектрального индекса (1976 – 1985 гг.) анестезиологическая летальность составляла 1 случай на 75700 больных, а после внедрения за следующие 5 лет составила 1:392000 [5]. Но даже такой развернутый мониторинг не позволяет в полной мере достигнуть абсолютно безопасной и адекватной анестезии [10], что подчеркивает актуальность данного исследования. Нам не удалось обнаружить в литературе упоминаний о подобных исследованиях, как в нашей стране, так и за рубежом. Интересные результаты были получены в проспективном, нерандомизированном, описательном, когортном многоцентровом исследовании — опросе 19575 пациентов после плановой операции под общей анестезией из 7 центров США. Пациенты были опрошены сразу после окончания постнаркозной реабилитации и через неделю с помощью структурированного интервью. Выявлены 25 случаев интранаркозного пробуждения (0,13 % или 1 – 2 случая на 1000 пациентов), корреляция увеличения их частоты с увеличением показателя интегральной шкалы оценки тяжести состояния. По полу и возрасту корреляция отсутствовала, что согласуется с нашими результатами. Выявлены 46 случаев (0,2 %) возможных интранаркозных пробуждений и 1183 случаев (6 %) интраоперационных сновидений [2]. В аналогичном опросе 11785 пациентов в 2 клиниках Швеции общее число случаев интранаркозного пробуждения составило 0,16 % [8]; в исследовании из Австралии — 0,10 % [7].

Таким образом, проблема осложнений общей анестезии является актуальной для различных систем здравоохранения, используются различные подходы к её количественному описанию и решению; мы предлагаем методологию ретроспективного нерандомизированного описательного когортного исследования для

Таблица 5. Средние дозы введенных средств для наркоза с учетом распределения по полу (медиана, 2,5; 97,5 перцентили)

Пол	Промедол, мг	Тиопентал натрия, мг	Кетамин, мг
Мужчин (66)	40 (20; 80)	512,5 (400; 932,5)	100 (100; 250)
Женщин (519)	40 (20; 60)	400 (300; 650)	100 (100; 250)

Таблица 4. Средняя длительность периодов постнаркозной реабилитации (мин) с учетом распределения по полу (медиана, 2,5; 97,5 перцентили)

Исследуемая группа	Перевод на самостоятельное дыхание	Экстубация	Перевод в палату
Все пациенты (585)	20 (5; 60)	30 (10; 85)	50 (25; 100)
Мужчины (66)	20 (5; 65)	30 (10; 75)	50 (25; 91,63)
Женщины (519)	20 (5; 55)	30 (10; 90)	50 (25; 105)

изучения взаимосвязи между длительностью периодов постнаркозной реабилитации и дозами средств для наркоза, наряду с другими факторами. Необходимо создание полноценных баз данных пациентов.

ВЫВОДЫ

1. Длительность периодов постнаркозной реабилитации зависит от дозировок тиопентала натрия, кетамина и промедола не более чем на 12 % и не зависит от возраста и пола.
2. Доза кетамина обратно влияет на длительность периода “от окончания операции до перевода на самостоятельное дыхание” у мужчин — чем больше доза, тем длительность периода меньше.
3. Результаты ретроспективного анализа обосновывают целесообразность дальнейшего изучения влияния различных факторов на длительность постнаркозной реабилитации с использованием баз данных пациентов, подвергшихся общей анестезии.

ОГРАНИЧЕНИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проведено на сплошной популяции ограниченного размера. Отсутствовала возможность использовать массу тела как один из критических параметров адекватности дозирования средств для наркоза. Отсутствовали данные о сопутствующей патологии, результатах клинических, биохимических исследований крови, риске анестезии. Отсутствовали данные о длительности периода постнаркозной депрессии после перевода пациента из операционного блока в палату профильного отделения.

Работа выполнена в рамках государственной программы повышения конкурентоспособности Казанского (Приволжского) федерального университета среди ведущих мировых научно-образовательных центров.

Таблица 6. Средняя длительность периодов постнаркозной реабилитации (мин) с учетом распределения по полу в группе, выделенной по близости дозировок (медиана, 2,5; 97,5 перцентили)

Пол	Перевод на самостоятельное дыхание	Экстубация	Перевод в палату
Мужчины (53)	20 (5; 65)	35 (10; 75)	55 (25; 88,2)
Женщины (284)	20 (5; 60)	35 (10; 90)	55 (25; 105)

Таблица 7. Множественные коэффициенты детерминации (D), степени влияния доз различных средств для наркоза на длительность периода от окончания операции до перевода на самостоятельное дыхание *

Пол	D, %	Степень влияния доз средств для наркоза, %		
		промедол	тиопентал натрия	кетамин
Мужчины (66)	25	1,5	4,5	19
Женщины (519)	10,8	2,5	0,2	5,6

* $p \leq 0,01$.

БЛАГОДАРНОСТИ

Авторы выражают благодарность: Миннуллину Марселю Мансуровичу, заместителю главного врача ГАУЗ РКБ МЗ РТ за неоценимую помощь в работе; Салахутдиновой Альбине Назиповне за вклад в сбор и обработку данных; Алханову Вилю Хамитовичу — к.м.н., заведующему отделением анестезиологии и реанимации РКБ (1975 – 2010 гг.), стоявшему у истоков этой работы и всемерно помогавшему.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Руководство по анестезиологии*, А. А. Бунятян (ред.), Медицина, Москва (1994).
2. М. А. Овечкин, А. В. Гнездилов, *Анестезиология и реаниматология*, № 5, 64 – 67 (1987).
3. В. В. Лихванцев, В. В. Субботин, А. В. Ситников и др., *Докл. Института хирургии им. А. В. Вишневского РАМН*, Москва (2006).
4. В. А. Медик, М. С. Токмачев, *Финансы и статистика*, Москва (2007).
5. А. Ю. Патрушев, В. В. Морозов, А. В. Степанов, *Фундам. исслед.*, № 11, 86 – 89 (2011).
6. *Анестезиология и реаниматология*, Ю. С. Полушина (ред.), Элби, Санкт-Петербург (2004).
7. P. S. Myles, D. L. Williams, M. Hendrata, et al., *Br. J. Anaesth.*, **84**(1), 6 – 10 (2000).
8. R. H. Sandin, G. Enlund, P. Samuelsson, C. Lennmarken, *Lancet*, **355**(9205), 707 – 711 (2000).
9. P. S. Sebel, T. A. Bowdle, M. M. Ghoneim, et al., *Anesth. Analg.*, **99**(3), 833 – 839 (2004).
10. C. Xinzhong, C. Thee, M. Gruenewald, et al., *Sci. World J.*, Article ID 879158 (2012).

Поступила 01.07.14

PERIODS OF POST-ANESTHETIC REHABILITATION AND ANESTHESIA DOSAGE FOR LAPAROSCOPIC CHOLECYSTECTOMY: RETROSPECTIVE INVESTIGATION

E. A. Chuenkova, S. V. Simushkin, and L. E. Ziganshina

Department of Clinical Pharmacology and Pharmacotherapy, Kazan State Medical Academy, ul. Mushtari 11, Kazan, Tatarstan, 420012 Russia

A retrospective descriptive nonrandomized cohort study of 585 anesthesia cards of patients who had undergone planned laparoscopic cholecystectomy showed no effect of the patient age and sex on the length of post-anesthetic rehabilitation period. The doses of sodium thiopental, ketamine, and trimeperidine affect the length of these periods by no more than 12%. Further search for and studying of factors affecting the duration of post-anesthetic rehabilitation is required in order to improve the safety and adequacy of general anesthesia.

Keywords: postanesthetic rehabilitation; retrospective analysis; thiopental sodium; promedol (trimeperidine); ketamine; adequacy of anesthesia