

РАЗНЫЕ АСПЕКТЫ

ФЕНОТИПИРОВАНИЕ ПАЦИЕНТОВ ПО СУММАРНОЙ ОКИСЛИТЕЛЬНОЙ СПОСОБНОСТИ ПЕЧЕНИ ПРИ ЛАПАРОСКОПИЧЕСКОЙ ХОЛЕЦИСТЭКТОМИИ: ДВЕ КАТЕГОРИИ ПАЦИЕНТОВ И ПЕРИОДЫ ПОСТНАРКОЗНОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ

Е. А. Чуенкова^{1,2}, Л. Е. Зиганшина¹

Среди пациентов, подвергшихся лапароскопической холецистэктомии, на основе фенотипирования с помощью антипиринового теста, выделены две категории лиц по суммарной окислительной способности печени, различающиеся по длительности периодов постнаркозной реабилитации.

Ключевые слова: фенотипирование; антипирин; суммарная окислительная способность печени; лапароскопическая холецистэктомия; постнаркозная реабилитация; антипириновый тест (АП-тест)

ВВЕДЕНИЕ

Основополагающей задачей анестезиологии является защита пациента от операционного стресса. Разработано множество способов оценки адекватности общей анестезии. Однако, если такие ее компоненты, как прекращение нервномышечной передачи и выключение сознания все шире контролируются с помощью биспектральных анализаторов, ЭЭГ, вызванных слуховых потенциалов, стимуляции двигательных нервов и т.п., то вопрос адекватности анальгезии как компонента общей анестезии по-прежнему, остается нерешенной проблемой. Поиск и разработка способов индивидуализации дозирования средств для общей анестезии (персонализации) весьма важны. Одним из таких направлений может стать фенотипирование по суммарной окислительной способности печени (СОСП). С 60-х годов 20-го века в качестве функциональной печеночной пробы, характеризующей СОСП, получил распространение антипириновый тест (АП-тест). Антипирин был предложен в качестве тест-субстрата в 1967 г. [14]. Целесообразность использования антипирина обосновывается его уникальными характеристиками. Антипирин всасывается в желудочно-кишечном тракте полностью, распределяется равномерно. Концентрация антипирина в плазме крови и слюне одинакова, колебания составляют менее 5 % [6]. Антипирин практически не связывается с белками плазмы крови и тканей и полностью биотрансформируется при участии изоферментов системы цитохрома Р-450 (СYP450). Антипирин не подвергается почечной элиминации,

малотоксичен. АП-тест является простым, неинвазивным, пригодным для массового обследования методом определения СОСП. Возможность использования АП-теста для оценки адекватности общей анестезии не изучена.

Цель исследования – выяснение связи между суммарной окислительной способностью печени (СОСП) и длительностью периодов постнаркозной реабилитации.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

АП-тест проведен 95 больным (мужчины – 9, женщины – 86) в возрасте от 17 до 80 лет, направленным на лапароскопическую холецистэктомию после получения их информированного согласия. Использовали следующие критерии исключения пациентов из исследования: отклонение от нормы показателей клинического и биохимических исследований крови, наличие тяжелых интеркуррентных заболеваний, длительный прием лекарственных препаратов и/или выраженная интоксикация в анамнезе. У пациентов, включенных в исследование, сопутствующими заболеваниями были: гипертоническая болезнь I – II степени, ишемическая болезнь сердца низких функциональных классов (I – II), хроническая сердечная недостаточность в стадии компенсации (недостаточность кровообращения I), хронический гастрит или дуоденит и ожирение (легкой и средней степени). Использовали метод В. В. Brodie и соавт. [8] в нашей модификации [3]. Метод чувствителен и специфичен [11], позволяет определять концентрации антипирина, начиная с 1 мкг/мл [1]. После постановки АП-теста больным была проведена лапароскопическая холецистэктомия с использованием общей анестезии, осуществляемой внутривенным введением одинакового комплекса средств, метаболизирующихся в печени. Дозы промедола и тиопен-

¹ Кафедра фундаментальной и клинической фармакологии (зав. – проф. Л. Е. Зиганшина) Казанского федерального университета, 420008, Казань, ул. Кремлевская, 18.

² Республиканская клиническая больница (главный врач – Р. Ф. Гайфуллин) Минздрава Республики Татарстан.

тал натрия анестезиологи подбирали каждому больному индивидуально по клинической потребности. По окончании операции определяли длительность периодов постнаркозной реабилитации, характеризующих глубину и адекватность наркоза: окончание операции – перевод на самостоятельное дыхание, окончание операции – экстубация, окончание операции – перевод в палату.

Группы больных с различной СОСП сравнивали между собой по длительности этих периодов. Учитывали дозы промедола и тиопентал-натрия вычислением отношения длительности периода постнаркозной реабилитации (Т) к единице дозы лекарств (D), рассчитанной на килограмм массы тела: Т/D (мин/мг/кг). Исследование одобрено локальным Этическим комитетом ГБОУ ДПО “Казанская государственная медицинская академия”. Использовали пакет статистических программ SPSS 13.0. Определение статистической значимости различий проводили с использованием непараметрического критерия Уилкоксона-Манна-Уитни с вероятностью 95 %.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

На основании анализа распределения пациентов по периоду полувыведения мы выделили две подгруппы: пациенты с $T_{1/2}$ менее 12 ч, названные нами “быстрые метаболизаторы” (БМ, 57 пациентов) и пациенты с $T_{1/2}$ более 12 ч (“средне-медленные метаболизаторы”, СМ). Так как число “медленных метаболизаторов” ($T_{1/2} \geq 20$ ч) в исследуемой выборке было малым, мы объединили средних и медленных метаболизаторов в группу “средне-медленных метаболизаторов”, 38 пациентов. При сравнении длительности периодов постнаркозной реабилитации у пациентов с различным типом СОСП, мы выявили следующее. При учете доз

только промедола исследованные временные интервалы были больше у “средне-медленных метаболизаторов”, чем у “быстрых”: от окончания операции до перевода на самостоятельное дыхание (больше на 33 %); от окончания операции до экстубации (больше на 26 %); от окончания операции до перевода в палату (больше на 21 %) (табл. 1). При учете доз и промедола и тиопентал-натрия временные интервалы были больше у “средне-медленных метаболизаторов”: на 26, 29 и 18 % соответственно (табл. 2). При учете доз только тиопентала натрия временные интервалы были больше у “средне-медленных метаболизаторов”: на 37, 27 и 21 % соответственно (табл. 3).

Анализ доз промедола и тиопентала натрия у пациентов в зависимости от их принадлежности к “быстрым” или “средне-медленным метаболизаторам” не выявил значимых различий (табл. 4).

Антипирин относится к нестероидным противовоспалительным средствам. Изучена и доказана взаимосвязь константы элиминации АП с константой элиминации паклитаксела и доцетаксела и их фармакодинамикой [12]. Показана возможность применения АП-теста для индивидуального определения безопасности антипсихотиков у больных шизофренией [2, 4]. Для оценки взаимосвязи индивидуальной вариабельности СОСП и адекватности анестезии антипиринный тест применен нами впервые. Фенотипирование позволяет выявить изменчивость, обусловленную влиянием внешних факторов на генетическую детерминанту, таких как питание, курение, употребление алкоголя, биоактивных добавок, лекарств, изменение активности изоферментов в зависимости от времени суток, фазы менструального цикла, наличия менопаузы и т.п. [7]. Промедол и тиопентал-натрий полностью метаболизируются в печени [9], поэтому результаты антипиринного теста можно переносить на эти сред-

Таблица 1. Длительность периодов постнаркозной реабилитации пациентов, подвергшихся анестезиологическому обеспечению по поводу лапароскопической холецистэктомии (с учетом доз промедола)

Периоды постнаркозной реабилитации	Тип метаболизма	N	Медиана [2, 5 и 97,5 перцентили]	P
От окончания операции до перевода на самостоятельное дыхание, мин/мг/кг	Б	57	35,63 [5,17 – 79,43]	0,003
	СМ	38	47,25 [21,50 – 118,75]	
От окончания операции до экстубации, мин/мг/кг	Б	57	51,00 [18,00 – 97,70]	0,003
	СМ	38	64,08 [38,81 – 133,00]	
От окончания операции до перевода в палату, мин/мг/кг	Б	57	66,69 [30,40 – 145,44]	0,005
	СМ	38	80,63 [56,06 – 156,75]	

Б – “быстрые метаболизаторы”, $T_{1/2} < 12$ часов;
СМ – “средне-медленные метаболизаторы”, $T_{1/2} \geq 12$ часов.

Таблица 2. Длительность периодов постнаркозной реабилитации пациентов, подвергшихся анестезиологическому обеспечению по поводу лапароскопической холецистэктомии (с учетом доз промедола и тиопентал-натрия)

Периоды постнаркозной реабилитации	Тип метаболизма	N	Медиана [2,5 и 97,5 перцентили]	P
От окончания операции до перевода на самостоятельное дыхание, мин/мг/кг	Б	57	10,00 [2,47 – 643,72]	0,027
	СМ	38	12,62 [6,14 – 1500,63]	
От окончания операции до экстубации, мин/мг/кг	Б	57	11,77 [3,45 – 32,33]	0,012
	СМ	38	15,88 [8,17 – 38,00]	
От окончания операции до перевода в палату, мин/мг/кг	Б	57	16,54 [5,53 – 41,61]	0,029
	СМ	38	19,47 (11,80 – 44,79)	

Б – быстрые метаболизаторы, $T_{1/2} < 12$ часов;
СМ – “средне-медленные метаболизаторы”, $T_{1/2} \geq 12$ часов.

Таблица 3. Длительность периодов постнаркозной реабилитации пациентов, подвергшихся анестезиологическому обеспечению по поводу лапароскопической холецистэктомии (с учетом доз тиопентал-натрия)

Периоды постнаркозной реабилитации	Тип метаболизма	N	Медиана [2,5 и 97,5 перцентили]	P
От окончания операции до перевода на самостоятельное дыхание, мин/мг/кг	Б	57	10,50 [1,40 – 37,02]	0,011
	СМ	38	14,27 [5,83 – 47,50]	
От окончания операции до экстубации, мин/мг/кг	Б	57	15,77 [4,05 – 51,73]	0,024
	СМ	38	20,04 [10,35 – 53,20]	
От окончания операции до перевода в палату, мин/мг/кг	Б	57	22,00 [6,43 – 66,58]	0,062
	СМ	38	26,63 [14,40 – 62,70]	

Б – быстрые метаболизаторы, $T_{1/2} < 12$ часов;

СМ – “средне-медленные метаболизаторы”, $T_{1/2}$ 12 часов.

ства. Известно, что фармакогенетические варианты существенно влияют на элиминацию опиоидов. Однако в периоперационный период процессы распределения и перераспределения определяют их концентрации и в плазме, и в месте действия. Поэтому фармакогенетические варианты, влияющие на элиминацию, могут быть клинически мало значимы в периоперационной ситуации. Это может отчасти объяснить, почему относительно мало исследований обращены к фармакогенетической вариабельности анестетиков [10]. В связи с этим разработаны положения о контекст-чувствительном периоде полувыведения ($T_{1/2}$ для многокамерной модели с учетом времени введения), который позволяет понять, когда закончится эффект лекарства, и может быть использован для предсказания длительности постнаркозной реабилитации [13]. Так, показано, что увеличение сердечного выброса у страдающего ожирением требует дозы тиопентал-натрия на 50 % выше, чем в отсутствие ожирения для получения тех же концентраций. Распределение и перераспределение лекарств в зависимости от массы тела рассматриваются в качестве факторов, потенциально превышающих значимость генетически детерминированных процессов элиминации [10]. Мы учитывали массу тела пациентов при расчете длительности периодов постнаркозной реабилитации с учетом доз промедола и тиопентал-натрия.

Таким образом, показана зависимость длительности периодов постнаркозной реабилитации от СОСП при индивидуальном титровании доз, которые оказались одинаковыми у пациентов с разным фенотипом окислительного метаболизма. Результаты обосновывают целесообразность дальнейших исследований по изучению возможности использования простого, дешевого и информативного скринингового метода – АП-теста для индивидуального дозирования средств

Таблица 4. Дозы промедола и тиопентал-натрия у пациентов, подвергшихся анестезиологическому обеспечению по поводу лапароскопической холецистэктомии

Показатель Медиана доз, мг/кг [2,5 и 97,5 перцентили]	Тип метаболизма	
	БМ	СМ
Промедол	0,9 [0,6 – 1,5]	1,1 [0,6 – 1,2]
Тиопентал-натрия	3,1 [1,0 – 8,6]	3,5 [2,0 – 6,6]
Промедол+тиопентал-натрия	4,0 [1,7 – 9,7]	4,5 [2,7 – 7,6]

Б – “быстрые метаболизаторы”, $T_{1/2} < 12$ часов;
СМ – “средне-медленные метаболизаторы”, $T_{1/2}$ 12 часов.

для наркоза при проведении лапароскопической холецистэктомии.

ВЫВОДЫ

1. Продолжительность периодов постнаркозной реабилитации зависит от суммарной окислительной активности печени: интервалы времени от окончания операции до перевода на самостоятельное дыхание, экстубации и перевода в палату являются более длительными в группе “средне-медленных метаболизаторов”, чем у “быстрых метаболизаторов”.

2. Дозы тиопентал-натрия и промедола, подбираемые индивидуально интуитивно по клинической потребности для достижения необходимого уровня анальгезии, не различаются в группах “средне-медленных” и “быстрых метаболизаторов”.

Авторы выражают благодарность коллегам: коллективу отделения эндохирургии ГАУЗ РКБ МЗ РТ и заведующему отделением Р. Ш. Сафину, операционной бригаде отделения эндохирургии, анестезистке Г. Р. Насыбуллиной за помощь; О. О. Ведерниковой-Пасынковой, И. Х. Валеевой, Э. Г. Александровой, В. А. Поддубному, И. А. Оксельман, А. В. Соколову, принимавшим участие в спектрофотометрическом определении содержания антипирина в слюне; А. Н. Салахутдиновой за помощь в статистической обработке результатов.

Поступила 08.01.13

ЛИТЕРАТУРА

1. А. Х. Аширметов, М. Э. Краковский, *Лаб. дело*, № 1, 16 – 20 (1990).
2. О. О. Ведерникова, Л. Е. Зиганшина, Ф. Ф. Гатин и др., *Клин. фармакол. тер.*, № 4, 161 (2005).
3. Л. Е. Зиганшина, О. О. Ведерникова, Ф. Ф. Гатин, А. У. Зиганшин, *Росс. психиатр. журн.*, № 6, 65 – 69 (2002).
4. Л. Е. Зиганшина, О. О. Ведерникова, А. В. Кучаева, *Росс. психиатр. журн.*, № 4, 45 – 50 (2005).
5. М. Д. Машковский, *Лекарственные средства*, Медицина, Москва (1986).
6. А. В. Семенов, Л. И. Колесникова, В. Ю. Куликов и др., *Лаб. дело*, № 10, 31 – 33 (1982).
7. M. Anthony, M. J. Berg, *J. Women. Health Gender-Bas. Med.*, 11(7), 17 – 23 (2002).
8. B. B. Brodie, J. Axelrod, R. Sobermann, B. B. Levy, *J. Biol. Chem.*, 179, 25 – 29 (1949).

9. DrugBank Open Data Drug & Drug Target Database <http://www.drugbank.ca/drugs/> / Дата обращения: ноябрь 2012
10. H. J. M. Lemmens, D. R. Stanski, *Clin. Pharmacol. Ther.*, **92**(4), 417 – 419 (2012).
11. Ch. Magnus, K. Andersson, P. Dalen, et al., *Clin. Pharmacol. Ther.*, **73**(6), 517 – 528 (2003).
12. M. Nishio, M. Matsuda, A. Karato, et al., *Proc Am Soc Clin Oncol.*, **20**, 445 (2001)
13. S. L. Shafer, J. R. Varvel, *Anesthesiology*, **74**, 53–63 (1991).
14. E. S. Vessel, *Clin. Pharmacol. Ther.*, **26**(3), 275 – 286 (1979).

Поступила 08.01.13

**PHENOTYPING BY TOTAL OXIDATIVE HEPATIC CAPACITY
IN PATIENTS UNDERGOING LAPAROSCOPY CHOLECYSTECTOMY:
TWO CATEGORIES OF PATIENTS AND DURATION
OF POST-ANESTHESIA REHABILITATION**

E. A. Tshuenkova and L. E. Ziganshina

Department of Fundamental and Clinical Pharmacology Kazan Federal University,
Kremlevskaya st. 18, Kazan, 420008, Russia

In patients, undergoing laparoscopy cholecystectomy, two phenotype categories were identified on the basis of the total oxidative hepatic capacity determined by antipyrine test, which differed by duration of post-anesthesia rehabilitation. The potential of antipyrine phenotyping for individualisation of anesthetics' dosing is discussed.

Keywords: phenotyping; antipyrine; total hepatic oxidative capacity; laparoscopy cholecystectomy; post-anesthesia rehabilitation; antipyrine-test (AP-test)