

ПЕРИОДЫ ПОСТНАРКОЗНОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ И ДОЗИРОВАНИЕ СРЕДСТВ ДЛЯ НАРКОЗА ПРИ ЛАПАРОСКОПИЧЕСКОЙ ХОЛЕЦИСТЭКТОМИИ: СВЯЗЬ С СУММАРНОЙ ОКИСЛИТЕЛЬНОЙ СПОСОБНОСТЬЮ ПЕЧЕНИ

Е. А. Чуенкова², С. В. Симушкин¹, Л. Е. Зиганшина¹

Анализ результатов фармакологического фенотипирования с помощью антипиринового теста перед анестезиологическим обеспечением лапароскопической холецистэктомии показал, что дозирование тримеперидина (промедола) с учетом суммарной окислительной способности печени и массы тела пациентов позволяет управлять длительностью периодов постнаркозной реабилитации. Четкий алгоритм дозирования тримеперидина на основании установленных показателей суммарной окислительной способности печени и учета массы тела пациентов не был разработан ввиду ограниченности выборки. Результаты обосновывают целесообразность использования и дальнейшего изучения антипиринового теста как простого, дешевого и информативного инструмента для индивидуального дозирования средств для наркоза с целью повышения адекватности общей анестезии.

Ключевые слова: длительность периодов постнаркозной реабилитации; промедол; тримеперидин; адекватность анестезии; антипириновый тест.

ВВЕДЕНИЕ

Анестезиологическая летальность и осложнения анестезиологического обеспечения продолжают оставаться нерешенной проблемой, несмотря на разнообразие систем мониторинга — использования методов оценки адекватности общей анестезии. В настоящее время сообщается о 0,8 – 4 % летальности, связанной с анестезией [10].

Сложным остается дозирование анестетиков и анальгетиков для достижения идеального баланса ноцицепция — антиноцицепция. Продолжает развиваться направление по обоснованию уменьшения их доз в целях повышения безопасности наркоза [12]. На большом клиническом материале в формате фармакоэпидемиологического исследования нам удалось выявить некоторые факторы, влияющие на длительность периодов постнаркозной реабилитации, в том числе величины доз лекарственных средств, используемых для анестезиологического обеспечения. Показано отсутствие влияния возраста и пола пациентов на длительность периодов постнаркозной реабилитации [8]. Этот вывод стал результатом анализа 585 наркозных карт из архива Республиканской клинической больницы МЗ РТ г. Казани (1997 – 2004 гг.) по анестезиологическому обеспечению лапароскопической холецистэктомии с созданием электронной базы данных. На основе фенотипирования по суммарной окислительной способности печени с помощью антипиринового теста, проведенного у 95 пациентов, подвергшихся эндоскопической холецистэктомии, выделены 2 группы пациентов: быстрых и средне-медленных метаболизаторов.

Антипириновый тест, разработанный в 60-е гг. [11], в 1989 г. был рекомендован Министерством здравоохранения СССР к применению в клинической практике для выяснения стадии поражения печени, оценки активности патологического процесса, для индивидуализации дозирования препаратов, метаболизирующихся в печени, и для оценки их фармакотерапевтического эффекта, а также для профессионального отбора трудящихся на вредные производства [5]. Сущность антипиринового теста заключается в определении его концентрации в биологических жидкостях (крови, слюне) после однократного приема с построением фармакокинетической кривой, расчетом клиренса и периода полувыведения. Возможность оценки с помощью антипиринового теста суммарной окислительной способности печени основана на том, что он полностью метаболизируется в печени при участии изоферментов CYP1A2, CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4 [4]. При сравнении длительности периодов постнаркозной реабилитации у пациентов, получивших анестезиологическое обеспечение по поводу эндоскопической холецистэктомии, показано, что все исследованные периоды постнаркозной реабилитации были более длительными у “средне-медленных” метаболизаторов, чем у “быстрых”. При этом дозы промедола и тиопентала натрия не различались у пациентов в зависимости от их принадлежности к той или другой группе по уровню окислительной способности печени [9]. Биотрансформация тримеперидина (промедола), так же как и тиопентала натрия, осуществляется при участии изоферментов CYP2D6, CYP3A4, CYP1A2, CYP2C9 [21]. Принципиальный интерес представляло протестировать гипотезу о возможности дозирования промедола врачом-исследователем на основании заранее полученных результатов антипиринового теста для опти-

¹ Казанский федеральный университет, Россия, Казань.

² Республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Республики Татарстан, Россия, Казань.

мизации анестезиологического обеспечения при проведении операции эндоскопической холецистэктомии, с последующей оценкой вклада разных факторов в длительность периодов постнаркозной реабилитации — один из показателей качества анестезиологического обеспечения.

Целью исследования явилось изучение возможности индивидуального дозирования средств для наркоза на основе показателей суммарной окислительной способности печени и выяснение потенциальной взаимосвязи между дозами средств для наркоза, массой тела пациентов и длительностью периодов постнаркозной реабилитации.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование включили 29 пациентов в возрасте от 31 до 70 лет (все женщины), госпитализированных для плановой лапароскопической холецистэктомии.

Всем больным была выполнена антипириновая проба до начала анестезиологического обеспечения, после получения их информированного согласия. Использовался метод [11] в нашей модификации [3]. Метод чувствителен, специфичен [15], позволяет определять концентрацию антипирина, начиная с 1 мкг/мл [1].

Результаты рутинных клинико-биохимических исследований крови всех пациенток не выходили за пределы границ нормальных показателей. Среди сопутствующих заболеваний у пациентов были: гипертоническая болезнь I–II степени и стадии (11 человек), III степени (2 человека), ишемическая болезнь сердца низких функциональных классов ФК I–II (7 человек), хроническая сердечная недостаточность в стадии компенсации, недостаточность кровообращения 0–I (8 человек), хронический гастрит или дуоденит (6 человек), ожирение легкой и средней степени (3 человека). У 5 больных отмечались лекарственные аллергические реакции в анамнезе в виде крапивницы (3 случая) и потери сознания (2 случая).

Для проведения антипириновой пробы больные принимали 500 мг антипирина внутрь, запивая стаканом кипяченой воды комнатной температуры. Концентрацию антипирина в слюне определяли через 3, 6, 9, 12 и 18 ч после приема антипирина. Все реакции проводили в 2 параллельных сериях с последующим вычислением средней арифметической. Для характери-

стики скорости окислительного превращения антипирина использовали период полуэлиминации ($T_{1/2}$), рассчитанный из моноэкспоненциальных кривых “концентрация антипирина – время”. После определения суммарной окислительной способности печени пациенты были ранжированы на быстрых и средне-медленных метаболизаторов по периоду полувыведения антипирина. Далее всем больным была проведена лапароскопическая холецистэктомия с использованием общей анестезии, осуществляемой путем внутривенного введения одинакового комплекса средств для наркоза, метаболизирующихся преимущественно в печени, и дозированием промедола с учетом установленного типа метаболизма следующим образом.

Тиопентал натрия вводили всем пациентам одинаково: по 100 мг через каждые 15 мин после индукции им в наркоз. Итоговая доза тиопентала натрия зависела от длительности операции. Дозы анксиолитиков, миорелаксантов и кетамина были одинаковыми, поэтому при проведении статистического анализа эти препараты мы не учитывали.

После индукции в наркоз, перед кожным разрезом, вводили промедол (тримеперидин). В силу особенностей специального учета промедола каждую вскрытую единицу лекарственной формы (ампулу) применяли в полном объеме 1 мл (20 мг). Таким образом, повышение дозы промедола осуществляли с инкрементом в 20 мг до достижения клинического эффекта при мониторинге за витальными функциями: частота сердечных сокращений (ЧСС), артериальное давление (АД) и напряжение кислорода в артериальной крови. Средне-медленным метаболизаторам первоначально вводили 60 мг промедола, быстрым — 100 мг с увеличением доз до клинического эффекта.

Вычисляли отношение длительности периода постнаркозной реабилитации (T) к единице дозы промедола и/или тиопентала-натрия (D), рассчитанной на 1 кг массы тела: T/D (мин/мг/кг), в соответствии с установленными нами ранее закономерностями [9].

После окончания операции определяли длительность периодов постнаркозной реабилитации, характеризующих его глубину и достаточность/адекватность:

окончание операции — перевод на самостоятельное дыхание,

Таблица 1. Средний возраст пациентов в выделенных группах (Me (Q2,5; Q97,5))

Исследуемая группа	Возраст, лет
Все пациенты ($n = 29$)	49,0 (31,0, 70,0)
Пациенты с дозой тиопентала натрия, отличной от 200 мг ($n = 10$)	31,0 (31,0, 70,0)
Пациенты с дозой тиопентала натрия = 200 мг ($n = 19$)	48,0 (35,0, 67,0)
Из них быстрые метаболизаторы ($n = 9$)	49,0 (36,0, 62,0)
Из них с дозой промедола > 100 мг ($n = 4$)	46,0 (36,0, 51,0)
Из них средне-медленные метаболизаторы ($n = 10$)	48,0 (35,0, 67,0)
Из них с дозой промедола \leq 100 мг ($n = 7$)	48,0 (35,0, 54,0)

окончание операции — экстубация,
окончание операции — перевод в палату из операционной.

Полученные данные были подвергнуты анализу с использованием пакета статистических программ SPSS 13.0 и с помощью многофакторного анализа.

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ГБОУ ДПО “Казанская государственная медицинская академия”.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

На первом этапе анализа результатов, полученных от всех включенных 29 пациентов, сравнивали группы с различной суммарной окислительной способностью печени по длительности периодов постнаркозной реабилитации с учетом доз промедола и тиопентала-натрия. Анализировали длительность периодов постнаркозной реабилитации в зависимости от типа метаболизма при учете итоговых дозировок введенных средств для наркоза и массы тела пациентов.

Распределение пациентов в зависимости от итоговых доз тиопентала натрия и промедола, и типа метаболизма с указанием возраста представлено в табл. 1.

Обращает на себя внимание единообразие медианы возраста пациентов за исключением группы более молодых пациентов (10 человек), которым понадобилась нестандартная доза тиопентала-натрия.

В то же время отмечена статистическая тенденция большей массы тела у пациентов, отнесенных к группе средне-медленных метаболизаторов по результатам антипиринового теста (табл. 2).

Прослеженная тенденция меньшей массы тела пациентов, определённых в качестве “быстрых метаболизаторов”, очевидно, внесла вклад в уменьшение различий в итоговых дозах промедола, потребовавшихся для достижения клинического эффекта.

При сопоставлении итоговых доз промедола и тиопентала натрия у всех пациентов в зависимости от их

принадлежности к “быстрым” или “средне-медленным метаболизаторам” в пересчете на 1 кг массы тела не было статистически достоверных различий, кроме тенденции по дозе промедола (табл. 3). Кроме вероятного влияния массы тела, это может быть связано и с малочисленностью выборки.

Итоговая доза промедола, введенного “быстрым метаболизаторам”, была в тенденции на 14 % больше, чем таковая у “средне-медленных метаболизаторов”.

В длительности периодов постнаркозной реабилитации пациентов, ранжированных по предварительно установленным результатам антипириновой пробы, при начальном дозировании промедола с учетом типа метаболизма не было обнаружено статистически значимых различий между длительностью периодов постнаркозной реабилитации для групп быстрых и средне-медленных метаболизаторов при учете доз тиопентала натрия, суммарной дозы тиопентала натрия и промедола, и дозы промедола. Однако отмечена тенденция к более быстрому переводу в палату пациентов, определённых в качестве “быстрых метаболизаторов” (табл. 4) при учете доз только промедола.

Длительность периода от окончания операции до перевода в палату у “быстрых метаболизаторов” была в тенденции на 19 % меньше, чем у “средне-медленных метаболизаторов”.

Таким образом, невзирая на малочисленность выборки и ограничения в дозировании промедола, полученные результаты позволяют полагать нашу испытательную гипотезу рабочей, а также предполагать наличие других, не учтенных нами факторов, влияющих на рассматриваемые тенденции.

Для выяснения степени взаимовлияния разнообразных факторов на длительность периодов постнаркозной реабилитации полученные результаты подвергли процедурам многофакторного математического анализа. Найдена матрица парных коэффициентов корреляции Пирсона (r), статистическую значимость которых

Таблица 2. Масса тела пациентов в группах, ранжированных как быстрые и средне-медленные метаболизаторы (Ме (Q2,5; Q97,5))

Тип метаболизма	N	Масса тела, кг	<i>p</i>
Быстрые метаболизаторы	10	64,5 (51,0 – 79,0)	0,07
Средне-медленные метаболизаторы	19	71,0 (60,0 – 91,0)	

Таблица 3. Дозы промедола и тиопентала натрия у пациентов, получивших анестезиологическое обеспечение по поводу лапароскопической холецистэктомии

Доза средств, использованных для проведения наркоза	Тип метаболизма	N	Медиана (2,5 и 97,5 перцентили) мин/мг/кг	<i>p</i>
Промедол, мг/кг	Б	10	1,60 (1,30 – 2,40)	0,10
	СМ	19	1,40 (0,80 – 2,00)	
Тиопентал натрия, мг/кг	Б	10	3,00 (2,50 – 3,90)	0,30
	СМ	19	2,80 (1,50 – 8,50)	
Промедол и тиопентал натрия (суммарно), мг/кг	Б	10	4,60 (3,80 – 6,30)	0,20
	СМ	19	4,20 (3,00 – 10,40)	

Здесь и в табл. 4: Б — быстрые метаболизаторы, $T_{1/2}$ антипирина < 12 ч; СМ — средне-медленные метаболизаторы ($T_{1/2}$ антипирина > 12 ч).

определяли с помощью преобразования Стьюдента: $T = r\sqrt{(n-2)} / \sqrt{(1-r^2)}$, где $n = 29$, r — соответствующий коэффициент корреляции. Значение p вычисляли по распределению Стьюдента с $(n-2)$ степенями свободы. В результате первичного анализа корреляционных связей выявлена крайне высокая взаимосвязь между длительностью всех периодов постнаркозной реабилитации: $r =$ от 0,91 до 0,98 ($p \leq 0,0001$). При рассмотрении влияния массы тела пациентов на длительность всех периодов постнаркозной реабилитации выявлено, что корреляционная связь невысока, является обратной, линейной. Соответственно, чем выше масса тела пациентов, тем меньшей была длительность периодов постнаркозной реабилитации, но статистически слабозначимо: $r =$ от $-0,43$ до $-0,48$ ($p \leq 0,02$).

С целью достижения максимальной ясности полученных результатов статистического анализа и нивелирования факторов, степень влияния которых было невозможно установить или как-либо учесть, мы применили следующие критерии исключения. Так как фактором, ответственным за выключение сознания, является тиопентал натрия, который вводили через 15 мин после индукции им в наркоз, и далее с интервалом в 15 мин, для дальнейшего статистического анализа мы отобрали только пациентов с равной дозой тиопентала натрия, введенного за весь период операции — 200 мг. У этих пациентов продолжительность операции была сопоставимой — от 30 до 45 мин. Эта группа составила 19 человек, 9 из которых по результатам антипириновой пробы были отнесены к “быстрым” метаболизаторам ($T_{1/2}$ антипирина менее 12 ч), а 10 — к “средне-медленным” ($T_{1/2}$ антипирина более 12 ч). Выборка оказалась малочисленной, но был про-

веден корреляционный анализ длительности всех выделенных периодов постнаркозной реабилитации с результатами антипириновой пробы, массы тела пациентов и дозы промедола в миллиграммах. Для этой выборки также была рассчитана матрица парных коэффициентов корреляции Пирсона (r) аналогичным образом.

Анализ группы из 19 больных показал, что корреляционная связь между массой тела и длительностью выделенных периодов постнаркозной реабилитации невысока, статистически слабозначима: $r = 0,44$ ($p \leq 0,06$).

Однако при рассмотрении корреляционных связей только в группе средне-медленных метаболизаторов ($n = 10$) (табл. 5) была среднестатистически выявлена взаимосвязь: $r =$ от $-0,51$ до $-0,55$ ($p \leq 0,05$).

В многофакторный анализ было привнесено дополнительное условие, дающее возможность теоретического моделирования дозирования промедола для пациентов групп с различной метаболической активностью при учете постоянства дозы тиопентала натрия (200 мг). Таковым стало следующее: из группы быстрых метаболизаторов были выделены пациенты с введенной итоговой дозой промедола выше 100 мг, а из группы средне-медленных — с дозой промедола меньше или равной 100 мг.

Группа быстрых метаболизаторов, удовлетворяющих этому условию, оказалась малочисленной: 4 больным препарат введен в дозе, превышающей 100 – 120 мг (2 человека) и 140 мг (2 человека). Статистически значимых результатов в силу ограниченности выборки выявлено не было. При отдельном анализе по ранее указанному методу расчетов средне-медленных метаболизаторов, которым врачом-исследова-

Таблица 4. Длительность периодов постнаркозной реабилитации пациентов, получавших анестезиологическое обеспечение по поводу лапароскопической холецистэктомии на основании результатов фенотипирования по антипирину (с учетом доз промедола) T/D

Период постнаркозной реабилитации	Тип метаболизма	N	Медиана (2,5 и 97,5 перцентили), мин/мг/кг	p
Окончание операции — перевод на самостоятельное дыхание	Б	10	36,00 (21,00 – 57,00)	0,66
	СМ	19	43,00 (11,00 – 99,00)	
Окончание операции — экстубация	Б	10	57,00 (37,00 – 92,00)	0,44
	СМ	19	64,00 (28,00 – 153,00)	
Окончание операции — перевод в палату	Б	10	68,00 (42,00 – 99,40)	0,10
	СМ	19	84,00 (37,00 – 166,90)	

Примечание: T/D (мин/мг/кг) = T (мин): D (мг/кг), где T — время, D — доза.

Таблица 5. Матрица коэффициентов корреляции Пирсона (r) средне-медленных метаболизаторов из выделенной группы по дозе тиопентала натрия 200 мг ($n = 10$)

Показатель	Перевод на самостоятельное дыхание, мин	Экстубация, мин	Перевод в палату, мин	Масса тела, кг
Перевод на самостоятельное дыхание, мин	1	0,98 ($p \leq 0,001$)	0,96 ($p \leq 0,001$)	$-0,60$ ($p = 0,007$)
Экстубация, мин	0,98	1	0,99 ($p \leq 0,001$)	$-0,55$ ($p = 0,1$)
Перевод в палату, мин	0,96	0,99	1	$-0,51$ ($p = 0,13$)
Масса тела пациентов, кг	$-0,60$	$-0,55$	$-0,51$	1

телем была введена доза промедола ≤ 100 мг ($n = 7$) (табл. 6), отмечено, что линейная связь между массой тела пациентов и длительностью периодов постнаркотической реабилитации значительно увеличилась: $r =$ от $-0,75$ до $-0,78$ ($p \leq 0,002$).

Таким образом, при дозировании промедола средне-медленным метаболизаторам в проведенном исследовании на уровне 100 мг и меньше влияние массы тела становится статистически высокосignificantным. При отсутствии дозирования по суммарной окислительной способности печени влияние массы тела слабозначимо, а при отсутствии учета результатов антипириновой пробы влияние массы тела становится незначимым. То есть длительность периодов постнаркотической реабилитации для средне-медленных метаболизаторов достоверно определяется взаимосвязью и взаимозависимостью 3 факторов: массы тела, дозы введенного препарата и установленной в результате фармакологического фенотипирования (АП-теста) суммарной окислительной способности печени. Следовательно, регулирование длительности периодов постнаркотической реабилитации возможно при дозировании средств для наркоза с учетом массы тела пациентов и результатов определения суммарной окислительной способности печени. Ввиду малочисленности выборки и сложности дозирования наркотических анальгетиков как в силу специфики учета, так и широты диапазона доз (в качестве компонента общей анестезии внутривенно $0,5 - 2$ мг/кг/ч) [2], нам на этом материале не удалось разработать четкий алгоритм дозирования. Однако эта задача, несомненно, заслуживает дальнейших более масштабных исследований.

Развернутый непрерывный мониторинг жизненно-важных функций позволил добиться снижения частоты осложнений анестезиологического обеспечения с 18 до 12 % [20]. Тем не менее, как и за всю более чем полуторавековую историю существования анестезиологии, порой даже рутинные оперативные вмешательства заканчиваются не только развитием тяжелых осложнений, но и летальным исходом. Поиск путей дальнейшего совершенствования анестезиологического обеспечения ведется в различных направлениях. Так, определена возможность прогнозировать индивидуальную реакцию пациентов на основании изучения генотипа и фенотипа [7]. Широко изучается генетическая вариабельность эффектов средств для наркоза,

формирующаяся в результате сложного взаимодействия множества факторов. Метаболизм опиоидов ферментами системы цитохрома P450 и ферментами, регулирующими глюкуронизацию, вариативен в силу выраженного полиморфизма генов, их кодирующих (для CYP2D6 идентифицировано около 100 вариантных аллелей), что определяет значительные вариации концентрации препарата в точке приложения и, следовательно, эффективность антиноцицептивной защиты [18]. Изучение фенотипа пациентов перед проведением анестезиологического обеспечения может стать механизмом, позволяющим повысить его безопасность.

В шестидесятые годы XX века в качестве функциональной печеночной пробы, характеризующей активность монооксигеназной системы, получил распространение антипириновый тест [16]. Антипирин (феназон) — 1-фенил-2,3-диметилпиразолон-5 — является одним из производных пиразолона, относится к группе нестероидных противовоспалительных средств, обладает болеутоляющим, жаропонижающим, противовоспалительным эффектами [6]. Метаболизм антипирина не зависит от кровотока в печени [16], содержания белков в плазме, не изменяется при поражении почек, он не выводится с желчью, является малотоксичным, быстро и полностью (97 – 100 %) абсорбируется из желудочно-кишечного тракта [17], его биотрансформация отражает суммарную окислительную способность изоформ цитохрома P450 печени. Тиопентал натрия, так же как и другие производные барбитуровой кислоты, метаболизируется при участии изоферментов CYP2C19, CYP2C9, CYP3A4 [14], триперидин (меперидин) метаболизируется в изоферментах CYP2D6, CYP2C9, CYP3A4, CYP1A2 [12], кетамин — преимущественно при участии изофермента CYP2B6 [13]. Учитывая высокую ценность фенотипирования для предоставления информации о метаболических ресурсах организма в реальном времени, применение антипириновой пробы перед проведением анестезиологического обеспечения может позволить оптимизировать дозирование средств для наркоза и свести к минимуму риск развития осложнений. Результаты обосновывают целесообразность использования и дальнейшего изучения простого, дешевого и информативного теста — антипиринового — для индивидуального дозирования средств для наркоза при проведении лапароскопической холецистэктомии.

Таблица 6. Матрица коэффициентов корреляции Пирсона (r) средне-медленных метаболизаторов из выделенной группы по дозе тиопентала натрия 200 мг с дозированием по промедолу ≤ 100 мг ($n = 7$)

Показатель	Перевод на самостоятельное дыхание, мин	Экстубация, мин	Перевод в палату, мин	Масса тела, кг
Перевод на самостоятельное дыхание, мин	1	0,98 ($p \leq 0,001$)	0,92 ($p \leq 0,01$)	$-0,75$ ($p = 0,003$)
Экстубация, мин	0,98	1	0,97 ($p \leq 0,001$)	$-0,78$ ($p = 0,02$)
Перевод в палату, мин	0,92	0,97	1	$-0,78$ ($p = 0,02$)
Масса тела пациентов, кг	$-0,75$	$-0,78$	$-0,78$	1

ВЫВОДЫ

1. Длительность периода постнаркозной реабилитации “от окончания операции до перевода в палату” у “быстрых метаболизаторов” была в тенденции на 19 % меньше, чем у “средне-медленных”, при тенденции к большей (на 14 %) итоговой введенной дозе промедола. Отсутствие достоверности объясняется малочисленностью выборки.

2. Только при учете результатов фенотипирования пациентов по суммарной окислительной способности печени (антипиринового теста) линейная связь между массой тела пациентов и длительностью периодов постнаркозной реабилитации у “средне-медленных метаболизаторов” становится высокозначимой: коэффициент корреляции Пирсона r [0,75 до 0,78] ($p \leq 0,002$).

3. Длительностью периодов постнаркозной реабилитации возможно управлять путем дозирования промедола с учётом массы пациента и суммарной окислительной способности печени, установленной по результатам антипириновой пробы.

Ограничение исследования.

Исследование проведено на выборочной популяции малого размера.

Конфликт интересов.

Авторы заявляют об отсутствии какого-либо конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. А. Х. Аширметов, *Лаб. дело*, № 1, 16 – 20 (1990).
2. *Большой справочник лекарственных средств*, Л. Е. Зиганшина (ред.), ГЭОТАР-Медиа, Москва (2011).
3. Л. Е. Зиганшина, О. О. Ведерникова, А. У. Зиганшин и др., *Рос. псих. ж.*, № 6, 65 – 69 (2002).

4. *Клиническая фармакокинетика: теоретические, прикладные и аналитические аспекты: руководство*, В. Г. Кукес (ред.), ГЭОТАР-Медиа, Москва (2009).
5. *Новый метод оценки функционального состояния печени в клинике внутренних болезней и при диспансеризации некоторых контингентов населения*, А. С. Логинов и др. (ред.), Москва (1990).
6. М. Д. Машковский, *Лекарственные средства*, Медицина, Москва (1986).
7. С. Б. Середенин, Е. А. Вальдман, *Эксперим. и клин. фармакол.*, **66**(2), 57 – 59 (2003).
8. Е. А. Чуенкова, Л. Е. Зиганшина, С. В. Симушкин, *Эксперим. и клин. фармакол.*, **77**(8), 11 – 15 (2014).
9. Е. А. Чуенкова, Л. Е. Зиганшина, *Эксперим. и клин. фармакол.*, **76**(7), 35 – 38 (2013).
10. O. Boehm, M. K. Pfeiffer, et al., *Anaesthesist*, **64**(11), 814 – 827 (2015).
11. B. B. Brodie, J. Axelrod, R. Sobermann, B. V. Levy, *J. Biol. Chem.*, № 179, 25 – 29 (1979).
12. A. Z. De Priest, B. L. Puet, et al., *Forensic Sci Rev.*, **27**(2), 115 – 145 (2015).
13. D. A. Flockhart, *Drug Interaction Table*, Indiana University School of Medicine (2007); “/ clinpharm / ddis / clinical-table / ” Accessed [14.02.2016]. <http://medicine.iupui.edu/flockhart/>
14. P. Guengerich, *J. Mol. Intervent.*, **3**(4), 194 – 204 (2003).
15. Ch. Magnus, K. Andersson, P. Dalen, et al., *Clin. Pharm. Ther.*, **73**(6), 517 – 528 (2003).
16. D. Perrier, M. Gibaldi, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, № 191, 17 – 24 (1974).
17. E. Perucca, A. Hedges, K. A. Makki, et al., *Br. J. Clin. Pharmacol.*, № 10, 491 – 497 (1980).
18. R. Searle., P. M. Hopkins, *Br. J. Anaesth.*, **103** (1), 14 – 25 (2009).
19. T. G. Short, K. Leslie, D. Campbell, et al., *Anesth. Analg.*, **118**(5), 981 – 986 (2014).
20. T. G. Weiser, A. B. Haynes, G. Dziekan, et al., *Group. Ann. Surg.*, **251**(5), 976 – 980 (2010).
21. <http://www.drugbank.ca/drugs/DB00454>

Поступила 23.02.16

POST-ANESTHETIC REHABILITATION PERIODS AND ANESTHESIA DOSAGE FOR LAPAROSCOPIC CHOLECYSTECTOMY: RELATIONSHIP TO THE TOTAL OXIDATIVE CAPACITY OF LIVER

E. A. Chuenkova¹, S. V. Simushkin², and L. E. Ziganshina²

¹ Republic Clinical Hospital, Orenburgskii Trakt 138, Ministry of Public Health of Tatarstan Republic, Kazan, Tatarstan, 420064 Russia;

² Kazan Federal University, ul. Kremlevskaya 18, Kazan, Tatarstan, 420000 Russia;

Analysis of the results of pharmacological phenotyping using antipyrine test prior to providing anesthesia for laparoscopic cholecystectomy showed that trimeperidine (promedol) dosing with allowance for the total oxidative capacity of liver and the patient mass allows the periods of post-anesthetic rehabilitation to be controlled. Clear algorithm of trimeperidine dosing based on established indices of the total oxidative capacity of liver and is yet nor developed because of restricted sampling set. The obtained results show expediency of using and studying antipyrine test as a simple, cheap, and informative method of individual anesthesia dosing for increasing the adequacy of general anesthesia.

Keywords: post-anesthetic rehabilitation periods; promedol; trimeperidine; adequacy of anesthesia; antipyrine test.