



ДОЗИРОВАНИЕ РОКУРОНИЯ НА ПЛОЩАДЬ ПОВЕРХНОСТИ ТЕЛА У ПАЦИЕНТОВ С МОРБИДНЫМ ОЖИРЕНИЕМ

Шмаков А. Н.¹, Елизарьева Н. Л.^{1,2}, Колосов А. Н.², Кохно В. Н.¹, Локтин Е. М.¹

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (630091, Новосибирск, Россия)

² Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Новосибирской области «Государственная Новосибирская областная клиническая больница» (630087, Новосибирск, Россия)

DOSAGE OF ROCURONY TO THE SURFACE OF THE BODY SURFACE OF PATIENTS WITH MORBID OBESITY

Shmakov A. N.¹, Elizareva N. L.^{1,2}, Kolosov A. N.², Kokhno V. N.¹, Loktin E. M.¹

¹ Federal State Budget Educational Institution of Higher Education "Novosibirsk State Medical University" of the Ministry of Health of Russia (FSBEI HE NSMU MOH Russia) (630091, Novosibirsk, Russia)

² GBUZ NSO "State Novosibirsk Regional Clinical Hospital" (630087, Novosibirsk, Russia)

Для цитирования: Шмаков А. Н., Елизарьева Н. Л., Колосов А. Н., Кохно В. Н., Локтин Е. М. Дозирование рокурония на площадь поверхности тела у пациентов с морбидным ожирением. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2018;155(7): 124–127.

For citation: Shmakov A. N., Elizareva N. L., Kolosov A. N., Kokhno V. N., Loktin E. M. Dosage of rocurony to the surface of the body surface of patients with morbid obesity. Experimental and Clinical Gastroenterology. 2018;155(7): 124–127.

Резюме

Кохно
Владимир Николаевич
Kokhno Vladimir N.

Цель исследования. Определение оптимального механизма расчета дозировки рокурония бромида у пациентов с ожирением.

Материалы и методы. В исследовании участвовали пациенты женского пола с ИМТ не менее 40 кг·м². После применения критериев исключения и получения информированного согласия на участие в исследовании, блочным методом участницы распределены в три группы по 12 человек: группа 1–0,9 мг/кг идеальной массы; группа 2–0,6 мг/кг фактической массы; группа 3–0,9 мг/0,8 кг фактической массы. Площадь поверхности тела (ППТ) определяли по формуле Мостеллера. Нейромышечную проводимость исследовали методом акселеромиографии (монитор TOF-Watch SX) с регистрацией ответа с m.adductor pollicis, вызванного стимуляцией локтевого нерва. Уровень нейромышечной проводимости определяли по количеству ответов и TOF-индексу в режиме TOF-стимуляции. Регистрировали: фактические дозы рокурония, введенные в качестве первого болюса; T1 — время достижения нервно-мышечного блока, достаточного для интубации (с); T2 — время глубины блока TOF ≤ 25% (мин); T3 — время восстановления нервно-мышечной передачи с TOF 25% до TOF 75% (мин); потребность в повторном введении миорелаксанта в связи с недостаточной продолжительностью блока.

Результаты. Результаты корреляционного анализа иллюстрируют достоверные, сильные связи между количеством введенного рокурония бромида, временем наступления эффекта, продолжительностью эффекта и повышением индекса напряжения при любом способе дозирования, однако эти корреляции более выражены при дозировании на площадь поверхности тела, чем на массу.

Таким образом, при дозировании рокурония бромида из расчета 0,9 мг/кг идеальной массы или 21–24 мг/м² отмечено удлиненное время наступления нервно-мышечного блока, недостаточно гарантированная продолжительность эффекта. При дозировании рокурония из расчета 0,6 мг/кг фактической массы или 25–33 мг/м² (нижний и верхний квартили) обеспечивались быстрое достижение нейромышечного блока, его оптимальная продолжительность и отсутствие избыточного ваголитического эффекта. При этом корреляционные связи между дозой и полученными результатами были теснее при дозировании на ППТ, чем на массу тела. Высокие дозы рокурония (0,9 мг/кг приблизительно должноствующей массы или 34–38 мг/м²) создавали избыточный эффект: пролонгированный нейромышечный блок, повышение ИН выше условно стрессового уровня 500 у.е.

Заключение: дозирование рокурония бромида 30 мг/м^2 площади поверхности тела имеет преимущество перед дозированием на идеальную массу тела, снижает симпатотонию, временные размахи продолжительности блока и потребность в повторном введении рокурония бромида. Более выраженная корреляционная связь между количеством введённого рокурония бромида и индексом напряжения при расчёте на площадь поверхности тела, чем на массу тела, позволяет предполагать большую безопасность дозирования на площадь поверхности, чем на массу.

Ключевые слова: рокурония бромид, ожирение, площадь поверхности тела

Summary

The qualitative indicators of the neuromuscular block were compared and evaluated the heart rate variability, using a variety of the methods of dosing of rocuronium bromide in the female patients with BMI more than $40 \text{ kg}\cdot\text{m}^{-2}$, who were operated by laparoscopic cholelithiasis. It has been determined that the dosage of rocuronium bromide $30 \text{ mg} / \text{m}^2$ on the body surface area has an advantage over dosing on the ideal body weight, reduces sympathotony, the temporary ranges of the block duration and the need for repeated administration of rocuronium bromide. There was an expressed correlation between the amount of the entered rocuronium and the stress index of heart rate in the calculation on the body surface area than on the body weight. It allows to suggest more security on the dosing on the surface area than on the weight.

Keywords: rocuronium, obesity, body surface area

Введение

При необходимости расчётов доз таких сильнодействующих медикаментов, как мышечные релаксанты, масса тела не является предсказуемым критерием расчёта. Избыточная жировая масса, создающая реальный риск образования патологических депо препарата в жировой ткани, может непредсказуемо увеличить длительность действия медикаментов с высоким « $T_{1/2}$ » и, наоборот, приводить к инактивации препаратов с низким « $T_{1/2}$ » без проявлений специфического эффекта. $T_{1/2}$ рокурония бромид, являющегося препаратом выбора у пациентов с ожирением в силу его низкой липофильности, существенно варьирует в зависимости от вида анестезии и экскреторных функций печени, с вариационным размахом от 1,4 до 4,3 часа. Мнение большинства исследователей склоняется к большей физиологичности и предсказуемости эффекта при дозировании рокурония на идеальную массу. Однако, увеличение жировой массы тела неизбежно приводит к повышению силы и массы мышц для перемещений тела, ставшего более тяжёлым и инерционным, то есть, у пациентов с ожирением идеальная масса тела не может отражать истинного соотношения между общей и тощей массами тела. Поэтому сообщения исследователей проблемы дозирования рокурония бромида противоречивы. Так, Leukin e.a., 2004 [4], показали существенное увеличение длительности действия миорелаксанта у тучных пациентов при дозировании на фактическую массу тела. В исследовании Meuhoff e.a., 2009 [5] не

получено разницы в эффекте рокурония бромид при использовании рекомендуемой дозы $0,6 \text{ мг/кг}$ в расчёте на идеальную и фактическую массу тела. Практический способ приблизить дозировки медикаментов к идеальной массе тела при патологически высокой или низкой фактической массе предложил А. Ф. Тур [3]: при избытке массы более 25% нормы дозировать на 0.8 фактической массы, при дефиците более 25% – на 1.2 фактической массы. Показатель «площадь поверхности тела» (ППТ), точнее, чем масса, отражает обмен воды человеческого тела. Так, известно, что базисная потребность в воде, при расчёте на ППТ, составляет 1800 мл/м^2 в сутки независимо от возраста пациента и распределения масс [1]. Принцип дозирования медикаментов на ППТ широко применяется в гематологии, онкологии, педиатрии, однако редко используется в практической анестезиологии. Во всяком случае, в доступных источниках нам не встретилось попыток дозирования средств общей анестезии, в частности рокурония, на площадь поверхности тела. Таким образом, представлялась актуальной проверка обоснованности гипотезы, сформулированной нами следующим образом: «Поскольку общепризнанно, что определение доз большинства медикаментов и воды относительно площади поверхности тела не зависит от возрастных и конституциональных различий, можно ожидать, что это положение справедливо и для дозирования миорелаксантов».

Материалы и методы

В исследовании участвовали пациенты женского пола с ИМТ не менее $40 \text{ кг}\cdot\text{м}^{-2}$, которым выполнена лапароскопическая холецистэктомия по поводу холелитиаза. Всем участникам проведена общая анестезия севофлюраном и фентанилом в условиях искусственной вентиляции лёгких. Из разработки

исключены пациентки, страдающие сахарным диабетом любого типа (7 человек), постоянно принимающие ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента по поводу гипертонической болезни (8 человек). Отказов от участия в исследовании не было. Исследование выполняли в 2013–2015г

на базе Новосибирской областной клинической больницы.

Принцип отбора участниц исследования. После применения критериев исключения и получения информированного согласия на участие в исследовании, блочным методом участницы распределены в три группы по 12 человек: группа 1–0.9мг/кг идеальной массы; группа 2–0.6мг/кг фактической массы; группа 3–0.9мг/0,8кг фактической массы. По расходу анестетиков, рутинным гемодинамическим показателям, кислородному статусу во время операции участницы не отличались. Площадь поверхности тела (ППТ) определяли по формуле Мо-стеллера: $S = (\sqrt{LM}) : 60$, где S – площадь поверхности тела (m^2); L – рост (см); M – масса (кг). Антропометрические характеристики участниц представлены в таблице 1.

Нейромышечную проводимость исследовали методом акселеромиографии (монитор TOF-Watch SX) с регистрацией ответа с *m.adductor pollicis*, вызванного стимуляцией локтевого нерва.

Результаты

В таблице 2 представлены параметры нервно-мышечного блока и значения индекса напряжения на пике эффекта.

Время от введения рокурония бромид до развития нервно-мышечного блока, достаточного для интубации (T1), было самым большим в группе 1, что соответствовало самым низким фактическим дозам в этой группе. В группе 1 у 5 участниц время T1 было больше 120с, в группе 2 T1 не превышало 120с (отличие от группы 1 существенное: $p=0,033$, точный критерий Фишера), а в группе 3–60с. Самым высоким фактическим дозам (группа 3) соответствовало и самое малое время T1. Фактические дозы достоверно отличались во всех группах (самая высокая в группе 3, самая низкая в группе 1), после пересчёта на ППТ дозировка в группе 3 осталась статистически значимо самой высокой. Между временем наступления блока и продолжительностью

Обсуждение

Результаты корреляционного анализа (таблица 3) иллюстрируют достоверные, сильные связи между количеством введённого рокурония бромид, временем наступления эффекта, продолжительностью эффекта и повышением индекса напряжения при любом способе дозирования, однако эти корреляции более выражены при дозировании на площадь поверхности тела, чем на массу.

Таким образом, при дозировании рокурония бромид из расчёта 0,9 мг/кг идеальной массы или 21–24 мг/м² отмечено удлиненное время наступления нервно-мышечного блока, недостаточно гарантированная продолжительность эффекта. При

Уровень нейромышечной проводимости определяли по количеству ответов и TOF-индексу в режиме TOF-стимуляции. Регистрировали: фактические дозы рокурония, введённые в качестве первого болюса; T1 – время достижения нервно-мышечного блока, достаточного для интубации (с); T2 – время глубины блока TOF $\leq 25\%$ (мин); T3 – время восстановления нервно-мышечной передачи с TOF 25% до TOF 75% (мин); потребность в повторном введении миорелаксанта в связи с недостаточной продолжительностью блока. Через 2 минуты после достижения T1 выполняли запись 100 интервалов электрокардиограммы для определения индекса напряжения (ИН) по Баевскому: $ИН = A \cdot Mo / (2Mo \cdot \Delta X)$ [2]. Проверка на нормальность распределения не требовалась, поскольку для тематического анализа полученных результатов использовали тест Крускала – Уоллиса и критерий множественного сравнения Данна. Ранговый корреляционный анализ по Спирмену применяли для всей совокупности.

эффективной нейромышечной блокады определялась умеренная достоверная обратная корреляционная связь: $R = -0.406$; $p = 0.027$. Значения ИН в группах 1 и 2 были сравнимы, в группе 3 статистически значимо отличались от первой и второй групп. При этом лишь у одной участницы из группы 3 ИН был ниже 500у.е, то есть, отмечено выраженное ваголитическое действие, ассоциированное с высокими дозами рокурония.

Повторное введение рокурония бромид в дозе 0.2 мг/кг идеальной массы тела в связи с недостаточной длительностью блока (менее 25мин) потребовалось 4 пациенткам из группы 1, у которых дозировка рокурония приближалась к ED95 (0,4мг/кг в пересчёте на фактическую массу). Отличие от групп 2 и 3 статистически значимое ($p = 0.033$; точный критерий Фишера). В группе 3 продолжительность блока у всех участниц превышала 50мин.

дозировании рокурония из расчёта 0,6мг/кг фактической массы или 25–33 мг/м² (нижний и верхний квартили) обеспечивались быстрое достижение нейромышечного блока, его оптимальная продолжительность и отсутствие избыточного ваголитического эффекта. При этом корреляционные связи между дозой и полученными результатами были теснее при дозировании на ППТ, чем на массу тела. Высокие дозы рокурония (0,9мг/кг приблизительно должествующей массы или 34–38 мг/м²) создавали избыточный эффект: пролонгированный нейромышечный блок, повышение ИН выше условно стрессового уровня 500у.е.

Показатели	Значения показателей (M±σ)		
	Группа 1 (N=12)	Группа 2 (N=12)	Группа 3 (N=12)
Возраст (лет)	51.4±11.13	52.1±8.49	52.3±7.15
Масса (кг)	121±15.23	112±10.19	118±11.27
Идеальная масса (кг)	57.8±4.29	55.6±2.68	56.4±3.52
Рост (м)	1.65±0.08	1.61±0.05	1.64±0.07
Индекс массы тела (кг·м ⁻²)	44±3.53	43.3±3.23	43.9±3.15
Площадь поверхности тела (м ²)	2.35±0.2	2.24±0.124	2.31±0.165

Таблица 1

Антропометрические характеристики участников исследования в выделенных группах

Примечание:

(* – статистически значимое отличие показателя в группе 3 от групп 1 и 2. Тест Крускала – Уоллиса; критерий Данна; p<0,05).

Показатели	Группа 1 (N=12)	Группа 2 (N=12)	Группа 3 (N=12)
T1 – Начало действия (с)	120 [60; 180]	81[65; 105]#	60[45; 60]*
T2 – Длительность действия (мин)	32.5[25; 42]	34.5[30; 43]	85[61; 96]*
Доза рокурония бромид (мг)	52.5[50; 57]	64[60; 70]#	90[77; 100]*
Дозировка рокурония бромид в пересчёте на площадь поверхности тела (мг/м ²)	22.5[21; 24]	29.8[25; 33]#	37[34.4; 38]*
Индекс напряжения в момент T1+2мин (у.е.)	200 [180; 250]	282 [210; 320]	800 [610; 850]*

Таблица 2

Значения исследуемых показателей (Медиана; квартили [процентили 25; 75])

Примечание:

(* – статистически значимое отличие от показателя в остальных группах; # – статистически значимые отличия от значения показателя в группе 1. Тест Крускала – Уоллиса. Критерий Данна; p<0,05).

Коррелирующие признаки	Коэффициенты ранговой корреляции R (p)		
	Наступление эффекта (с)	Продолжительность эффекта (мин)	Индекс напряжения (у.е.)
Дозировка рокурония бромид мг/кг	-0.407 (0.026)	0.714 (0.000)	0.777 (0.000)
Дозировка рокурония бромид мг/м ²	-0.481 (0.008)	0.732 (0.000)	0.907 (0.000)

Таблица 3

Корреляционные связи полученных результатов

Выводы

Полученные в ходе данной работы результаты позволяют утверждать:

1. Дозирование рокурония бромид из расчёта 0,6 мг/кг фактической массы имеет преимущество перед дозированием на идеальную массу тела
2. Дозирование рокурония бромид из расчёта 30 мг/м² площади поверхности тела (от 25 до 33мг/м²) количественно обеспечивает ту же

продолжительность и качество нейромышечного блока, что и 0,6 мг/кг фактической массы

3. Более выраженная корреляционная связь между количеством введённого рокурония бромид и индексом напряжения при расчёте на площадь поверхности тела, чем на массу тела, позволяет предполагать большую безопасность дозирования на площадь поверхности, чем на массу.

Литература | Reference

1. Клиническая фармакология: национальное руководство Ю. Б. Белоусова, В. Г. Кукеса, В. К. Лепихина, В. И. Петрова (ред.), Москва (2009).
Belousova Yu. B., Kukes V. G., Lepikhina V. K., Petrova V. I. Clinical Pharmacology: A National Guide. Moscow, 2009.
2. Р. М. Баевский, Г. А. Никулина, Вестник аритмологии, № 16, 6–16 (2000).
Baevsky R. M., Nikulina G. A. Kholterovskoye monitoringirovaniye v kosmicheskoy meditsine: analiz variabelnosti serdechnogo ritma [Holter monitoring in space medicine: analysis of heart rate variability]. Journal of Arrhythmology. 2000, no. 16, pp.6–16
3. А. Ф. Тур, Пропедевтика детских болезней, Медицина, Москва (1967).
Tur A. F. Propedeutika detskikh bolezney [Propedeutics of childhood diseases]. Moscow, The medicine Publ., 1967.
4. Y. Leykin, T. Pellis, M. Lucca, G. Lomangino et al, Anesthe & Analg., 99(4), 1086–9 (2004).
5. C. S. Meyhoff, J. Lund, M. T. Jenstrup, C. Claudius et al, Anesthe & Analg. 109(3), 787–92 (2009).