

## ВЛИЯНИЕ ЦИТОФЛАВИНА НА РАННЕЕ ПОСТНАРКОЗНОЕ ВОССТАНОВЛЕНИЕ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

К. Ф. Фатуллаева, А. У. Нуров, А. И. Салтанов

ГУ Российский онкологический научный центр им. Н. Н. Блохина РАМН;  
Кафедра онкологических болезней с УВ ДГМА;  
Республиканский онкологический диспансер, Махачкала

### Effect of Cytoflavin on Early Postanesthetic Recovery of Cancer Patients

K. F. Fatullayeva, A. U. Nurov, A. I. Saltanov

N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow  
Department of Cancers, Dagestan State Medical University,  
Republican Cancer Dispensary, Makhachkala

**Цель исследования** — оценить влияние метаболического антигипоксанта цитофлавина на течение раннего postanesthetic восстановления у больных, перенесших хирургические вмешательства по поводу различных онкологических заболеваний. **Материал и методы.** Исследования проведены у 57-и пациенток в возрасте от 30 до 65 лет, оперированных по поводу онкогинекологической патологии. Пациенты разделены на 2 группы: 1-я группа — с использованием цитофлавина — 28 пациенток, 2-я группа — без применения цитофлавина — 29 пациенток. Препарат вводили в конце операции в/в в дозе 10,0 мл в смеси с равным объемом 0,9% раствора хлорида натрия. Для вводного наркоза применяли тиопентал натрия, с целью поддержания релаксации мышц применяли ардуан. В обеих группах использовали методику нейролептоанальгезии препаратами фентанил и дроперидол, либо атаралгезию (фентанил + реланиум). С целью оценки функционального состояния больных определяли содержание гемоглобина, глюкозы, натрия, калия, кальция, МДА (малоновый диальдегид -метод Андреева), антиокислительную активность (АОА) методом Семенова и Ярош). Для оценки эффективности препарата в ранний postanesthetic период была использована система оценки уровня восстановления сознания, дыхания и двигательной активности по шкале, предложенной Aldret и Kroulik [8], и психологическое тестирование по тесту Bidway, мониторинг сатурации кислорода в крови, сердечной деятельности (ТРИТОН, Россия) и ряд других. Статистическую обработку результатов выполняли с использованием Microsoft Excel и пакета программ Biostatistics 6.0. **Результаты.** Установлено, что применение цитофлавина в конце операции благоприятно влияет на период раннего восстановления. Это проявляется сокращением времени восстановления сознания, дыхания преимущественно в группе с использованием атаралгезии, выявлены удовлетворительные показатели сатурации кислорода, снижение концентрации МДА и повышение АОА. **Заключение.** Применение цитофлавина достоверно уменьшает длительность периода восстановления сознания, адекватного дыхания, снижает частоту возникновения СОМД и не способствует появлению гипогликемии. Включение цитофлавина в комплекс анестезиологического пособия обеспечивает метаболическую коррекцию за счет повышения антиокислительной активности плазмы и снижения концентрации продуктов неполного окисления (МДА). **Ключевые слова:** цитофлавин, янтарная кислота, онкогинекологическая патология, раннее postanesthetic восстановление.

**Objective:** to evaluate the effect of the metabolic antihypoxant cytoflavin on the course of early postanesthetic recovery in patients operated on for various cancers. **Subjects and methods:** Fifty-seven patients aged 30 to 65 years, operated on for gynecological cancer, were examined. The patients were divided into 2 groups: 1) 28 patients who took cytoflavin and 2) 29 who did not. At the end of an operation, the agent was intravenously injected in a dose of 10 ml in a mixture with an equal volume of 0.9% sodium chloride solution. Thiopental sodium was used for initial anesthesia; arduan was employed to maintain muscle relaxation. Neuroleptic analgesia with fentanyl and droperidol or ataralgesia (fentanyl + relanium) was applied in both groups. The levels of hemoglobin, glucose, sodium, potassium, calcium, malonic dialdehyde (MDA) (Andreyev's test), antioxidative activity (AOA) (Semenov's test) were measured to evaluate the functional state of patients. The rating system for determining the recovery of consciousness, respiration, and motor activity, proposed by Aldret and Kroulik [8], and Bidway's psychological testing, blood oxygen saturation and cardiac performance monitoring (TRITON, Russia) and some others were used to evaluate the efficacy of the drug in the early postanesthetic period. The results were statistically processed using Microsoft Excel and a package of Biostatistics 6.0. **Results.** The use of cytoflavin at the end of surgery has been established to have a beneficial effect on the early recovery period. This is manifested as shorter recovery of consciousness and respiration mainly in the ataralgesia group; fair oxygen saturation, lower MDA concentrations and higher AOA are revealed. **Conclusion.** Cytoflavin significantly reduces the recovery of consciousness and adequate respiration and the incidence of the fever, muscle tremor syndrome and fails to favor the occurrence of hypoglycemia. Inclusion of cytoflavin into a complex of anesthetic measures ensures metabolic correction, by enhancing the antioxidative activity of plasma and lowering the concentration of incomplete oxidation products (MDA). **Key words:** cytoflavin, succinic acid, gynecological cancer, early postanesthetic recovery.

## Клиническая характеристика больных

Характеристика	Основная группа (n=28)	Контрольная группа (n=29)
Средний возраст больных (годы)	46,46±7,55	48,79±8,40
Масса тела (кг)	67,87±14,32	74,14±13,86
Продолжительность операции (мин)	75,00±21,16	76,66±20,98
Продолжительность наркоза (мин)	97,76±24,36	113,51±33,92
Риск анестезии (ASA)	2–3 степени	
Клинические диагнозы	Рак тела, шейки матки, кистоза яичника, полипоз полости матки, миома матки	

Проблема раннего постнаркозного восстановления и осложнений, связанных с этим периодом (депрессия сознания, дыхания, синдром озноба, мышечной дрожи, тошнота, рвота), является одной из актуальных в современной анестезиологии [1]. На сегодня в арсенале анестезиологов имеется достаточно средств, позволяющих успешно предупреждать осложнения периода постнаркозного восстановления, однако многие из применяемых препаратов не лишены недостатков. Так, фармакологическую инверсию опиатной депрессии дыхания антагонистами опиатов трудно признать оптимальной. Налоксон, эффективно восстанавливая дыхание и сознание после общей анестезии на основе опиатов, способен ликвидировать их обезболивающее действие, провоцировать артериальную гипертензию, опасные нарушения сердечного ритма. Описаны даже случаи возникновения фибрилляции желудочков, отека лёгких, что ограничивает применение этого препарата [2]. Для снятия действия бензодиазепинов применяется прямой антагонист бензодиазепинов флумазенил, однако, учитывая различные, не сопоставимые по времени периоды полувыведения реланиума (25–30 ч) и флумазенила (50–60 мин), сохраняется риск реседации, т. е. восстановления того уровня седации, который имел место до введения антагониста [3].

В последнее время с целью ранней активизации сознания, устранения последствия наркотических анальгетиков, нейролептиков, производных бензодиазепина используют программируемое регулирование энергетики нейронов головного мозга за счет восстановления баланса между прооксидантными и антиоксидантными системами. С этой целью, особенно в условиях возможной послеоперационной гипоксии, предлагаются препараты на основе янтарной кислоты [4].

Янтарная кислота (ЯК) является универсальным клеточным метаболитом, который обладает антиоксидантными, антигипоксантами и цитопротекторными свойствами. Одним из наиболее перспективных препаратов на основе янтарной кислоты является цитофлавин — комплексный препарат, состоящий из янтарной кислоты (500 мг), рибоксина (100 мг), никотинамида (50 мг), рибофлавина (10 мг). Цитофлавин нормализует содержание гистамина и серотонина, повышает микроциркуляцию в тканях головного мозга. Препарат успешно применяют при ишемическом инсульте и постгипоксической энцефалопатии [5, 6].

Цель исследования — оценить влияние метаболического антигипоксанта цитофлавина на течение ранне-

го постнаркозного восстановления у больных, перенесших хирургические вмешательства по поводу различных онкологических заболеваний.

## Материалы и методы

Работа проводилась на базе операционно-анестезиологического отделения в Республиканском онкологическом диспансере г. Махачкалы. Исследования проведены у 57-и пациентов в возрасте от 30 до 65 лет, оперированных по поводу онкогинекологической патологии. Пациенты разделены на 2-е группы: 1-я группа — с использованием цитофлавина — 28 пациенток, 2-я группа — без применения цитофлавина — 29 пациенток. Клиническая характеристика больных представлена в табл. 1. Препарат вводили в конце операции в/в в дозе 10,0 мл в смеси с равным объемом 0,9% раствора хлорида натрия.

Премедикацию осуществляли за 30–40 мин до оперативного вмешательства по стандартной методике, используя наркотический анальгетик промедол 20 мг, димедрол 0,15 мг/кг, атропин 0,01 мг/кг. Для вводного наркоза применяли тиопентал натрия 4,5–6,0 мг/кг. Для интубации трахеи использовали миорелаксанты деполяризующего типа действия (листенон 80–100 мг). С целью поддержания релаксации мышц применяли ардуан 70–80 мкг/кг. Последнюю дозу ардуана вводили не позднее, чем за 30–40 минут до конца операции. ИВЛ проводили смесь кислорода и закиси азота (2:1). В обеих группах использовали либо методику атаралгезии (фентанил + реланиум), либо нейролептоаналгезии препаратами фентанил и дроперидол, либо комбинированное применение кетамина и фентанила.

Атаралгезию достигали с помощью реланиума (10 мг) и наркотического анальгетика фентанила. Фентанил использовали в дозе 0,002 мг/кг на интубацию трахеи и в дозе 0,003 мг/кг на разрез кожи. Поддержание анестезии осуществлялось дробным введением фентанила 0,1 мг через каждые 15–20 мин. Реланиум вводили после интубации трахеи в дозе 10 мг.

Нейролептоаналгезию вызывали с помощью нейролептика дроперидола и сильного наркотического анальгетика фентанила. Дроперидол вводили в среднем 0,125 мг/кг и фентанил в дозе 0,005 мг/кг с последующим дробным введением по 0,1 мг.

Кетамин вводили внутривенно из расчета 1,5–2,5 мг/кг. Для продления анестезии дополнительно 1 мг/кг. С целью повышения надежности нейровегетативной защиты и адекватной анальгезии перед наиболее травматичными этапами операции больные получали дополнительную дозу фентанила, кетамина, дроперидола.

Объем инфузионной терапии: 5–7 мл/кг/ч кристаллоидными и коллоидными растворами (1,5/1,0). Компоненты крови использовали строго по показаниям.

Общее состояние больных во время операции оценивали на основании клинических и лабораторных данных (содержание гемоглобина, глюкозы, натрия, калия, кальция). Постоянный контроль за сатурацией кислорода в крови и сердечной деятельностью осуществлялся с помощью кардиомонитора (ТРИТОН, Россия) через каждые 5 минут после операции в течение 2-х часов.

Антиоксидантную систему крови изучали с помощью МДА (малоновый диальдегид — метод Андреева) и оценки ан-

Число больных (в %) с различными сроками восстановления изучаемых показателей

Группа	менее 20 мин	20–40 мин	более 40 мин
<b>Сознание</b>			
Контрольная группа	17,7	47,0	35,3
Исследуемая группа	76,9*	23,1	0
<b>Мышечный тонус</b>			
Контрольная группа	11,8	35,0	52,9
Исследуемая группа	69,2*	7,8	23,0
<b>Самостоятельное дыхание</b>			
Контрольная группа	59,0	17,5	23,5
Исследуемая группа	76,9*	8,1	15,4

**Примечание.** Здесь и в табл. 3: \* —  $p < 0,05$ .

тиокислительной активности (АОА) методом Семенова и Ярош [5].

Для оценки «пробуждающей» эффективности цитофлавина в ранний постнаркозный период использована система оценки уровня восстановления сознания, дыхания и двигательной активности по шкале, предложенной Aldret и Kroulik [8], и психологическое тестирование по тесту Bidway, а также — наличие или отсутствие тошноты, рвоты, озноба, мышечной дрожи и болевого синдрома. При оценке скорости восстановления сознания, дыхания использовали временные показатели: время анестезии, период с момента окончания операции до экстубации трахеи.

Статистическую обработку полученных результатов выполняли с использованием Microsoft Excel и пакета программ Biostatistics 6.0.

## Результаты и обсуждение

На основании данных теста Aldret получены результаты, свидетельствующие в пользу применения цитофлавина с целью оптимизации периода постнаркозной реабилитации.

В контрольной группе наиболее часто (47% больных) восстановление сознания происходило в пределах 20–40 мин после окончания общей анестезии. Более 40 мин потребовалось для восстановления сознания у 35,3% больных этой группы, причем в 29,4% случаев депрессия сознания сохранялась в пределах 60 минут и более (табл. 2).

В исследуемой группе сознание восстановилось за время менее 20 минут у 76,9% больных. Не было ни одного наблюдения запоздалого восстановления сознания.

В контрольной группе наиболее часто (52,9% больных) восстановление мышечного тонуса происходило в течение более 40 мин после окончания общей анестезии, причем у 41% больных экстубацию трахеи провели лишь через 60 мин и более. Восстановление мышечного тонуса в пределах 20–40 мин имело место у 35,0% больных.

Показатель теста Bidway в основной группе в среднем составил 1,1 балл. Это соответствовало тому, что больные отвечали на все формы стимуляции, хорошо ориентировались в пространстве и во времени с сохранением незначительной сонливости. В группе сравнения средняя оценка составила 1,5 балла: больные слабо ориентировались в пространстве, сохранялась значительная сонливость.

В исследуемой группе восстановление мышечного тонуса в пределах менее 20 минут после окончания об-

щей анестезии отмечено у 69,2% пациентов. Продленное восстановление мышечного тонуса (более 40 мин) в исследуемой группе было достоверно реже (23% наблюдений), чем в контрольной группе.

Частота восстановления самостоятельного дыхания в сравниваемых группах различалась не достоверно, хотя случаи раннего восстановления (в пределах 20 мин после окончания общей анестезии) в исследуемой группе были чаще (76,9% наблюдений), а более позднего восстановления (более 40 мин) отмечены чаще в контрольной группе (23,5% больных).

В частности, при использовании атаралгезии зафиксирован наиболее высокий темп восстановления: сознания, мышечного тонуса, дыхания. Отмечено, что сознание восстанавливалось быстрее, чем дыхание и мышечный тонус.

Результаты сравнительного исследования показали, что у 7-и пациентов (24,1%) в контрольной группе развился синдром озноба и мышечной дрожи (СОМД). У 2-х пациентов (6,9%) имелись кратковременные фибриллярные сокращения, что соответствовало 1 баллу. У 4-х (13,7%) появился длительный гипертонус с фибриллярными сокращениями, охватывающий значительное количество мышц с продолжительными периодами расслабления (2 балла). У 1-й больной (3,45%) отмечен более длительный озноб, с короткими периодами расслабления, что соответствовало 3 баллам по В. А. Светлову.

В основной группе частота и выраженность СОМД значительно отличались от таковых в контрольной. В этой группе озноб зарегистрирован только у 2-х пациентов (7,1%). У 1-й пациентки (3,5%) отмечено незначительное напряжение жевательной мускулатуры (1 балл). У другого пациента отмечена мышечная дрожь, охватывающая значительное количество мышц, что соответствовало 2 баллам.

Исследование динамики уровня малонового диальдегида (МДА) в контрольной группе до и после оперативного вмешательства не выявило достоверных изменений — как по средним величинам, так и по числу значимого изменения показателя в ту или другую сторону. Из 28-и наблюдений каких-либо изменений концентрации МДА вообще не выявлено.

В исследуемой группе (21 наблюдение) отмечена мало выраженная и недостоверная ( $p > 0,5$ ) тенденция к

Изменения концентрации МДА и АОА до и после операции в сравниваемых группах ( $M \pm m$ )

Показатель	Группа	Значение показателей на этапах исследования	
		до операции	после операции
МДА, мкмоль/л	Контрольная	6,48±0,52	6,33±0,46
	Исследуемая	5,80±0,96	4,90±0,54*
АОА, %	Контрольная	43,60±2,66	46,90±2,73
	Исследуемая	43,80±2,70	58,90±3,90*

снижению среднего уровня МДА. Без изменений концентрация МДА сохранилась у 76,1% больных.

Уровень антиокислительной активности плазмы (АОА) в контрольной группе по средним величинам изменился не существенно, хотя у 17-и из 28-и больных (60,7%) отмечено значимое повышение показателя.

В исследуемой группе средняя величина АОА достоверно ( $p < 0,01$ ) увеличилась по сравнению с исходным уровнем и показателем в контрольной группе на том же этапе исследования. Достоверно повысилось число наблюдений (90,4%) значимого повышения АОА по сравнению с контролем. Результаты исследований динамики показателей антиокислительной активности (АОА) плазмы крови больных представлены в табл. 3.

При анализе динамики сатурации кислорода нами выявлен удовлетворительный уровень показателей в основной группе. Так, в основной группе после операции уровень  $SpO_2$  находился в пределах 95–99%. В то время в группе контроля выявлено большое количество больных с умеренной гипоксемией, где уровень сатурации был в пределах 90–94%.

Мы исследовали влияние препарата на уровень гликемии, т. к. одним из побочных действий препарата является возможное снижение глюкозы в крови. Полученные результаты свидетельствуют об отсутствии существенных изменений показателей в обеих группах. Также не выявлены изменения показателей гемоглобина, натрия, калия, кальция.

Осложнений, случаев непереносимости и иных патологических реакций в ответ на введение цитофлавина не отмечено.

#### Литература

1. Салтанов А. И., Давыдов М. И., Кадырава Э. Г., Бошкоев Ж. Б. Раннее постнаркозное восстановление. М.: ВИТАР-М; 2000.
2. Салтанов А. И., Горобец Е. С., Алиев У. А. Применение морадол для оптимизации выхода из нейролептанестезии. Анестезиология и реаниматология 1991; 1: 34–36.
3. Вабищевич А. В., Бунытян А. А., Стамов В. И. Опыт использования антагонистов бензодиазепинов-флюмазенила. Анестезиология и реаниматология 1997; 5: 95–98.
4. Лазарев В. В., Хелимская И. А., Клебанов Г. И., Линькова Т. В. Влияние раствора «реамберин 1,5% для инфузии» на антиоксидантную активность плазмы крови в постнаркозном периоде у детей. Вестн. интенс. тер. 2004; 4: 23–27.

В целом клинико-лабораторные данные свидетельствуют, что цитофлавин является высокоэффективным и безопасным метаболическим корректором, благоприятно влияющим на период ранней постнаркозной адаптации у пациенток, перенесших операции в связи с онкогинекологической патологией.

Таким образом, объективные данные указывают на возможность с помощью цитофлавина повышать антиоксидантные свойства крови у онкологических больных. С другой стороны, за счет улучшения микроциркуляции головного мозга и метаболического воздействия на нейроны головного мозга цитофлавин объективно способствует ликвидации депрессии сознания, дыхания, снижению частоты возникновения синдрома озноба и мышечной дрожи.

#### Выводы

1. Применение цитофлавина в конце операции способствует более быстрому восстановлению сознания, адекватного дыхания, исчезновению признаков заторможенности и сонливости больных, особенно оперированных в условиях атаралгезии.

2. Использование цитофлавина снижает частоту возникновения синдрома озноба и мышечной дрожи и не способствует появлению гипогликемии.

3. Включение цитофлавина в комплекс анестезиологического пособия обеспечивает метаболическую коррекцию в ранний постнаркозный период за счет повышения АОА и снижения МДА.

5. Камышиников В. С. Справочник по клинико-биохимическим исследованиям и лабораторной диагностике. М.: МЕДпресс-информ; 2004
6. Ключева Е. Г., Александров М. В., Фомина Е. Б. Применение цитофлавина у больных с гипоксическим состоянием головного мозга ишемического генеза. Новые технологии в здравоохранении 2002; 1–2: 30–32.
7. Ливанов Г. А., Калмансон М. Л., Батоцыренов Б. В. Фармакологическая коррекция последствий гипоксии у больных в токсической коме вследствие острых отравлений ядами нейротропного действия. Анестезиология и реаниматология 2002; 2: 14–17.
8. Aldrete J. A., Kroulik D. A post-anesthesia recovery score. Anesth. Analg. 1970; 49: 924–929.

Поступила 20.06.07