

КОРРЕЛЯЦИОННЫЕ СОПОСТАВЛЕНИЯ ПРИ ДОЗИРОВАНИИ РОКУРОНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ВЫСОКИМ ИНДЕКСОМ МАССЫ ТЕЛА

[*Н. Л. Елизарьева¹, А. Н. Шмаков¹, А. Н. Колосов², Л. Б. Самойлова², В. Н. Кохно¹*](#)

*¹ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава
России (г. Новосибирск)*

*²ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница»
(г. Новосибирск)*

У больных с индексом массы тела более 40 кг·м⁻², оперированных лапароскопически по поводу жёлчнокаменной болезни, сравнили качественные показатели нервно-мышечного блока, используя различные способы дозирования. Корреляционный анализ показал наличие высокой, достоверной прямой корреляции фактических доз рокурония с площадью поверхности тела независимо от индекса массы тела. Доказано, что дозирование рокурония на площадь поверхности тела имеет преимущество перед дозированием на идеальную или фактическую массу тела.

Ключевые слова: рокуроний, ожирение, площадь поверхности тела, индекс массы тела.

Елизарьева Наталья Львовна — доктор медицинских наук, профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии лечебного факультета ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет», рабочий телефон: 8 (383) 343-56-91, e-mail: lisa.nataly@mail.ru

Шмаков Алексей Николаевич — доктор медицинских наук, профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии лечебного факультета ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет», рабочий телефон: 8 (383) 343-56-91, e-mail: alsmakodav@yandex.ru

Колосов Александр Николаевич — кандидат медицинских наук, заведующий отделением анестезиологии-реанимации ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница», e-mail: kolosov123@yandex.ru

Самойлова Любовь Борисовна — врач анестезиолог-реаниматолог высшей категории ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница», e-mail: lisa.nataly@mail.ru

Кохно Владимир Николаевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии лечебного факультета ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет», рабочий телефон: 8 (383) 343-56-91, e-mail: kair2007@mail.ru

При необходимости расчётов доз таких сильнодействующих медикаментов, как мышечные релаксанты, масса тела не является предсказуемым критерием расчёта. Прежде всего, известны возрастные изменения дозирования на массу тела, зависящие от снижения с возрастом количества внеклеточной воды, а также более интенсивным приростом массы, чем площади поверхности тела в процессе роста и созревания человека. Кроме того, свой вклад в проблему вносит избыточная жировая масса, создающая реальный риск образования патологических депо препарата в жировой ткани, что непредсказуемо увеличит длительность действия медикаментов с высоким $T_{1/2}$ и приведёт к инактивации без специфического эффекта препаратов с низким $T_{1/2}$.

Эффект непредсказуемой длительности эффекта заметно смягчается при использовании для создания нервно-мышечного блока рокурония, обладающего низкой липофильностью, что делает фармакокинетику этого препарата слабозависимой от выраженности жировой массы. Однако $T_{1/2}$ рокурония сильно варьирует в зависимости от вида анестезии и экскреторных функций печени, с вариационным размахом от 1,4 до 4,3 часа, что может быть фактором риска как дефицита, так и избыточной длительности эффекта.

При сравнениях дозирования рокурония на фактическую и идеальную массу тела мнение большинства исследователей склоняется к большей физиологичности и предсказуемости эффекта при дозировании на идеальную массу. Однако увеличение жировой массы тела неизбежно приведёт к повышению силы и массы мышц для перемещений тела, ставшего более тяжёлым и инерционным. Таким образом, у пациентов с ожирением идеальная масса тела не может отражать истинного соотношения между общей и тощей массами тела. Поэтому сообщения исследователей проблемы дозирования рокурония противоречивы. Так, Leykin et al. (2004) [4], показали существенное увеличение длительности действия миорелаксанта у тучных пациентов при дозировании на фактическую массу тела, а Pühringer et al. (1999) [7] не регистрировали таких различий. В исследовании Meyhoff et al. (2009) [5] не получено разницы в эффекте рокурония при использовании дозы 0,6 мг/кг в расчёте на идеальную и фактическую массу тела.

В наших исследованиях [1, 3] не получено статистически значимой разницы в продолжительности действия рокурония при дозировании на идеальную массу тела (0,9 мг/кг) и фактическую массу (0,6 мг/кг). Рутинным критерием ожирения является индекс массы тела (ИМТ), но в этом показателе не учтены гендерные и патологические варианты пропорций тела, выраженность мышечной массы, возраст. В математическом отношении ИМТ, линейно связывающий рост и массу тела, является суррогатом показателя «площадь поверхности тела» (ППТ), точнее, чем масса, отражающего объёмы воды человеческого тела, а, следовательно, распределения медикаментов [6]. Принцип дозирования на ППТ широко применяется в гематологии, онкологии, педиатрии [2], однако редко используется в практической анестезиологии. Во всяком случае в доступных источниках нам не встретилось попыток дозирования рокурония на площадь поверхности тела. С учётом изложенного представлялось актуальным изучить корреляционные связи между временными параметрами нервно-мышечного блока,

дозами, ИМТ и площадью поверхности тела.

Цель работы: поиск надёжного способа дозирования миорелаксантов, не зависящего от выраженности жировой массы тела.

Материал 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 участницам 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). Рандомизация по способу дозирования рокурония проведена блочным методом с целью получения групп, равных по количеству участников. В группу 1 включено 20 пациенток с ИМТ больше $40 \text{ кг} \cdot \text{м}^{-2}$, которым рокуроний дозировали из расчёта $0,9 \text{ мг/кг}$ идеальной массы, рассчитанной по формуле Лоренца. В группу 2 вошло 20 пациенток с ИМТ больше $40 \text{ кг} \cdot \text{м}^{-2}$, которым рокуроний дозировали из расчёта $0,6 \text{ мг/кг}$ фактической массы тела. Группа 3 являлась группой сравнения. В неё вошло 10 пациенток с ИМТ от 21 до $31 \text{ кг} \cdot \text{м}^{-2}$, которым рокуроний дозировали из расчёта $0,6 \text{ мг/кг}$ фактической массы. По расходу анестетиков, рутинным гемодинамическим показателям, кислородному статусу во время операции участницы не отличались. Антропометрические характеристики участниц представлены в табл. 1 в виде средних арифметических (M) и стандартных отклонений (σ). Площадь поверхности тела определяли по формуле Мостеллера:

$$S = (\sqrt{LM}) : 60,$$

где S — площадь поверхности тела (м^2); L — рост (см); M — масса (кг).

Таблица 1

Антропометрические характеристики участниц исследования в выделенных группах

Показатели	Значения показателей ($M \pm \sigma$)		
	Группа 1 (N = 20)	Группа 2 (N = 20)	Группа 3 (N = 10)
Возраст (лет)	$51,40 \pm 11,13$	$52,10 \pm 8,49$	$48,20 \pm 12,67$
Масса (кг)	$121,00 \pm 15,23$	$112,00 \pm 10,19$	$66,10 \pm 9,66^*$
Идеальная масса (кг)	$57,80 \pm 4,29$	$55,60 \pm 2,68$	$54,70 \pm 4,41$
Рост (м)	$1,65 \pm 0,08$	$1,61 \pm 0,05$	$1,59 \pm 0,09$
Индекс массы тела ($\text{кг} \cdot \text{м}^{-2}$)	$44,00 \pm 3,53$	$43,30 \pm 3,23$	$25,5 \pm 3,28^*$
Площадь поверхности тела (м^2)	$2,35 \pm 0,20$	$2,24 \pm 0,124$	$1,71 \pm 0,16^*$

Примечание: * — статистически значимое отличие показателя в группе 3 от групп 1 и 2; критерий Ньюмена-Кейлса, $p < 0,05$

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 ©; T2 — время глубины блока TOF

≤ 25 % (мин); Т3 — время восстановления нервно-мышечной передачи с TOF 25 % до TOF 75 % (мин). Для математического анализа полученных результатов использовали однофакторный регрессионный анализ с последующими сравнениями по критерию Ньюмена-Кейлса, а также ранговый корреляционный анализ по Спирмену. *Полученные результаты и их обсуждение.* В табл. 2 представлены временные параметры нервно-мышечного блока.

Таблица 2

Значения исследуемых показателей в выделенных группах (М ± σ)

Показатели	Группа 1 (N = 20)	Группа 2 (N = 20)	Группа 3 (N = 10)
T1 — начало действия ©	113,0 ± 49,9	88,2 ± 33,4	96,0 ± 41,9
T2 — длительность действия (мин)	34,20 ± 13,05	40,9 ± 13,3	30,5 ± 10,1
T3 — индекс восстановления (мин)	12,9 ± 5,6*	19,95 ± 14,20	25,5 ± 10,4
Доза (мг)	53,3 ± 3,9**	67,50 ± 6,08**	39,6 ± 5,4**
Дозировка на площадь поверхности тела (мг/м ²)	22,90 ± 1,87	30,00 ± 1,15*	23,50 ± 0,97

Примечание: * — статистически значимое отличие от показателя в остальных группах; ** — статистически значимые отличия показателя при всех парных сравнениях; критерий Ньюмена-Кейлса, $p < 0,05$

Время от введения релаксанта до развития нервно-мышечного блока, достаточного для интубации (T1), было самым большим в группе 1, что соответствовало самым низким фактическим дозам в этой группе. Самым высоким фактическим дозам (группа 2) соответствовало и самое малое время T1. Статистически эти отличия не были значимы. Не отмечено различий и в продолжительности действия до восстановления TOF 25 % (T2). Индекс восстановления (T3) в группе 1 был статистически значимо ниже, чем в группах 2 и 3. Фактические дозы достоверно отличались во всех группах (самая высокая в группе 2, самая низкая в группе 1), но после пересчёта на ППТ дозировки в группах 1 и 3 оказались практически одинаковыми, дозировка в группе 2 осталась статистически значимо самой высокой.

Ранговый корреляционный анализ исследуемых показателей и их связей с антропометрическими показателями использовали для рассмотрения позитивных гипотез.

Гипотеза 1. Временные характеристики нервно-мышечного блока зависимы от фактической дозы рокурония. Для доказательства верности гипотезы следовало зафиксировать прямые корреляционные связи всех временных характеристик или, по крайней мере, T2 с фактическими дозами. Коэффициенты корреляции приведены в табл. 3.

Таблица 3

Коэффициенты ранговой корреляции доз и временных характеристик нервно-мышечного блока в выделенных группах

Сравниваемые пары	Группа 1	Группа 2	Группа 3
T ₁ : доза	R = 0,064; p = 0,838	R = 0,000; p = 0,997	R = 0,418; p = 0,218
T ₂ : доза	R = 0,039; p = 0,892	R = 0,165; p = 0,480	R = 0,130; p = 0,707

T_3 : доза	$R = -0,012; p = 0,973$	$R = -0,133; p = 0,572$	$R = 0,097; p = 0,785$
--------------	-------------------------	-------------------------	------------------------

Как видно, зависимости временных характеристик нервно-мышечного блока от дозы не выявлено ни в одной группе. Таким образом, гипотеза 1 отвергнута.

Поскольку показатели роста участниц исследования варьировали слабо, т. е. ИМТ определялся нарастанием массы, мы предположили, что ИМТ должен коррелировать с ППТ при отсутствии патологических масс, а масса тела всегда должна коррелировать с ППТ. Корреляционные связи ИМТ, массы, ППТ приведены в табл. 4.

Таблица 4

Корреляционные связи ИМТ и площади поверхности тела в выделенных группах

Сравниваемые пары	Группа 1	Группа 2	Группа 3
ИМТ : площадь поверхности	$R = 0,364; p = 0,279$	$R = 0,236; p = 0,312$	$R = 0,573; p = 0,08$
Масса : площадь поверхности	$R = 0,942; p = 0,000$	$R = 0,933; p = 0,000$	$R = 0,945; p = 0,000$

Как видно, при отсутствии патологических масс (группа 3) действительно прослеживалась умеренная прямая корреляционная связь между ИМТ и ППТ, но недостоверная и дающая значение $R^2 = 0,328$. Предположение о тесной корреляции массы, даже далёкой от идеальной, и площади поверхности тела полностью подтвердилось.

Наконец, следовало определить, какой способ дозирования из использованных в данной работе предпочтителен. Практически, как показано в наших исследованиях и в выводах из литературных источников, приемлемо дозирование рокурония у пациентов с высоким ИМТ расчётом 0,6 мг/кг фактической массы, или 0,9 мг/кг идеальной массы, причём во втором случае доза будет самой низкой. Однако следовало обозначить наиболее достоверный критерий дозирования, применение которого в перспективе позволит стандартизировать дозирование миорелаксантов независимо от распределения жировой и мышечной масс. Для этого следовало проверить обоснованность гипотезы 2, сформулированной нами следующим образом.

Гипотеза 2. 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. Гипотеза будет отвергнута при выявлении тесной прямой корреляции фактической дозы релаксанта с ИМТ независимо от величины ИМТ и дозы. Гипотезу можно принять и считать обоснованной при выявлении тесной прямой корреляции между фактической дозой и площадью поверхности тела независимо от величины дозы. Мы определили корреляционные связи доз рокурония, ИМТ и площади поверхности тела (табл. 5).

Таблица 5

Корреляционные связи между дозой рокурония, ИМТ, площадью поверхности тела в выделенных группах

Сравниваемые пары	Группа 1	Группа 2	Группа 3
Доза : ИМТ	$R = -0,036; p = 0,919$	$R = 0,479; p = 0,033$	$R = 0,755; p = 0,014$
Доза : площадь поверхности	$R = 0,858; p = 0,003$	$R = 0,921; p = 0,000$	$R = 0,882; p = 0,001$

Доза тесно и достоверно коррелировала с ИМТ только при нормальном массо-ростовом

отношении, а у пациенток с высоким ИМТ дозы с этим показателем или не коррелировали при низкой фактической дозе (группа 1), или слабо коррелировали при высокой величине дозы (группа 2). ППТ оказалась показателем, достоверно, прямо и тесно коррелирующим с фактической дозой рокурония независимо от дозировки на массу тела и степени ожирения. Гипотеза 2 в наших наблюдениях подтверждена и принята, что позволяет предполагать приоритет площади поверхности тела для дозирования препаратов (в частности, рокурония) у пациентов с ожирением. Ориентировочные дозировки по результатам представленной работы составляют от 23 до 33 мг/м² и могут быть уточнены при анализе более обширных выборок.

Заключение. Полученные в ходе данной работы результаты позволяют обоснованно утверждать:

1. Дозирование рокурония у тучных женщин из расчёта 0,6 мг на кг фактической массы не создавало риска неуправляемо длительного нервно-мышечного блока.
2. Дозирование рокурония из расчёта 0,9 мг на кг идеальной массы у тучных больных создавало дозу меньшую, чем 2·ED₉₀, но достоверно не влияло на качество нервно-мышечного блока.
3. Продолжительность действия рокурония не зависела от фактической дозы при нормальных и высоких значениях ИМТ.
4. Дозирование рокурония из расчёта 23–33 мг/м² является адекватным и безопасным способом независимо от ИМТ, однако этот выбор доз может быть уточнён в больших выборках.

Список литературы

1. Выбор критерия дозирования рокурония у больных с ожирением высокой степени [Электронный ресурс] / Н. Л. Елизарьева [и др.] // Медицина и образование в Сибири : сетевое научное издание. — 2014. — № 5. — Режим доступа : (http://ngmu.ru/cozo/mos/article/text_full.php?id=1538). — Дата обращения : 08.06.2015.
2. Клиническая фармакология : национальное руководство / Под ред. Ю. Б. Белоусова, В. Г. Кукеса, В. К. Лепихина, В. И. Петрова. — М. : ГЭОТАР-медиа, 2009. — 976 с.
3. Течение и реверсия нейромышечного блока у больных с ожирением [Электронный ресурс] / Е. А. Федотов [и др.] // Медицина и образование в Сибири : сетевое научное издание. — 2013. — № 4. — Режим доступа : (http://ngmu.ru/cozo/mos/article/text_full.php?id=1047). — Дата обращения : 08.06.2015.
4. The pharmacodynamic effects of rocuronium when dosed according to real body weight or ideal body weight in morbidly obese patients / Y. Leykin [et al.] // Anesthesia & Analgesia. — 2004. — Nov. — Vol. 99 (4). — P. 1086–9.
5. Should dosing of rocuronium in obese patients be based on ideal or corrected body weight? / C. S. Meyhoff [et al.] // Anesthesia and analgesia (impact factor: 3.08). — 2009. — Oct. — Vol. 109 (3). — P. 787–92.
6. Mosteller R. D. Simplified calculation of body surface area / R. D. Mosteller // N. Engl. J. Med. — 1987. — Vol. 317. — P. 1098.
7. Pharmacokinetics of rocuronium bromide in obese female patients/ F.K. Pühringer [et al.] // Eur. J. Anaesthesiol. — 1999. — Aug. — Vol. 16 (8). — P. 507–10.

CORRELATION OF COMPARISONS AT ROCURONIUM DOSAGE AT PATIENTS WITH HIGH INDEX OF BODY WEIGHT

[N. L. Elizarieva¹](#), [A. N. Shmakov¹](#), [A. N. Kolosov²](#), [L. B. Samoylova²](#), [V. N. Kokhno¹](#)

¹*SBEI HPE «Novosibirsk State Medical University» of Ministry of Health (Novosibirsk)*

²*SBHE NR «Novosibirsk State Regional Clinical Hospital» (Novosibirsk)*

Quality indicators of neuromuscular block, using various ways of dosage were compared at patients with index of body weights of more than 40 kg·m⁻², laparoscopically operated concerning choledolithiasis. The correlation analysis showed existence of high, reliable direct correlation of actual doses of rocuronium with body surface area irrespective of body weight index. It is proved that dosage of rocuronium on the body surface area has advantage of dosage on ideal or actual body weight.

Keywords: rocuronium, obesity, body surface area, body weight index.

About authors:

Elizarieva Natalia Lvovna — doctor of medical science, professor of anaesthesiology and critical care medicine chair of medical faculty at SBEI HPE «Novosibirsk State Medical University of Ministry of Health», e-mail: kair2007@mail.ru

Shmakov Alexey Nikolaevich — doctor of medical science, professor of anesthesiology and resuscitation chair of medical faculty at SBEI HPE «Novosibirsk State Medical University of Ministry of Health», office phone: 8 (383) 346-56-91, e-mail: alsmakodav@yandex.ru

Kolosov Alexander Nikolaevich — candidate of medical science, anesthesiologist-resuscitator, head of anesthesiology and reanimation unit at SBHE NR «Novosibirsk State Regional Clinical Hospital», e-mail: kolosov123@yandex.ru

Samoylova Lyubov Borisovna — anesthesiologist-resuscitator of higher category at SBHE NR «Novosibirsk State Regional Clinical Hospital», e-mail: lisa.nataly@mail.ru

Kokhno Vladimir Nikolaevich — doctor of medical science, professor, head of anesthesiology and resuscitation chair at SBEI HPE «Novosibirsk State Medical University of Ministry of Health», office phone: 8 (383) 346-56-91, e-mail: kair2007@mail.ru

List of the Literature:

1. A choice of criterion of rocuronium dosage at patients with obesity of high degree [electron resource] / N. L. Elizaryeva [et al.] // Medicine and education in Siberia: online scientific publication. — 2014. — N 5. — Access mode : (http://ngmu.ru/cozo/mos/article/text_full.php?id=1538). — Date of access : 08.06.2015.
2. Clinical pharmacology : national guidance / Under the editorship of Y. B. Belousov, V. G. Kukes, V. K. Lepikhin, V. I. Petrov. — M. : GEOTAR-media, 2009. — 976 p.
3. Disease progress and reversion of neuromuscular block at patients with obesity [electron resource] / E. A. Fedotov [et al.] // Medicine and education in Siberia : online scientific

publication. — 2013. — N 4. — Access mode : (http://ngmu.ru/cozo/mos/article/text_full.php?id=1047). — Date of access: 08.06.2015.ru/cozo/mos/article/text_full.php?id=1047). — Дата обращения : 08.06.2015.

4. The pharmacodynamic effects of rocuronium when dosed according to real body weight or ideal body weight in morbidly obese patients / Y. Leykin [et al.] // Anesthesia & Analgesia. — 2004. — Nov. — Vol. 99 (4). — P. 1086-9.
5. Should dosing of rocuronium in obese patients be based on ideal or corrected body weight? / C. S. Meyhoff [et al.] // Anesthesia and analgesia (impact factor: 3.08). — 2009. — Oct. — Vol. 109 (3). — P. 787-92.
6. Mosteller R. D. Simplified calculation of body surface area / R. D. Mosteller // N. Engl. J. Med. — 1987. — Vol. 317. — P. 1098.
7. Pharmacokinetics of rocuronium bromide in obese female patients/ F.K. Pühringer [et al.] // Eur. J. Anaesthesiol. — 1999. — Aug. — Vol. 16 (8). — P. 507-10.