

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по научной работе
Федерального государственного
бюджетного образовательного учреждения
высшего образования "Волгоградский
Государственный Медицинский
Университет"



М.Е. Стаценко

« / » 2021 г.

ОТЗЫВ

**ведущей организации о научно - практической ценности диссертации
Калоевой Светланы Константиновны на тему
«Опиоидсберегающие технологии у наркозависимых пациентов»,
представленную на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук
по специальности 14.01.20 - анестезиология и реаниматология**

Актуальность темы диссертации Проблемы анестезии у наркозависимых пациентов, проявляются «парадоксом опиоидов», связанным с активацией рецепторов ноцицептина и освобождением динорфина, с формированием устойчивого послеоперационного болевого синдрома и неадекватностью интраоперационного обезболивания, с необходимостью превышения расчетных доз наркотических препаратов. В основе осложнений интра- и послеоперационного периода лежит печеночная недостаточность и сопутствующая патология (хронический сепсис, «сепсис наркомана»). Наркотическая зависимость является важной медико-социальной проблемой. Согласно МКБ-10 «Синдром зависимости определяется как комплекс физиологических, поведенческих и когнитивных явлений, при которых употребление психоактивного вещества или класса психоактивных веществ начинает занимать более важное место в системе ценностей человека, чем другие формы поведения, которые ранее были более важными для него».

В России на наркологическом учете состоят примерно до 1 млн. человек (Заболотских И.Б. с соавт., 2018). В Российской Федерации по данным «Доклада о состоянии здоровья населения и организации здравоохранения по итогам деятельности органов

исполнительной власти субъектов Российской Федерации за 2014 год» заболеваемость наркологами расстройствами, вызванными злоупотреблением опиоидов, имея тенденцию к снижению, остается достаточно высокой, составляя 172,5 на 100 тысяч населения.

Сегодня мы имеем два вида опиоидзависимых пациентов, которые попадают по тем или иным причинам на операционный стол. Первая группа – классический опиоидный пользователь. Вторая группа, - у которых опиоидная зависимость связана с формированием хронического болевого синдрома, и которые регулярно используют рецептурные формы наркотических анальгетиков (Gutstein H.B., Akil H., 2010).

Источником проблем, связанных с анестезиологическим обеспечением у опиоидзависимых лиц, являются: толерантность к наркотическим препаратам; перекрестная толерантность к другим лекарственным препаратам, используемых в схемах анестезии; патология органов и систем, связанная с тяжелыми хроническими поражениями систем и органов (сердечно-сосудистой, почечной, печеночной) и заболеваниями (СПИД, остеомиелит, анемия, миопатия, психические, неврологические расстройства) (Иванец Н.Н. с соавт., 2008; Gustein H., Akil H., 2010; Kuczkowski K., 2003).

Главной проблемой при проведении анестезиологического пособия у опиоидзависимых пациентов остается обеспечение адекватного анальгетического компонента. Литература по данной проблеме не представлена достаточным количеством источников, в частности и отечественная. Даже в национальном руководстве по анестезиологии (2011) не достаточно информации для адекватного проведения анестезиологического пособия у опиоидзависимых пациентов. Точной схемы дозирования наркотического анальгетика в настоящее время нет, и ретроспективная оценка говорит о высокой вариабельности используемых интраоперационных доз (Bryson E.O., Frost E.A.M., 2012).

У опиоидзависимых пациентов страдают все функциональные системы и органы, но, на первом месте позиционируется поражение печени. Быстрое развитие печеночно-клеточной недостаточности обуславливается дополнительным наличием вирусного гепатита С, ВИЧ-инфекция и коинфекция ВИЧ/ВГС (Лелевич В.В., Виницкая А.Г., 2019). Именно наличие печеночно-клеточной недостаточности требует соответствующей коррекции доз обезболивающих препаратов в сторону резкого увеличения их потребления (Заболотских И.Б. с соавт., 2018), так как трансформация опиоидных анальгетиков происходит в печени, напрямую зависит от ее состояния.

Все приведенные выше данные диктовали необходимость использования гепатопротектора, который может одновременно воздействовать и на функциональную активность рецепторов – холинергических, мю-опиатных для их разблокирования. Исходя

из данных литературы, таким препаратом выбора мог стать препарат янтарной кислоты, который обладает как выраженным гепатопротекторным действием при вирусных поражениях печени, а также может помочь в разблокировании рецепторов, так как у него выявлен подобный эффект в отношении инсулиновых рецепторов, что облегчало инсулинотерапию при использовании у больных сахарным диабетом. Также на модели септического шока у крыс было показано увеличение цитохрома P₄₅₀ под влиянием препаратов янтарной кислоты [Protti A. et al., 2007], что также может играть роль в восстановлении чувствительности рецепторного аппарата.

В литературе не обнаружено рандомизированных клинических исследований в выбранном направлении – выборе оптимального метода анестезиологического пособия и коррекции функции печени у опиоидзависимых пациентов, позволяющих снизить потребление опиоидных препаратов, что и обусловило выбор при проведении настоящего исследования. Главная задача – разорвать порочный круг: печеночная недостаточность – иммунодепрессия – гипералгезия – побочные эффекты – хронизация боли – неадекватная анестезия/аналгезия – продленная ИВЛ/госпитализация – ухудшенная реабилитация – вторичная печеночная недостаточность.

Личное участие автора в получении результатов диссертации. Соискателем самостоятельно выполнены все разделы работы, начиная с информационно-аналитического исследования и заканчивая выводами. Им непосредственно выполнено планирование, набор клинического материала, обработка данных и анализ полученных результатов.

В разделах работы, посвященных разработке и внедрения методики опиоидсберегающего проведения анестезиологического пособия у наркозависимых пациентов в торакальной хирургии. В совместных публикациях участие автора заключалось в постановке задач, получении результатов, их анализе и интерпретации.

Научная новизна исследования состоит в том, что автор провел сравнительный анализ повреждающего гепатотоксичного действия на печень у опиоидзависимых пациентов препаратов, используемых для проведения анестезиологического пособия – пропофола (при методике тотальной внутривенной анестезии), галогенсодержащих препаратов (севоран и десфлуран) при методике низкпоточной ингаляционной анестезии (1,0 л/мин – 1,0 л/мин / Воздух+O₂). Установлено, что степень гепатоповреждающего эффекта располагается в следующем порядке: в меньшей степени десфлуран, далее – пропофол и наибольшее повреждающее действие оказывает севоран. Впервые выявлена прямая корреляционная зависимость между активностью фермента гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП) и количеством опиоидных анальгетиков, необходимых для адекватного обезболивания наркозависимых пациентов во время анестезиологического пособия и оперативного вмешательства в ближайшем послеоперационном периоде.

Впервые показано, что препараты, содержащие янтарную кислоту, у опиоидзависимых пациентов как в интра-, так и в послеоперационном периоде наряду с гепатозащитным эффектом восстанавливают чувствительность рецепторов к соответствующим агонистам (Пропофол — агонист рецепторов γ -амино-масляной кислоты (ГАМК), фентанил и морфин - опиоидные анальгетики, мощные агонисты μ -опиоидных рецепторов, эсмерон – агонист брайдан) заключается в следующем: путем улучшения функционального состояния печени и восстановления чувствительности мю-опиатных рецепторов снизить потребность в назначении опиоидов у наркозависимых пациентов в процессе проведения анестезиологического пособия во время операции и в ближайшем послеоперационном периоде при сохранении адекватного обезболивания.

Научная значимость работы. Доказано, что у опиоидзависимых пациентов компоненты анестезиологического пособия, такие препараты как - десфлуран, пропофол и севоран в различной степени оказывают гепатоповреждающий эффект.

Показано, что активность фермента, характеризующего степень токсического повреждения печени гамма-глутамилтранспептидазы может служить маркером количества опиоидных препаратов, необходимых для адекватного обезболивания опиоидзависимых пациентов во время проведения анестезиологического пособия и в ближайшем послеоперационном периоде.

Выявлено, что препараты, содержащие янтарную кислоту, могут способствовать гепатопротективной основой при применении различных видов анестезиологического пособия и одновременно восстанавливать чувствительность рецепторного аппарата.

Доказано, что гепатопротективный препарат тиотриазолин по своей гепатопротекторной эффективности сходен с препаратами янтарной кислоты, но не восстанавливает чувствительность рецепторов у опиоидзависимых пациентов. По результатам выполненных исследований опубликовано 9 работ, из них 4 - в изданиях, рекомендованных ВАК.

Практическая значимость. При выборе метода анестезиологического пособия у опиоидзависимых пациентов следует знать, что наименьшее токсическое влияние на печень оказывает низкопоточная ингаляционная анестезия десфлураном, наибольшее – низкопоточная ингаляционная анестезия севораном и промежуточное место занимает тотальная внутривенная анестезия с использованием в качестве гипнотика пропофола.

Для защиты печени у наркозависимых пациентов при проведении анестезиологического пособия и снижения количества расходуемых опиоидов, миорелаксантов за 6 дней до проведения анестезиологического пособия и оперативного вмешательства пациентам следует назначать препарат ремаксол, содержащий основной компонент - янтарную кислоту.

Определение активности фермента, характеризующего степень токсического повреждения печени гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП), позволяет прогнозировать относительное количество необходимых опиоидов как для интра- (фентанил), так и для послеоперационного обезболивания: чем выше активность ГГТП, тем больше и количество опиоидов будет необходимо.

Использование гепатопротектора тиотриазолина за 6 суток до проведения операции и анестезиологического пособия у наркозависимых пациентов позволяет снизить токсическое влияние препаратов для наркоза, но количество необходимых при этом опиоидов и миорелаксантов не изменяется.

Структура и объем диссертации. Диссертационная работа изложена на 169 страницах текста, состоит из введения, глав: «Обзор литературы», «Материалы и методы исследования», трех глав собственных исследований, выводов и списка использованной литературы, содержащий 160 источников из них 92 отечественных исследований и 68 зарубежных. Работа иллюстрирована 36 таблицами и 11 рисунками. Предмет исследования: Опиодсберегающие технологии у наркозависимых пациентов. Объект исследования: опиоидзависимые и опиоиднезависимые пациенты с туберкулезом легких до и после выполнения плановых хирургических вмешательств высокой степени травматичности. Методология и методы исследования: клинический, биохимический, диагностический, фармакологический, аналитический, статистический.

Степень обоснованности и достоверность научных положений, выводов и рекомендации исследования

Оценка достоверности результатов диссертационной работы Калоевой С.К. показывает, что они получены в результате изучения пациентов на сертифицированном оборудовании, с использованием современных стандартизованных методов исследования и статистической обработки. Обоснованность результатов подтверждена наблюдениями за 409 пациентами, у которых диагностировалась неактивная фаза туберкулезного процесса легочной этиологии и которым по показаниям выполнялась видеоассистированная торакоскопия, из них 193 человек опиоиднезависимые (контрольная группа) и 216 человека опиоидзависимые (основная группа). Возраст пациентов составлял от 20 до 60 лет (в среднем – 38,6±6,2 года).

Достоверность научных положений подтверждена авторским участием, актами внедрения, а также сравнительным анализом произведенным диссертантом повреждающего гепатотоксичного действия на печень у опиоидзависимых пациентов препаратов, используемых для проведения анестезиологического пособия. Комиссией по проверке состояния первичной документации диссертационной работы подтверждено, что имеющиеся результаты соответствуют определенным разделам диссертации, объективно

подтверждают достоверность исследования. Выводы вытекают из полученных результатов и соответствуют фактическому материалу. Установлено, что работе использованы современные методы исследований, а результаты статистической обработки достоверны. Анализ первичной документации свидетельствует о достоверности материалов, на основании изучения и обработки которых написана диссертация.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации.

Предложенная Калоевой С.К. методики опиоидсберегающего проведения анестезиологического пособия у наркозависимых пациентов в торакальной хирургии, позволяет снизить потребление опиоидов в интра- и послеоперационном периоде у опиоидзависимых пациентов.

Считаем, что материалы диссертации целесообразно использовать в лекционном курсе и на практических занятиях со студентами, клиническими ординаторами, аспирантами кафедр анестезиологии и реаниматологии. Весьма актуально их использование при подготовке врачей - анестезиологов - реаниматологов на циклах тематического усовершенствования.

Усовершенствованная автором методика заслуживает широкого внедрения в практическую медицину, в работу реанимационных отделений.

Соответствие автореферата основным положениям диссертации. Автореферат диссертации полностью отражает содержание, основные выводы и результаты диссертации.

Замечания по содержанию и оформлению диссертационной работы

По ходу изложения материала иногда встречаются отдельные стилистические погрешности, неточности, единичные опечатки, однако они не умаляют достоинств работы и являются дискуссионными.

Заключение

Диссертационное исследование Калоевой С.К. на тему «Опиоидсберегающие технологии у наркозависимых пациентов», представленное на искание соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.20 - анестезиология и реаниматология, является завершенной самостоятельной научно-квалификационной работой, имеющей существенное значение для медицинской науки и клинической практики.

Изложение диссертации отличается доказательностью, имеет хорошую аргументацию, она написана в хорошем литературном стиле, хорошо иллюстрирована. Диссертационная работа содержит необходимое количество исходных данных, пояснений, рисунков, таблиц и диаграмм. Имеются выводы из основных этапов исследования и по результатам диссертации в целом. Данные о результатах работы адекватно представлены в

автореферате.

В целом диссертация представляет собой полноценную законченную научно-квалификационную работу, выполненную на актуальную тему, и соответствует положению о присуждении ученых степеней.

Задачи, решенные соискателем, имеют существенное значение для практического здравоохранения, так как способствуют широкому внедрения для снижения потребления опиоидов в интра- и послеоперационном периоде у опиоидзависимых пациентов.

Диссертация отвечает требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор Калоева С.К. - заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.20 - анестезиология и реаниматология.

Отзыв обсужден и утвержден на заседании кафедры анестезиологии и реаниматологии, трансфузиологии и скорой медицинской помощи ФГБОУ ВО «Волгоградский Государственный Медицинский Университет»

Заведующий кафедрой
анестезиологии и реаниматологии,
трансфузиологии и скорой
медицинской помощи
ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный
медицинский университет» Минздрава России
д.м.н., доцент



Попов Александр Сергеевич

(Докторская диссертация защищена по специальности 14.01.20 — анестезиология и реаниматология)

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России

400131, г. Волгоград, пл. Павших Борцов, 1

Телефон: +7 (8442) 38-50-05 Факс: +7 (8442) 55-15-70

Сайт: <https://www.volgmed.ru/> почта: post@volgmed.ru

