

МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ - ГР. ПЛЕВЕН
КАТЕДРА ПО АНЕСТЕЗИОЛОГИЯ И РЕАНИМАТОЛОГИЯ

д-р Даниела Асенова Арабаджиева

**ПРИЛОЖЕНИЕ НА VIS-МОНИТОРИНГ ПРИ ВЪЗРАСТНИ ХИРУРГИЧНИ
ПАЦИЕНТИ С ОБЕЗИТАС**

АВТОРЕФЕРАТ

на

Дисертационен труд за придобиване на образователна и научна степен “Доктор”

Научен ръководител:

Проф. д-р Радко Николов Радев, д.м.н.

Плевен, 2015

МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ - ГР. ПЛЕВЕН
КАТЕДРА ПО АНЕСТЕЗИОЛОГИЯ И РЕАНИМАТОЛОГИЯ

д-р Даниела Асенова Арабаджиева

**ПРИЛОЖЕНИЕ НА VIS–МОНИТОРИНГ ПРИ ВЪЗРАСТНИ ХИРУРГИЧНИ
ПАЦИЕНТИ С ОБЕЗИТАС**

АВТОРЕФЕРАТ

на

Дисертационен труд за придобиване на образователна и научна степен “Доктор”

Професионално направление: 7.1 “Медицина”

**Научна специалност: “Анестезиология и Интензивно лечение”,
шифър 03.01.38**

Научен ръководител:

Проф. д-р Радко Николов Радев, д.м.н.

Научно жури в състав:

Проф. д-р Радко Радев, д.м.н.

Проф. д-р Силви Георгиев, д.м.

Проф. д-р Надежда Гавраилова, д.м.

Доц. д-р Пенчо Тончев, д.м.

Доц. д-р Маргарита Атанасова

Плевен, 2015

Дисертационният труд е написан на 170 страници, съдържа 69 таблици, 17 фигури и 5 приложения. Библиографията включва 246 литературни източници, от които 4 са на кирилица и 242 са на латиница.

Дисертационният труд е обсъден и насочен за публична защита на разширен катедрен съвет на катедра “Анестезиология и реаниматология”, Медицински Университет - Плевен.

Публичната защита на дисертационния труд ще се състои на часа, в зала.....

Материалите по защитата са публикувани на интернет страницата на Медицински Университет – Плевен.

Забележка: Номерата на таблиците и фигурите не съответстват на номерата в дисертационния труд.

Съдържание

Използвани съкращения:.....	7
I. Цел и задачи	9
1. BIS-мониторинг	9
1.1. Същност на BIS технологията	9
1.2. Ефект на анестетици, опиоиди и релаксанти върху BIS-индекса	9
1.3. Ефект на клиничния статус върху BIS-индекса.....	10
1.4. Ефект на околната среда върху стойностите на BIS-индекса	11
1.5. Приложение на BIS-мониторинг	11
1.5.1. BIS-мониторинг за редуциране на будност по време на анестезия.....	11
1.5.2. BIS мониторинг за оценка седацията	12
1.6. BIS-мониторинг широко валидиран метод за контрол на дълбочината на анестезия	12
1.7. Ограничения на BIS технологията и нерешени задачи	12
2. Дефиниция и значимост на затлъстяването	13
2.1. Класификация на СЗО на телесното тегло според Индекса на телесната маса (BMI - Body Mass Index)	13
2.2. Здравни последици на затлъстяването	14
2.3. Коморбидитет и периоперативни рискови фактори при затлъстяването	15
3. Формулировка на целта и задачите.....	16
4. Обосновка на дизайна на проучването, основни теоретични постановки, относно елементите на анестезията	18
4.1. Лапароскопска холецистектомия. Особенности в анестезията за лапароскопски операции при затлъстяване	18
4.1.1. Физиологични ефекти на пневмоперитонеума	18
4.1.2. Респираторни ефекти	18
4.1.3. Кардиоваскуларни ефекти	19
4.1.4. Ефект върху функцията на други органи и системи.....	19
4.1.5. Техники на анестезия при лапароскопска холецистектомия.....	19
4.1.6. Интраоперативен мониторинг	19
4.2. Приложение на BIS мониторинг за титриране на пропофол за увод в анестезия при пациенти с обезитас.....	20
4.3. Инхалационна анестезия с изофлуран при пациенти с обезитас и BIS мониторинг за контрол дълбочината на анестезия.....	21
4.4. Приложение на двуазотен окис в лапароскопската хирургия, ефект на двуазотния окис като компонент на балансираната обща анестезия върху стойностите на BIS индекса. Взаимодействие на N ₂ O с останалите компоненти на анестезия	22
4.5. Взаимозависимости между затлъстяване, опиоиди и BIS контрол на дълбочината на анестезия. Влияние на фентанил върху индукционната доза на пропофол и стойностите на BIS.....	22
4.6. Ефект на рокурониум върху стойностите на BIS	22
4.7. Дозирание на сугамадекс, ефект на сугамадекс върху BIS	23
II. Материал и методи.....	23
1. Дизайн на проучването.....	23
2. Статистически методи, използвани в дисертационния труд.....	26
III. Собствени резултати и обсъждане.....	26

1. Резултати и анализ на изразходваното количество пропофол за увод в обща инхалационна анестезия за лапароскопска холецистектомия при пациенти с обездитас	26
1.1. Пациенти с първа степен обездитас	29
Фигура 3. Дозирание на пропофол за увод спрямо тоталното, сухото, идеалното и коригираното тегла при пациенти с обездитас – първа, втора и трета степен.	29
1.2. Пациенти с втора степен обездитас.....	30
1.3. Пациенти с трета степен обездитас	30
1.4. Пациенти с обездитас общо.....	32
2. Резултати и анализ на изразходваното количество изофлуран по време на лапароскопска холецистектомия при пациенти с обездитас	34
3. Анализ на изразходваното количество фентанил по време на лапароскопска холецистектомия при пациенти с обездитас	34
4. Резултати и анализ на профила на възстановяване от анестезия.....	34
5. Резултати и анализ на хемодинамичните усложнения по време на анестезия.....	35
6. Резултати и анализ на удовлетвореността от анестезия.....	35
IV. Заключение	36
V. Изводи	37
VI. Научни приноси.....	40
1. Модели за дозирание на пропофол за увод в обща инхалационна анестезия при пациенти с обездитас, получен чрез BIS титриране на анестетика	40
2. BIS базиран алгоритъм за оценка адекватността на анестезия при възрастни пациенти с обездитас.....	40
VII. Научни трудове, свързани с дисертационния труд.....	43
VIII. Приложения.....	45
Приложение 1А.....	45
Приложение 1Б.....	45
Приложение 2.....	46

Използвани съкращения:

ГДП - горни дихателни пътища	LOC – loss of consciousness; загуба на съзнание
ЕЕГ - електроенцефалография	MAC - минимална алвеоларна анестетична концентрация
ЕМГ - електромиография	NiBP – Non-invasive Blood Pressure
ИТМ – индекс на телесната маса	NMDA - N-methyl-D-aspartate
МОС – минутен обем на сърцето	N₂O – nitrous oxide; двуазотен окис
СЗО - Световната Здравна Организация	OSH - Obstructive Sleep Hypopnea, Обструктивната сънна хипопнея
ТИВА – тотална интравенозна анестезия	OSAS - Obstructive Sleep Apnea Syndrome, обструктивна сънна апнея
ЦНС – централна нервна система	SEF - Spectral Edge Frequency - ЕЕГ с анализ на честотата в края на спектъра
ABW - Adjusted Body Weight; кор. тел. тегло	SaO₂ – arterial oxygen saturation; кислородна сатурация
ASA - American Society of Anesthesiologists	TBW - Total Body Weight; актуално телесно тегло
BIS – Bispectral index monitoring	TCI – Target Controlled Infusion
BMI - Body Mass Index; инд. на тел. маса	TIVA – Total Intravenous Anesthesia
CO₂ - carbodioxide; въглероден двуокис	V/Q - вентилационно-перфузионно отношение
COX₂ - cyclooxygenase (prostaglandin-endoperoxide synthase)	WHO - World Health Organisation; Световната Здравна Организация
ETCO₂ – end-tidal carbon dioxide	
FDA - Food and Drug Agency	
GABA_A - гама-аминобутирова киселина	
IBW - Ideal Body Weight; идеално телесно тегло	
LBW - Lean Body Weight; телесно тегло без масти	

Въведение

Според класическата дефиниция общата анестезия - медикаментозно индуцирана, обратима загуба на съзнание има три компонента: - хипноза, аналгезия и арефлексия.

Когато анестезията е повърхностна, съществува вероятност пациентът да е “буден” и да си спомня интраоперативни факти и събития с последващи тежки психични нарушения за него и близките му. Прекомерно дълбоката анестезия изисква приложение на медикаменти и техники за поддръжка на хемодинамиката и нерядко води до дихателна депресия с неприятни последствия в постоперативния период. Мониторирането дълбочината на анестезия би могло да предотврати или намали изброените неблагоприятни ефекти, допринасяйки за повишена безопасност и удовлетвореност на пациента.

BIS-мониторинг е една от няколкото, разработени напоследък технологии за оценка дълбочината на анестезия и седация. Методът е разработен през 1994 от *Aspect Medical Systems*, като две години по-късно *Агенцията по храните и лекарствата в САЩ (FDA)* обявява BIS-мониторинг като “метод за оценка на дълбочината на анестезия и седация”, а през 2003 посочва BIS технологията като средство за превенция на будност по време на анестезия.

BIS - индексът представлява статистически базиран, емпирично получен комплексен параметър, интегриращ субпараметри като ЕЕГ и ЕМГ, на здрави доброволци по време на анестезия с различни анестетици.

Според многобройни клинични проучвания титрирането на анестетиците спрямо определени стойности на биспектралния индекс предпазва от будност по време на анестезия при рискови групи, намалява времето за събуждане на пациента и съкращава престоя в сектора за събуждане. Съществуват клинични проучвания, посочващи намален разход на инхалационния и венозния анестетик за увод при BIS-контролирана анестезия.

Заедно с предимствата, които BIS-технологията предоставя в ежедневната практика на анестезиолога не бива да се пренебрегва едно от ограниченията на методиката: BIS-алгоритъмът е създаден след анализ на данни от ЕЕГ по време на анестезия на здрави хора. Не е известно в първоначалната група да е намерила представителство многобройната популация на хората със затлъстяване.

Според статистически данни броят на хората с безитас расте непрекъснато и има социоекономически измерения. Според данни на СЗО от май 2012 наднорменото тегло и затлъстяването заемат пето място като рисков фактор и причина за смърт – 2,8 милиона възрастни умират всяка година в резултат на усложнения от затлъстяване. Отново по данни на СЗО 44% от диабетиците, 23% от хората с исхемична болест на сърцето и между 75 и 41% от карциномно болните са обременени с наднормено тегло и затлъстяване. Експертите на СЗО определят най-честите последствия за здравето при безитас: кардиоваскуларни нарушения - болести на сърцето и инсулт (водеща причина за смърт през 2008 година), мускулоскелетни дегенеративни заболявания и някои малигнени заболявания – карцином на ендометриума, на белия дроб и на дебелото черво. Рискът за развитие на тези заболявания расте с увеличаване на индекса на телесната маса. Коморбидитетът заедно с антропометричните особености при хората с безитас поставят повишени изисквания в периоперативния период и са сериозно предизвикателство за анестезиолога при осъществяване на адекватна анестезия. Един от големите проблеми, за чиито решения няма консенсус е дозирането на медикаментите и анестетиците при пациентите със затлъстяване. Реалното (актуалното) тегло не винаги е най-подходящото за дозиране на медикаментите при тези хора. Въведени са други тегла, спрямо които в зависимост от фармакокинетичните свойства

на отделните анестетици и медикаменти се постига по-добър ефект. Такива са идеалното тегло, телесното тегло без мазнини, коригираното тегло и др., като за отделните групи медикаменти и анестетици теглата за дозиране при обезитас са различни. Това допълнително затруднява и усложнява постигането на адекватна дълбочина на анестезия при пациентите със затлъстяване.

Според националния медицински стандарт “Анестезия и интензивно лечение” всяка анестезия трябва да се осъществява въз основа на принципите за безопасност и адекватност, като принципът за безопасност е приоритетен при всички пациенти и всички клинични ситуации. В този контекст BIS технологията би могла да бъде надеждно средство за реализиране на посочените в стандарта приоритети.

I. Цел и задачи

1. BIS-мониторинг

1.1. Същност на BIS технологията

BIS-индексът е статистически базиран, извлечен от аналоговия сигнал и интегрира взаимодействието между синусоидалните компоненти на ЕЕГ – честота, фазов ъгъл и амплитуда. Единствен BIS-индексът отчита връзката между сила, честота и фазово групиране, което го прави уникален и най-подходящ за оценка на промените по време на анестезия. BIS-индексът е комбинация на три параметъра, резултат от анализа на ЕЕГ: *Relative Beta Ratio*, *Synch Fast Slow*, *Burst Supression Ratio*, които съответстват на състояние на будност и седация, на умерена и дълбока анестезия и на дълбока супресия и изоелектрична линия – кортикална тишина.

BIS-индексът интегрира субпараметри от ЕЕГ, получени от хиляди здрави доброволци по време на анестезия с различни анестетици. При обработката на сигнала са използвани два иновативни метода – биспектрален анализ и BIS-алгоритъм. Биспектралният анализ е методология, която изследва връзките между компонентите на ЕЕГ и измененията, които корелират с медикаментозно индуцираните промени в клиничното състояние. Със създаването на нови анестетици BIS-алгоритъмът непрекъснато се обновява. Ето защо съществуват разновидности на софтуерния продукт: A-1000, A-1050, A-2000 и последната – BIS-XP. BIS технологията се очертава като един от най-валидираните продукти за контрол на седация и дълбочина на анестезия.

BIS-индексът е число в скала от 100 до 0, което отчита ЕЕГ-промените в контекста на анестезия (приложение 1). Стойности на индекса от 100 до около 80 свидетелстват за състояние на будност, от 80 и под него (до 60) - от лека до дълбока седация. Клинични проучвания доказват, че при стойности на индекса между 45-55 настъпва хипнотичен сън, подходящ за хирургична интервенция в условията на балансирана анестезия. При BIS - индекс под 40 настъпва супресия на мозъчната активност до 0, което съответства на изоелектрична линия на ЕЕГ. Препоръчителни са BIS стойности в интервала 65-85 за седация и 40-65 за обща анестезия. Стойности под 40 свидетелстват за дълбока анестезия и *burst suppression*. При стойности под 75 има малка вероятност за будност и спомен по време на анестезия. За правилната интерпретация на BIS-индекса е необходимо да се знае, че калкулацията отнема от 15 до 30 секунди, т.е., той отразява състояние малко преди настоящия момент.

1.2. Ефект на анестетици, опиоиди и релаксанти върху BIS-индекса

При увеличаване дозировката на повечето анестетици (пропофол, изофлуран, тиопентал, мидазолам) BIS намалява по аналогичен начин. Съществуват изключения. При кетамин се наблюдава атипичен отговор – увеличаване на β -активността и редуция на δ -вълните. Парадоксален ефект е описан и при изофлуран – с увеличаване на концентрацията му (от 0.8 до 1.6) е регистрирано повишаване на BIS (A-1000, 3.12) от 35 до 45. При анестезия с халотан са установени по-високи стойности на BIS за еквипотентни MAC.

Парадоксален ефект върху BIS (A-1000) е наблюдаван 7-10 минути след спиране подаването на двуазотен окис към пациента – индексът рязко спаднал от ≥ 90 до 30-50, като EEG промените наподобяват състояние на дълбока анестезия (δ и θ вълни). В същото време е известно, че двуазотният окис притежава слаб кортикален ефект и оказва влияние предимно върху ствола и гръбначния мозък по пътя на активация на низходящите инхибиторни адренегични пътища.

Някои инхалаторни анестетици се различават по специфичните си EEG характеристики: халотанът – с бавни вълни, редуващи се с бързи вретеноподобни участъци; севофлуранът – с остри бавни вълни с относително малко високочестотни вълни.

Опиоидите в аналгетични дозировки влияят слабо върху EEG поради факта, че оказват ефект предимно върху locus coeruleus-норадренергичната система. Когато се прилагат в комбинация с двуазотен окис ефектът им върху BIS зависи от нивото на конкомитантната стимулация. При TCI-пропофол промяната в концентрацията на ремифентанил не оказва влияние върху BIS (A-1000; 3.12). При добавяне на фентанил, суфентанил, ремифентанил и алфентанил към TCI-пропофол настъпва загуба на съзнание при по-малки effect-site концентрации на пропофол и при по-високи стойности на BIS. Счита се, че BIS показва не само нивото на хипноза при постоянна концентрация на анестетика, но и индикира степента на опиоид-индуцираното подтискане на отговора на болкова стимулация. Внезапно увеличаване на BIS-индекса би могло да бъде резултат от възбудни процеси в кората при дефицит на аналгезията, изискващо увеличаване дозата на аналгетика.

Създателите на методиката дълбоко подчертават, че BIS отчита промените в EEG, а не промяната в концентрациите на анестетиците. При интерпретация на индекса в съображение влизат всички досега мониториранни параметри като артериално налягане, сърдечна честота, кислородна сатурация, капнометрия и др.

Съществуват данни за ефекта на медикаменти върху EEG, респ. BIS. Например ефедринът (но не и фенилефринът) увеличава индекса.

Електромиографската активност влияе по безспорен начин върху BIS-алгоритъма. ЕМГ, особено с честоти между 30 и 47 Hz е артефакт, наподобяващ бета-честотната активност на мозъка и водещ до фалшиво високи стойности на BIS-индекса. В такива случаи прилагането на недеполяриращи мускулни релаксанти понижава BIS. При отсъствието на ЕМГ активност BIS (A-1000, 3,3) и BIS (XP, 4) не се променя след прилагането на релаксанти по време на TCI с пропофол.

1.3. Ефект на клиничния статус върху BIS-индекса

Съществува пряка връзка между метаболитната активност на мозъка, респ. кръвотока на мозъка и BIS-индекса.

Стойностите на BIS зависят и от други фактори извън анестезията като нарушения в хомеостазата и температурни отклонения. По време на контролирана хипотермия при кардиопулмонален байпас е установено намаляване на BIS-индекса, пропорционално на телесната температура. Съществува линейна зависимост между

температурата и необходимата концентрация на анестетика за анестезия, като хипотермията напълно елиминира необходимостта от хипнотик при телесна температура около 20°C. Хипотермията увеличава разтворимостта на инхалационните анестетици и улеснява преминаването през липидните мембрани, което повишава концентрацията им в мозъчните клетки и би могло да доведе до по-нисък BIS.

Друг фактор, повлияващ мозъчния метаболизъм, респ. BIS е хипогликемията. Описани са случаи на хипогликемична кома със спадане стойностите на BIS-индекса до 45, като същите се повишават значително – до 80 при корекция на хипогликемията.

BIS-алгоритъмът е създаден след анализ на хора с нормална ЕЕГ. При хора с деменция, страдащи от болеста на Alzheimer, при които е установена намалена β -активност се наблюдават по-ниски стойности на BIS (A-2000;4) в будно състояние. По време на анестезия със севофлуран при деца с церебрална парализа и след събуждането им са установени по-ниски средни стойности на BIS от тези при нормални деца.

При 5-10% от хората съществуват абнормни нисковолтажни ЕЕГ записи, без това да се придружава от нарушения в нормалното функциониране на мозъка, като причината за това се крие в ген, локализиран в дисталната част на 20q хромозома. Както бе споменато, BIS-алгоритъмът е създаден след анализ на данни от хора с нормални ЕЕГ, което го прави неприложим сред популацията с абнормни ЕЕГ.

1.4. Ефект на околната среда върху стойностите на BIS-индекса

В условията на операционната зала съществуват множество фактори, които могат да променят или да влошат качеството на ЕЕГ сигнала – уреди, създаващи електромагнитно поле около главата на пациента, пейсмейкъри, шейвъри (при раменна артроскопия), уреди за затопляне, поставени близо до челото на пациента и други. В повечето случаи това влияние не се отразява на индикатора за качеството на сигнала и стойностите на BIS са нереално високи. Според производителя *Aspect Medical Systems, Inc.* последната ревизия на алгоритъма - BIS-XP, версия 4.0 е устойчива на смущения от околната среда (електрокаутери) и ЕМГ.

Интегрирането на BIS мониторинг заедно с конвенционалния мониторинг създава нови стандарти за съвременна анестезия. На базата на увеличаващия се опит и знания – множество рандомизирани клинични проучвания Scott Kelley предлага *алгоритъм за поведение при BIS- мониторинг по време на типична обща анестезия*. В него стандартните клинични признаци (сърдечната честота, артериалното налягане, автономният отговор, движенията на пациента) и техните отклонения са свързани с интерпретацията на BIS-индекса. Предложена е стратегия в зависимост от стойностите на BIS в конкретната клинична ситуация.

1.5. Приложение на BIS-мониторинг

1.5.1. BIS-мониторинг за редуциране на будност по време на анестезия

Съществуват данни, че в САЩ всяка година между 20 и 40 хиляди пациенти биха могли да бъдат будни по време на анестезия. Като основна причина се счита неадекватен анестетичен ефект, резултат от ниска анестетична дозировка, употребата на релаксанти, анестезия с двуазотен окис и опиоиди, тоталната интравенозна анестезия. За рискови групи се определят пациенти с ограничени хемодинамични резерви, със зависимости (наркотици, алкохол), с хронична употреба на някои

медикаменти (лечение на хронична болка с опиоиди), с висок ASA-клас, с предходна трудна интубация. Будност по време на анестезия настъпва при някои видове хирургични интервенции – Цезарово сечение, при сърдечни операции, при оперативно лечение на травми и спешни състояния. През 2006 година ASA публикува *Практически насоки за минимизиране риска от будност по време на анестезия*. Клиничната стратегия визира мерки, обхващащи предоперативния период - оценка на риска и избор на метод за анестезия, интраоперативен подход – премедикация, мониторинг дълбочината на анестезия с повече от един метод, конвенционален мониторинг и мониторинг на мозъчната дейност, респ.- BIS. Постоперативните грижи трябва да включват анализ на спомените на пациентите за интраоперативни събития, ако има такива. Важно място в алгоритъма на ASA за превенция на будността заема BIS мониторинг, като се конкретизира прицелната стойност на индекса за адекватна дълбочина - BIS<60. Съществуват проучвания, потвърждаващи превенцията на будност с помощта на BIS мониторинг и при рискови пациенти.

1.5.2. BIS мониторинг за оценка седацията

Все повече BIS-мониторът заедно с другите монитори за оценка дълбочината на анестезия и седация намира приложение в интензивните отделения като съществуват сравнителни проучвания, в които се изтъква, че е необходимо понататъшно изследване относно приложимостта на BIS за оценка нивото на седация при различни медикаменти и комбинацията им.

1.6. BIS-мониторинг широко валидиран метод за контрол на дълбочината на анестезия

След въвеждането през 1994 година досега, BIS технологията предизвиква интереса на анестезиологичната общност. Многобройни клинични проучвания са проведени, като обобщените резултати са следните:

- *сигнификантна редукция количеството на анестетиците;*
- *хемодинамична стабилност;*
- *намаляване честотата на грешки при дозировката на анестетиците;*
- *съкращаване времето за събуждане и престой в сектора за събуждане;*
- *по-добра удовлетвореност на пациентите;*
- *намаляване на неприятните инциденти, свързани със състоянието на будност по време на анестезия.*

1.7. Ограничения на BIS технологията и нерешени задачи

Наред с предимствата, в сравнение с останалите методи за оценка на седация и контрол дълбочината на анестезия BIS технологията има своите ограничения. Мониторът за нивото на съзнание или безсъзнание трябва да притежава еднаква сензитивност за будност и сън, каквато BIS не демонстрира. Това би могло да доведе до предозиране на анестетици на вече заспали пациенти при по-високи от очакваните

стойности на BIS-индекса. Друго ограничение на BIS е различният ефект на отделните анестетици и техните съчетания, което поражда необходимост от валидиране на отделните комбинации в контекста на различни клинични ситуации.

Проучванията за BIS-мониторинг при анестезия и седация продължават не само поради непрекъснатата поява на нови анестетици, опиоиди и релаксанти, а и поради факта, че при създаването на методиката в съображение влизат ЕЕГ на здрави доброволци. Когато се интерпретира BIS-индексът винаги трябва да се съобразява техниката на анестезия, което налага още повече необходимостта от валидиране на BIS при отделните популации и за многобройните комбинации от анестетични техники и медикаменти. Една голяма група пациенти – популацията на хората със затлъстяване, представляваща предизвикателство поради рисковете, съпътстващи периоперативния мениджмънт и затруднения в оценката и оптимизиране на анестезията е сравнително недооценена сред анестезиолозите, проучващи ефекта на BIS-мониторинг. Както многократно се изтъкна BIS-алгоритъмът е създаден при анализ на ЕЕГ на голяма група здрави доброволци. Не е известно в проучванията да са включени хора с обезитас.

При запитване в базата данни на Cochrane Library с ключови думи BIS и обезитас, резултатите съдържат само 11 заглавия по темата, като първото в хронологичен ред е публикувано през 1998 година, а последното – през 2010.

2. Дефиниция и значимост на затлъстяването

Затлъстяването е комплексно състояние със социални и психологически измерения, с влияние върху всички възрасти и социоикономически групи, което застрашава и развитите, и развиващите се страни. Обезитас се дефинира като състояние на абнормно или експесивно натрупване на мазнини, депозирани в мастната тъкан до степен да влияе върху здравето. Като фундаментална причина за затлъстяването се счита енергийният дисбаланс между консумираните и изразходените калории, за което допринася приемът на високоенергийни, богати на мазнини храни, урбанизацията и заседналият начин на живот.

Според статистически данни на СЗО:

- През 2008 година повече от 1,4 билиона възрастни на 20 и над 20 години са с наднормено тегло.
- От тях над 200 милиона мъже и над 300 милиона жени са със затлъстяване.
- Над 10% от световната популация на възрастните хора са с обезитас.
- Повече от 40 милиона деца на възраст под 5 години са с наднормено тегло или затлъстяване през 2012 година.

Наднорменото тегло и затлъстяването са една от водещите причини за преждевременна смърт в глобален мащаб, според СЗО. Около 3,4 милиона възрастни умират всяка година като резултат на това, че са с наднормено тегло или затлъстяване. Като допълнение: 44% от обременените с диабет, 23% от обременените с исхемична болест на сърцето и между 7 и 41% - с определен вид карцином са с наднормено тегло и затлъстяване.

2.1. Класификация на СЗО на телесното тегло според Индекса на телесната маса (BMI - Body Mass Index)

Класификацията на телесното тегло според СЗО е представена на таблица 1. Класификацията според Индекса на телесната маса (BMI) позволява лесна идентификация на индивиди и групи с повишен риск (морбидитет и морталитет) и

сравнение на теглото между индивиди и популации, както и определяне на тенденциите.

Индексът на телесната маса представлява отношението на телесното тегло към квадрата на височината в метри:

$$\text{BMI (kg/m}^2\text{)} = \text{TBW (kg)} / \text{Hight}^2 \text{ (m)}$$

Таблица 1. Международна класификация според СЗО на теглото при възрастни в зависимост от BMI

The International Classification of adult underweight, overweight and obesity according to BMI		
Classification	BMI(kg/m²)	
	Principal cut-off points	Additional cut-off points
Underweight	<18.50	<18.50
Severe thinness	<16.00	<16.00
Moderate thinness	16.00 - 16.99	16.00 - 16.99
Mild thinness	17.00 - 18.49	17.00 - 18.49
Normal range	18.50 - 24.99	18.50 - 22.99
		23.00 - 24.99
Overweight	≥25.00	≥25.00
Pre-obese	25.00 - 29.99	25.00 - 27.49
		27.50 - 29.99
Obese	≥30.00	≥30.00
Obese class I	30.00 - 34.99	30.00 - 32.49
		32.50 - 34.99
Obese class II	35.00 - 39.99	35.00 - 37.49
		37.50 - 39.99
Obese class III	≥40.00	≥40.00

Source: Adapted from WHO, 1995, WHO, 2000 and WHO 2004.

Според СЗО, която се позовава на проучване на Петрова и Ангелова, в България през 2004 година 19,2% от жените и 13,4% от мъжете са с BMI ≥ 30. За сравнение: през 2001 година тези стойности са били съответно – 13,5% за жените и 11,3% за мъжете.

2.2. Здравни последици на затлъстяването

В част II на “*Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic*” - Technical Report Series 894, озаглавена “*Establishing the true costs of the problem of overweight and obesity*” се посочват здравните последици на затлъстяването и наднорменото тегло: висок риск за развитие на неинсулинозависим диабет, жлъчнокаменна болест, дислипидемия, сънна апнея, среден риск за развитие на хронични ставни заболявания – остеоартрит, и по-малък по степен риск от развитие на някои видове ракони

заболявания. Там са посочени също и усложненията, свързани с анестезия при хората с обезитас.

Повечето животозастрашаващи хронични състояния, свързани с обезитас могат да се групират в четири области:

- Кардиоваскуларни заболявания – артериална хипертония; миокарден инфаркт; хронични сърдечни заболявания
- Състояния, асоцииращи се с инсулинова резистентност – неинсулинозависим диабет
- Някои видове ракови заболявания – хормонално свързани; рак на дебелото черво
- Жлъчнокаменна болест

Жлъчно-каменната болест, по-честа при жени и при възрастни пациенти се наблюдава от три до шест пъти с по-висока честота при затлъстели и от двата пола. Рискът от развитието на това заболяване се увеличава с нарастване на теглото. Съществува сигнификантна зависимост между абдоминалното затлъстяване и симптоматичната изява на холелитиазата. Обиколката на талията и отношението талия-ханш са независими от Индекса на телесната маса предиктори на холелитиазата.

4.3. Коморбидитет и периоперативни рискови фактори при затлъстяването

В научната литература по темата: “Анестезия при обезитас” авторите акцентират върху усложненията на респираторната система в контекста на патофизиологичните особености при популацията. Поради антропометрични особености – натрупване на мастна тъкан в корема и гръдната клетка при пациенти със затлъстяване са намалени по принцип всички белодробни обеми (статични и динамични). Установено е, че при тези пациенти е намален белодробният кълмпаянс и е увеличен респираторният резистънс, особено в легнало положение.

Приблизително 4% от мъжете и 2% от жените с обезитас страдат от синдрома на *обструктивна сънна апнея (OSAS)*. Друго нарушение по време на сън е *Обструктивната сънна хипопнея (OSH)*, представляваща намаляване на въздушния поток повече от 50% за повече от 10 секунди, 15 или повече пъти за час, като обикновено се съпровожда от хъркане и спадане на SaO_2 с повече от 4%. Двете нарушения на дишането по време на сън могат да нарушат сърдечната функция. При обезитас е установено наличието на мастна тъкан, инфилтрирана в стените на фаринкса, придружено от макрогლოსия. Спадането на SaO_2 повишава риска от исхемия и миокарден инфаркт при тези пациенти.

Всички медикаменти с централно депресивно действие намаляват тонуса на мускулите на фаринкса. Такива са болшинството от анестетиците. Най-използваните анестетици: пропофол, тиопентал, опиоидите, бензодиазепините, двуазотният окис оказват релаксиращ ефект.

При пациентите с обезитас е повишена вероятността да настъпи постоперативно медикаментозно индуцирана, животозастрашаваща сънна апнея, дори ако дозировката на анестетици и аналгетици е оптимална. Поради високия риск от опиоид-индуцирана обструкция на ГДП се препоръчва мониторингът да включва освен виталните показатели - дихателна честота и нивото на седация.

Затлъстяването представлява предизвикателство за анестезиолозите не само поради коморбидитета и проблемите, които той поражда в периоперативния период. Дозировката на анестетици и медикаменти, несъобразена с промените във фармакокинетиката и фармакодинамиката при пациенти с обезитас може да доведе до нежелани странични ефекти, предозиране или да има субтерапевтичен ефект. В

стрежежа да се компенсират свързаните със затлъстяването антропометрични и физиологични промени са използвани различни от актуалното телесно тегло (TBW) показатели - идеално телесно тегло (IBW), телесна повърхност (BSA), индекс на телесната маса (BMI), свободно от масти телесно тегло (LBW).

Антропометричните и физиологичните особености при затлъстяване повлияват фармакокинетиката на медикаментите и анестетиците в различна степен – в зависимост от химичните им свойства. Схемите за дозиране на повечето медикаменти са основани на базата на данни, събрани при прилагането им върху здрави индивиди с нормално тегло, което налага необходимостта от ревалидиране за популацията на хора със затлъстяване.

Рисковете, ежедневно съпътствщи популацията с наднормено тегло, се увеличават периперативно, като поставят пред анестезиолога проблеми във връзка с периперативния мениджмънт. Мониториране дълбочината на анестезия е препоръчително особено, когато се прилага TCI при болестно затлъстели пациенти. В литературата има много научни доказателства за приложимостта на BIS-технологията за мониториране дълбочината на анестезия и седация при различни групи пациенти, като относителният дял на представените в рандомизирани контролирани проучвания затлъстели пациенти е ограничен.

Разходите за здравеопазване, свързани с обеситас включват увеличени средства за превенция и лечение (повишена цена поради по-дълъг болничен престой, медикаментозно лечение, диагностични процедури и лабораторни изследвания), които ежегодно нарастват с увеличаване популацията на затлъстелите хора. От първостепенна важност в тази насока се явява необходимостта от оптимизиране на анестезията (като задължителен компонент на оперативното лечение) за намаляване на постоперативните усложнения и престой във високо специализирани и скъпо струващи интензивни сектори. И не на последно място – установена е връзката между удовлетвореността на пациентите и адекватната дълбочина на анестезия. Съществуват данни за повишена удовлетвореност от анестезия при BIS контрол на дълбочината на обща анестезия, което се дължи на намалена честота на усложнения като – гадене и повръщане и периоди на ненужно дълбока седация следоперативно.

3. Формулировка на целта и задачите

Както бе отбелязано преди, BIS-алгоритъмът е създаден след анализ на данни при приложение на анестетици върху здрави доброволци. Не е изяснен ефектът му при деца, хора с увреждане на мозъчната функция, хора с наднормено тегло и обеситас.

Ето защо, в контекста на социоикономическата значимост на затлъстяването **основна цел е:**

Да се изясни приложимостта на BIS мониторинг при анестезия на възрастни хирургични пациенти с обеситас, като се даде отговор на следните въпроси:

- **Позволява ли BIS да се подобри *интраоперативната хемодинамична стабилност* при пациенти със затлъстяване?**
- **Може ли чрез използване на биспектрален индекс да се намали *разходът на медикаменти* (венозни анестетици за увод, инхалационни анестетици, релаксанти, опиати) при пациенти с обеситас?**

- **Подобрява ли се възстановяването от анестезия при използването BIS-мониторинг при пациенти с обезитас?**
- **Влияе ли BIS титрирането на анестетиците върху честотата на интраоперативните усложнения?**
- **Променя ли включването на BIS-мониторинг поведението на анестезиолога при възникването на хемодинамични промени в хода на анестезията при затлъстели пациенти?**
- **Как BIS мониторинг повлиява удовлетвореността от анестезия?**

За да се отговори на изброените въпроси е проведено болнично базирано, проспективно проучване при 96 пациенти с обезитас, подложени на планова хирургична интервенция – лапароскопска холецистектомия.

Пациентите – на възраст 18-65 години, клас I – III по ASA, стратифицирани според BMI са разпределени в две групи според контрола на дълбочината на анестезия: “с BIS-мониторинг” или “без BIS-мониторинг”. Разпределението по групи според степента на обезитас корелира с действителното разпределение според BMI на пациентите, постъпили за оперативно лечение на холелитиаза в МБАЛ- Русе във времеви интервал на провеждане на проучването.

Избрана е балансирана инхалационна анестезия – с конвенционални анестетици към момента на проучването, като целта е: изследване на ефекта на BIS мониторинг при хората със затлъстяване в реални условия.

Резултатите от анестезията за улеснение са групирани и анализирани в няколко основни направления:

- Изразходвано количество пропофол за увод в анестезия - сравнение в двете групи “С BIS” и “Без BIS”.
- Изразходвано количество изофлуран в двете групи “С BIS” и “Без BIS”.
- Изразходвано количество фентанил - сравнение в двете групи “С BIS” и “Без BIS”.
- Отчитане и сравнение времето за възстановяване от анестезия: времето след спиране на анестетика до достигане на BIS 70 при групата “С BIS” или отваряне на очи при групата “Без BIS”; времето до екстубация и времето до постигане на готовност за връщане на пациентите в оперативното отделение.
- Отчитане на усложненията (хемодинамични) по време на анестезия - сравнение в двете групи “С BIS” и “Без BIS”.
- Отчитане на удовлетвореността от анестезия на пациентите до 24 часа постоперативно по модифицирана скала на Myles.

Изофлуранът е титриран спрямо BIS-индекса в първата група и спрямо MAC и клинични признаци – промени в хемодинамиката (артериално налягане, сърдечната честота и ритъм), размери на зеницата и зенична реакция на светлина, сълзене, изпотяване в групата без BIS. За релаксация е използван рокурониум, за аналгезия – фентанил.

В края на всяка анестезия са отчетени параметрите на възстановяването и разхода на анестетик в двете групи. Направена е оценка на удовлетвореността на пациентите от анестезията в ранния постоперативен период.

4. Обосновка на дизайна на проучването, основни теоретични постановки, относно елементите на анестезията

4.1. Лапароскопска холецистектомия. Особенности в анестезията за лапароскопски операции при затлъстяване

Холелитиазата е заболяване с повишена честота при хората със затлъстяване. Оперативното лечение на жлъчно-каменната болест се извършва най-често по лапароскопския метод (в САЩ 90% от общия брой холецистектомии), като лапароскопската холецистектомия се счита за “златен стандарт” в оперативното лечение на жлъчно-каменната болест.

Целта на лапароскопската хирургия е минимизиране на травмата от оперативната интервенция и едновременно с това – постигане на оптимални условия за хирургична работа. Методът предоставя следните предимства: намалена болка и хирургичен стрес, редуция на постоперативните белодробни усложнения, бързо възстановяване и намален болничен престой. Рискът от периперативни усложнения се определя от особеностите на пациента, клиничната находка и опита на хирурга.

Сред най-прилаганите техники на анестезия за лапароскопска холецистектомия е балансираната обща инхалационна анестезия, включваща венозен увод с краткодействащи: венозен анестетик, релаксанти и опиоиди. Сред инхалационните анестетици за най-подходящи се считат десфлуран, севофлуран, изофлуран.

4.1.1. Физиологични ефекти на пневмоперитонеума

Лапароскопската холецистектомия се свързва с физиологични промени, причинени основно от четири фактора: положение – “Trendelenburg” на операционната маса, пневмоперитонеум, системна абсорбция на въглеродния двуокис и последваща позиция “обратен Trendelenburg”.

4.1.2. Респираторни ефекти

За целите на лапароскопската хирургия в корема се инфузира CO_2 до достигане на не повече от 10-15 mmHg интраабдоминално налягане - за минимизиране на абсорбцията на CO_2 и хиперкапнията. Промените в респираторната функция се изразяват в намалени белодробни обеми, намален белодробен кълмпаянс и увеличаване на пиковото налягане. В резултат на увеличеното интраабдоминално налягане се намалява диафрагмалното движение, водещо до ранно затваряне на по-малките дихателни пътища, формиране на ателектази и намаляване на функционалния резидуален капацитет. В допълнение - изместването на диафрагмата краниално, последвано от преференциално вентилиране на незасегнатите белодробни сегменти увеличава интрапулмоналния шънт (нарушено вентилационно-перфузионно отношение, V/Q). За осигуряване на нормокапния пациентите с болестно затлъстяване се нуждаят от 15% увеличение на минутната вентилация в сравнение с изходните стойности (преди инфузията с CO_2). Оксигенацията се засяга единствено в зависимост от увеличаване на телото. При болестно затлъстяване е установен както намален функционален резидуален капацитет, така и повишена базална кислородна утилизация.

4.1.3. Кардиоваскуларни ефекти

Хемодинамичните ефекти на пневмоперитонеума са: промени в артериалното налягане, аритмии и кардиак арест. Сърдечно – съдовите ефекти зависят от взаимодействието на много фактори като позиционирането на пациента на операционната маса, кардиореспираторния му статус, волемията и неврохуморалния отговор – освобождаване на вазопресин. Невроендокринният отговор към пневмоперитонеума и промените в позицията са добре известни: четирикратно увеличение в плазмените концентрации на ренин и алдостерон, като съществува линейна връзка между тяхното увеличаване и средното артериално налягане. Установено е повишаване в нивата на кортизола, растежния хормон, адреналина и норадреналина след дефлацията на пневмоперитонеума.

Кардиоваскуларните ефекти най- често се изразяват в повишение на: системното съдово съпротивление; средното артериално налягане; пълнещите налягания на сърцето; промяна в сърдечната честота. Установено е увеличено пред- и следнатоварване, но без чувствителна промяна в минутния обем на сърцето.

4.1.4. Ефект върху функцията на други органи и системи

Увеличеното интраабдоминално налягане и последващите го хемодинамични ефекти повишават интракраниалното налягане и увеличават перфузията на мозъка. Пневмоперитонеумът намалява кортикалния и медуларния кръвоток на бъбреците като в резултат на това редуцира гломерулната филтрация и креатининовия клирънс. При увеличеното интраабдоминално налягане са установени повишени нива на антидиуретичния хормон, на ренин и алдостерон.

Пневмоперитонеумът редуцира порталния кръвоток, което рядко може да доведе до повишаване стойностите на трансaminaзите.

Позицията на пациента на операционната маса (обратен Trendelenburg) допълнително влошава венозното връщане, намалява сърдечния индекс, средното артериално налягане, а така също увеличава риска от увреда на периферните нерви.

4.1.5. Техники на анестезия при лапароскопска холецистектомия

Описани са много техники на анестезия за лапароскопска холецистектомия:

➤ Обща инхалационна анестезия с кратко действащ венозен анестетик за увод и мускулен релаксант е най-използваната техника към настоящия момент. Комбинирането на обща анестезия и инфилтрация на портовете с локални анестетици (или впръскване на същите интраперитонеално), субкостален трансверзоабдоминален блок и съчетаването им с нестероидни противовъзпалителни медикаменти и COX₂ инхибитори осигурява добър постоперативен контрол на болката и редукция на опиоидите.

➤ Регионалната анестезия: торакална епидурална анестезия, спинална анестезия, билатерална паравертебрална блокада на T5-6 ниво в комбинация с обща анестезия, според много автори има предимство в осигуряване на бързо възстановяване, намалена честота на постоперативно гадене и повръщане и по-малко хемодинамични усложнения..

4.1.6. Интраоперативен мониторинг

Стандартният интраоперативен мониторинг за лапароскопска оперативна техника включва: неинвазивно артериално налягане, електрокардиография, пулсоксиметрия, белодробни налягания, $ETCO_2$, телесна температура, релаксометрия. При компрометирана хемодинамична стабилност (сърдечно-съдови заболявания) се препоръчва разширен хемодинамичен мониторинг и мониторинг на дълбочината на анестезия.

4.2. Приложение на BIS мониторинг за титриране на пропофол за увод в анестезия при пациенти с обезитас

С увеличаването на популацията на хората със затлъстяване се увеличават и хирургичните пациенти с $BMI > 30,0$. Поради антропометричните и физиологични особености на тази група и специфичния коморбидитет анестезиолозите са изправени пред предизвикателства, свързани с анестезията и постоперативния период на пациентите с обезитас. Една от многобройните трудности, свързани с анестезията е дозирането на медикаментите и в частност на анестетиците. Факторите, оказващи влияние върху фармакокинетиката на медикаментите при обезитас са: увеличеният минутен обем на сърцето; увеличената свободна от масти телесна маса; увеличена мастна тъкан; увеличен обем на екстрацелуларните течности; чернодробни и бъбречни промени; увеличен кръвоток на спланхникуса; промени в концентрацията на плазмените протеини и свързването им с медикаменти.

При дозиране на медикаментите заедно с възрастта и органната дисфункция, в съображение влиза и теглото на пациентите. Когато се касае за дозиране на медикаменти при затлъстяване теглото не е еднозначна вариабилна – съществуват различни видове (тотално, сухо, идеално, коригирано и др.), като всяко от тях е подходящо за дозиране на определен вид медикамент в зависимост от фармакокинетичните му параметри. В този аспект е необходимо да се отбележи, че за дозирането на пропофол липсва консенсус относно индукционната доза за разлика от фармакокинетичните модели за продължителна инфузия.

Пропофолът е един от най-използваните венозни анестетици за увод в обща инхалационна анестезия. Широката му употреба в анестезиологичната практика за: увод в анестезия, ТИВА, седация за ендоскопски и диагностични процедури, в интензивните отделения, се дължи на фармакокинетичния му профил: бързо начало, краткотраен ефект при единичен болус, дължащ се на бързата му редистрибуция и липсата на кумулативен ефект при продължителна инфузия. Анестетикът притежава независим от чернодробната функция метаболитен профил. Фармакокинетиката на пропофол не се променя при нарушена бъбречна функция. Действието на анестетика се свързва с гама-аминобутирова киселина ($GABA_A$) рецепторите. По отношение на хипнотичния си ефект пропофолът показва фармакодинамичен синергизъм с опиоиди и бензодиазепини, което налага редукция на дозата.

Неблагоприятните ефекти на субоптималното дозиране на пропофол при затлъстели пациенти – повърхностна или прекомерно дълбока анестезия биха могли да се избегнат чрез приложението на BIS мониторинг, който в реално време дава надеждна информация за дълбочината на анестезия. Това е особено важно за пациенти с болестно затлъстяване, за които няма подходящо тегло за TCI (прицелно контролирана инфузия) и дозирането според TBW (за фармакокинетичния модел на Marsh) води до неприемливи клинични резултати.

От горе изложените факти се откроява липсата на единно становище относно оптималното тегло за дозиране на пропофол, поради което титрирането чрез BIS

мониторинг би могло (според много автори) да осигури адекватност на анестезията при пациентите със затлъстяване.

Тъй като BIS технологията е метод за оценка и контрол на дълбочината на анестезия и седация и за валидиране на метода са използвани данни, получени от хора с нормално тегло, възникват следните въпроси:

- Приложим ли е методът при хора с обезитас?
- Може ли чрез BIS титриране да се изследват и определят зависимостите между адекватното количество пропофол за увод и съответните тегла за дозиране, т.е. има ли корелация между теглата и дозите?
- Възможно ли е да се създаде модел за определяне на индукционната доза на пропофол за обща анестезия при пациенти с обезитас?

4.3. Инхалационна анестезия с изофлуран при пациенти с обезитас и BIS мониторинг за контрол дълбочината на анестезия

Изофлуран според химичната си структура представлява халогениран етер, структурен изомер на енфлуран, рацемична смес от (R) и (S) оптични изомери. Анестетикът е течен при стайна температура, безцветен, със специфична миризма.

Подобно на други анестетици, изофлуран инхибира NMDA глутамат рецепторен субтип, активира калциевата АТР-аза.

Индукцията и събуждането при анестезия с изофлуран са сравнително кратки. Рядко се използва самостоятелно за въвеждане в анестезия поради острата миризма. Изофлуран потиска фарингеалните и ларингеалните рефлексии и причинява дихателна депресия. При повишаване на концентрацията му намалява дихателният обем при запазена дихателна честота. Според FDA MAC на анестетика варира с възрастта – от 1,28 (при 26±4 години) до 1,05 (при 64±5 годишни) в чист кислород и от 0,56 (при 26±4 годишни) до 0,37 (при 64±5 години) в смес от кислород и 70% двуазотен окис. Изофлуран притежава умерен дозозависим хипотензивен ефект, като хирургичната стимулация частично го намалява. Изофлуран намалява ударния обем на сърцето, но минутният обем остава непроменен чрез увеличаване на сърдечната честота. Изофлуран не сенсibiliзира миокарда към екзогенните катехоламини. Ефектът на мускулните релаксанти се засилва при едновременна употреба с изофлуран. Анестетикът може да предизвика коронародилатация при животински модели, но според проучвания изясняващи връзката му с миокардна исхемия по типа “coronary steal”, при хората само 10% от миокардната исхемия се дължи на анестетичния мениджмънт. Изофлуран претърпява минимална биотрансформация – около 0,17%. Поради принадлежността си към групата на халогенираните анестетици изофлуран се избягва при данни за предиспозиция към малигна хипертермия. Употребата му може да повиши серумните нива на калий и да провокира ритъмни разстройства. Изофлуран може да причини хепатит при вече сенсibiliзирани пациенти и транзиторно да повиши серумния креатинин. Широката употреба на изофлуран в клиничната практика се определя от предимствата му: ниска цена и относителна липса на странични ефекти в рамките на балансирана анестезия.

Съществуват малко проучвания за промените във фармакокинетиката на инхалационните анестетици при затлъстяване. Важни за избора на анестетик са фармакокинетичните и фармакодинамичните му характеристики заедно със специфичните фактори за всеки пациент – коморбидитет, възраст, телесно тегло, както и особеностите на хирургичната интервенция.

4.4. Приложение на двуазотен окис в лапароскопската хирургия, ефект на двуазотния окис като компонент на балансираната обща анестезия върху стойностите на BIS индекса. Взаимодействие на N₂O с останалите компоненти на анестезия

Двуазотният окис, често наричан райски газ, има кратко действие (бърза индукция и събуждане), добра поносимост, ниска цена, което го поставя сред най-често използваните анестетици в рамките на балансирана инхалационна или интравенозна обща анестезия. Хипнотичното му действие се свързва с ефект върху N-methyl-D-aspartate субтип на глутаминовите рецептори. Райският газ притежава аналгетичен ефект (супраспинален опиоиден агонист), активира норадренергичните неврони в locus coeruleus. Употребата на райски газ се свързва с наличието на странични ефекти един от които е: раздуването на въздух-съдържащи кухини – например пневмоторакс или черва с обструкция (напр. при илеус), поради 30 пъти по-голямата му разтворимост от азота (основен компонент на въздуха). Когато анестезията се извършва с участието на райски газ, след навлизането му в кръвта и от там в затворени кухини с въздух, настъпва прераздуване на същите, тъй като азотът напуска тези пространства по-бавно. В рамките на проучване при пациенти, подложени на лапароскопска хирургия за намаляване на теглото при болестно затлъстяване (Laparoscopic bariatric surgery) Brodsky и кол.не регистрират споменатия страничен ефект при лапароскопски операции със средна продължителност (90 мин), като считат, че анестетикът е подходящ за анестезия в популацията на хората с морбидно затлъстяване. Двуазотният окис е газ, чиято употреба започва в далечното минало, като в настоящия момент употребата му като компонент на балансирана обща анестезия го поставя в центъра на научни интереси, свързани с контрол на дълбочината на анестезия.

4.5. Взаимозависимости между затлъстяване, опиоиди и BIS контрол на дълбочината на анестезия. Влияние на фентанил върху индукционната доза на пропофол и стойностите на BIS.

Според много автори моделите, основаващи се на фармакокинетични параметри, получени от хора с нормално тегло не могат да се прилагат при пациенти с болестно затлъстяване поради невъзможността да предскажат коректно плазмената концентрация на фентанил.

Проучване за изследване ефекта на опиоидни аналгетици (фентанил, алфентанил, ремифентанил и суфентанил) върху стойностите на BIS и концентрацията на пропофол при загуба на съзнание показва отчетливо хипнотичния ефект на опиоидите. В присъствието или отсъствието на опиоид BIS демонстрира корелация с концентрацията (effect-site) на пропофол. В присъствието на опиоид загубата на съзнание (LOC) настъпва при по-ниски концентрации на пропофол, по-високи стойности на BIS₅₀ (стойност на BIS, която се асоциира със загуба на съзнание при 50% от пациентите) в сравнение с плацебо. В аналгетични дози μ -рецепторните агонисти усилват хипнотичния ефект на пропофол без това да се регистрира чрез BIS. Едно от възможните обяснения е ангажирането на различни от коровите структури (locus coeruleus) в механизма на действие на опиоидите. Друга причина е ниската (аналгетична) концентрация, в която обичайно се използват аналгетиците (за да се индуцират промени в ЕЕГ са необходими по-високи дози).

4.6. Ефект на рокурониум върху стойностите на BIS

При изследване ефекта на невромускулния блок и болковата стимулация върху BIS мониторинга при анестезия със севофлуран се установява, че BIS индексът се влияе от тетаничната болкова електростимулация в зависимост от степента на невромускулния блок. В отсъствието на болков стимул невромускулният блок не оказва влияние върху стойностите на BIS индекса.

Ефектът на рокурониум върху дълбочината на анестезия, респ. върху стойностите на BIS може да се осъществи по два механизма, първият от които е директен ефект на невромускулния блок върху дълбочината на анестезия чрез намаляване на генерираните от мускулите възходящи стимули към мозъка, т.е. функционална деаферентация. Вторият механизъм е влияние на ЕМГ върху BIS, което се елиминира при BIS XP, софтуерна версия 4.

Дозирането на рокурониум (слабо липофилен медикамент) при хората с обезитас не се извършва на базата на реалното тегло (както много други медикаменти и анестетици). Повечето автори препоръчват при затлъстяване дозите на рокурониум да се изчисляват спрямо идеалното тегло.

4.7. Дозиране на сугамадекс, ефект на сугамадекс върху BIS

Сугамадекс е γ -циклодекстрин, чието действие се свързва с инкапсулиране на рокурониум, образувайки стабилен комплекс, като по този начин прекратява фармакологичното му действие.

Проучвайки фармакодинамичния ефект на сугамадекс при болестно затлъстели пациенти, подложени на лапароскопска хирургия за редукция на теглото, Van Lancker и кол. предлагат дозирането на сугамадекс да се базира върху идеалното тегло. Авторите считат, че болестно затлъстелите пациенти могат да бъдат безопасно декураризирани при дозиране върху идеалното тегло + 40%.

Установено е, че влиянието на сугамадекс върху BIS-стойностите при пациенти с нормално тегло е ЕМГ-зависимо, т.е. BIS индексът се увеличава, когато се увеличава ЕМГ индексът. Аналогично ефектът на сугамадекс върху стойностите на BIS при затлъстяване, според Nogueira и сътр. се свежда до констатацията, че само дози от порядъка на 4 мг/кг реално тегло оказват влияние върху биспектралния индекс, продължаващо до 350 сек. след апликирането, т.е. ефектът е доза-зависим. Конкомитантното активиране на ЕМГ за същия период от време, свидетелства за увеличение на BIS стойностите поради "контаминиране" на сигнала от електрическата активност на фронталната мускулатура. Според Ilman антагонизирането на невромускулния блок със сугамадекс не оказва влияние на BIS.

II. Материал и методи

1. Дизайн на проучването

За целта на дисертациония труд е иницирано проспективно, рандомизирано проучване, чиито дизайн е представен в настоящия раздел.

Критерии за включване:

В проучването са включени 96 пациенти със затлъстяване ($BMI \geq 30$), на възраст от 18 до 65 години, клас по $ASA \leq III$, подложени на планова хирургична интервенция – лапароскопска холецистектомия в периода юли 2011 - август 2013 година в МБАЛ-Русе.

Исключващи критерии за проучването са: тежки нарушения на сърдечно-съдовата, дихателната, отделителната и ЦНС, пациенти с абнормно ЕЕГ, и доказана

зависимост от алкохол, с анамнеза за алергия към някои от използваните медикаменти и такива с корова атрофия, психоза/ депресия или трайна терапия с психофармака.

След получаване на информирано съгласие (от пациентите) и разрешение от етичната комисия към МБАЛ-Русе, пациентите са разпределени в две основни групи: “С BIS” мониторинг и “Без BIS” мониторинг за контрол на дълбочината на анестезия. При пациентите “Без BIS” мониторинг дълбочината на анестезия се определя от следните клинични признаци: промени в хемодинамиката (артериално налягане, сърдечната честота и ритъм), размери на зеницата и зенична реакция на светлина, съзене, изпотяване, загубата на палпебралния рефлекс (когато се определя дълбочината на хипнозата при увод в анестезия).

Разпределението по групи, клас по ASA и демографските данни са представени на таблица 2.

На пациентите е приложена стандартната схема за предоперативна подготовка на хирургичен пациент.

Осъществен е мониторинг на: NiBP, сърдечна честота, ECG, SpO₂, релаксометрия с акселерометрия, инспираторни и експираторни стойности на анестетичните газове, MAC на инхалационния анестетик и BIS. За релаксометрията е използван модул NMT Trident на фирма Dräger, със софтуерна версия 5.0, версия на хардуера 08, съвместим с пациентните монитори от серията Infinity Delta. За BIS-мониторингът е използвана приставка BISx на фирма Dräger (приложение 1Г), със софтуерна версия 1.13, версия на хардуера 4, съвместима със същия тип пациентни монитори. За осъществяване на BIS мониторинг са използвани BISTM Quatro електроди (Covidien, Ireland) (приложение 1Д), поставени на челото на пациента, съгласно изискванията на производителя.

При групата “без BIS” оценката на дълбочината на анестезия се извършва според клиничен показател както е посочено по-горе – загуба на мигателния рефлекс.

На базата на коригираното тегло (Adjusted Body Weight, ABW), определено по формулата: $ABW = IBW + 0.4(TBW - IBW)$ е изчислена прогнозна доза на пропофол за увод в анестезия – 2 мг/кг. В тази формула с TBW (Total Body Weight) е означено актуалното тегло, а с IBW (Ideal Body Weight) – идеалното тегло.

За целите на проучването:

- Сухото тегло (Lean Body Weight, LBW) е изчислявано по формулата на James (5):

$$\begin{aligned} LBW \text{ за мъже} &= 1.1 \text{ Тегло(kg)} - 128 (\text{Тегло (kg)/Ръст(cm)})^2 \\ &\text{за жени} = 0.07 \text{ Тегло(kg)} - 148 (\text{Тегло (kg)/Ръст(cm)})^2 \end{aligned}$$

- Идеалното тегло (Ideal Body Weight, IBW) е изчислявано по формулата на Devine (6):

$$\begin{aligned} IBW \text{ за мъже} &= 45.4 + 0.89(\text{Ръст (cm)} - 152.4) + 4.5 \\ &\text{за жени} = 45.4 + 0.89(\text{Ръст (cm)} - 152.4). \end{aligned}$$

На пациентите е канюлиран периферен венозен източник на горен крайник (v. cephalica; v. basilica). След преоксигенация за 3 минути пациентите са премедикирани с мидазолам 0,02 мг/кг актуално тегло и фентанил 0,0015 мг/кг коригирано тегло. След 150 секунди на пациентите е приложена следната техника на увод с пропофол:

Болус 30 мг (приложен за 3 сек.), на всеки 15 секунди (при така приложената техника скоростта на инжектиране на пропофол е около 100 мг/мин) като при достигане стойности на BIS под 60 при първата група и загуба на мигателния рефлекс при втората група пациенти се прекратява апликирането на анестетика.

Таблица 2. Демографски данни за пациентите.

	с BIS (n = 49)	без BIS (n = 47)
Жени/ мъже	39/ 10	36/ 11
ASA I-II-III	1 – 16 - 32	1 – 26 - 20
Степен на затлъстяване I-II-III	24 – 15 - 10	22 – 13 - 12
Средна възраст (год.); (интервал); SD	53.24 (21-65); 10.04	54.61 (29-65); 10.56
TBW (kg) - средно ; (интервал); SD	99.29 ; (70-143) 17.62	97.35 ; (70-163) 17.95
LBW (kg) - средно ; (интервал); SD	53.24 ; (40.82-75.39) 9.08	52.30 ; (31.43-74.25) 10.32
IBW (kg) - средно ; (интервал); SD	56.77 ; (42.37-79.80) 8.31	54.63 ; (40.59-74.46) 9.3
ABW (kg) - средно ; (интервал); SD	74.09 ; (55.03-98.54) 9.57	71.72 ; (54.49-107.21) 11.32
BMI (kg/m ²) - среден ; (интервал); SD	37.15 ; (30.08-52.53) 5.73	37.22 ; (30.7-54.14) 5.98

След увода в анестезия, за улесняване на ендотрахеалната интубация пациентите са релаксирани с рокурониум в доза 0,6 мг/кг коригирано тегло и след достигане на необходимото ниво на релаксация, определяно чрез релаксометрия са интубирани. При всички 96 пациенти не е регистрирана трудна интубация. Анестезията е поддържана с фентанил и изофлуран в газова смес O₂ /N₂O, FiO₂ 0.5, приток на пресни газове 3 л/мин, релаксацията – с рокурониум според данните на релаксометрията. За осъществяване на общата инхалационна анестезия е използван наркозен апарат Primus, (Dräger, Germany). Дихателният обем е определен според идеалното тегло на пациентите – 7 мл/кг, а дихателната честота е определяна спрямо ETCO₂, която е поддържана в интервала 35 – 45 mm Hg. С болус дози рокурониум е поддържана умерена релаксация (до TOF 1-2 от 4) и в края на анестезията по преценка на анестезиолога е извършвана неутрализация със сугамадекс. Дълбочината на анестезия при групата “С BIS” е контролирана чрез титриране на изофлуран до стойности на индекса в диапазона 40-60, като интермитентно е прилаган фентанил, според клиничните признаци за болка. При групата “Без BIS” са отчитани следните клинични признаци: промени в хемодинамиката (артериално налягане, сърдечната честота и ритъм), размери на зеницата и зенична реакция на светлина, сълзене, изпотяване.

Възстановяването от анестезия е оценено според времето за достигане на BIS 70 или времето до отваряне на очи (за групата без BIS мониторинг), времето до екстубация и времето до възможността пациентите да бъдат изпратени в хирургичното отделение. Времената са отчитани след спиране на инхалационния анестетик и са групирани в три времеви интервала: до 10 минута; от 11 до 20 минута и след 21 минута. Отчетени са хемодинамичните усложнения по време на анестезия при двете групи пациенти а също така - количествата на изразходвания релаксант, опиоиден аналгетик, инхалационен анестетик и употребата на други медикаменти (атропин, хлофазолин, ефедрин, сугамадекс), количеството и вида на употребените водно-

електролитни разтвори и продължителността на анестезия. За тази цел е създадена работна карта, която съдържа демографски данни, данни от анамнезата и анестезията, както и предварително изчислени всички дози и тегла за пациентите. Постоперативно (до 24 час след операцията) е проведена визита, пациентите са анкетирани според преведена и модифицирана скала на Myles и визуално-аналогова скала, които оценяват удовлетвореността от анестезия.

2. Статистически методи, използвани в дисертационния труд

В дисертационния труд е използвана *проверка на хипотези за разлика между средни на две извадки*. Този метод е приложен за фентанил, изофлуран, рокурониум. Проверката е извършена за всяка отделна степен с обезитас – първа, втора и трета и общо за всички пациенти. *Дисперсионен анализ* е използван за изследване на средната продължителност на анестезията. *Регресионен и корелационен анализ* е използван при изследване влияние на теглото (тотално, идеално, коригирано и сухо тегло) върху количеството използван пропофол. Изчислените корелационни коефициенти показват силата на зависимост между видовете тегло и количеството пропофол. Зависимостта е изследвана както за пациентите по отделни степени на обезитас, така и общо за всички пациенти. Регресионните модели на връзката и изчислените на основата на тях теоретични стойности на количеството използван пропофол показват, че получените количества са много по-близки до реално използваните, за разлика от изчислените преди това прогнозни значения за количеството пропофол. Тези модели могат да се използват за прогнозиране на необходимите количества пропофол (вж.Раздел III, т.1).

Изследвана е връзката между използването на BIS и възстановяването от анестезия, измерено чрез продължителността на отваряне на очи. Признакът фактор е използването на BIS и е представен по дихотомната скала (алтернативен признак, представен с „да” и „не”), която е разновидност на номиналната скала. Възстановяването от анестезия, измерено чрез продължителност на отваряне на очи, е представено по интервалната скала и са формирани следните групи „до 5 мин.”, „от 6 до 10 мин.” и над „11 мин.” За изследване на подобен род връзка, при която единият или и двата признака са представени по номиналната скала, се използват корелационните коефициенти на взаимна свързаност на Крамер, Чупров и Пирсън.

III. Собствени резултати и обсъждане

1. Резултати и анализ на изразходваното количество пропофол за увод в обща инхалационна анестезия за лапароскопска холецистектомия при пациенти с обезитас

По време на увода в анестезия не е установена статистически значима разлика между отделните групи по отношение на хемодинамичните показатели – сърдечна честота и артерално налягане, измервано по неинвазивен метод. При пациентите по време на индукция не е регистрирана десатурация.

Пациентите са разпределени според стойностите на ВМІ в три групи, както бе споменато преди.

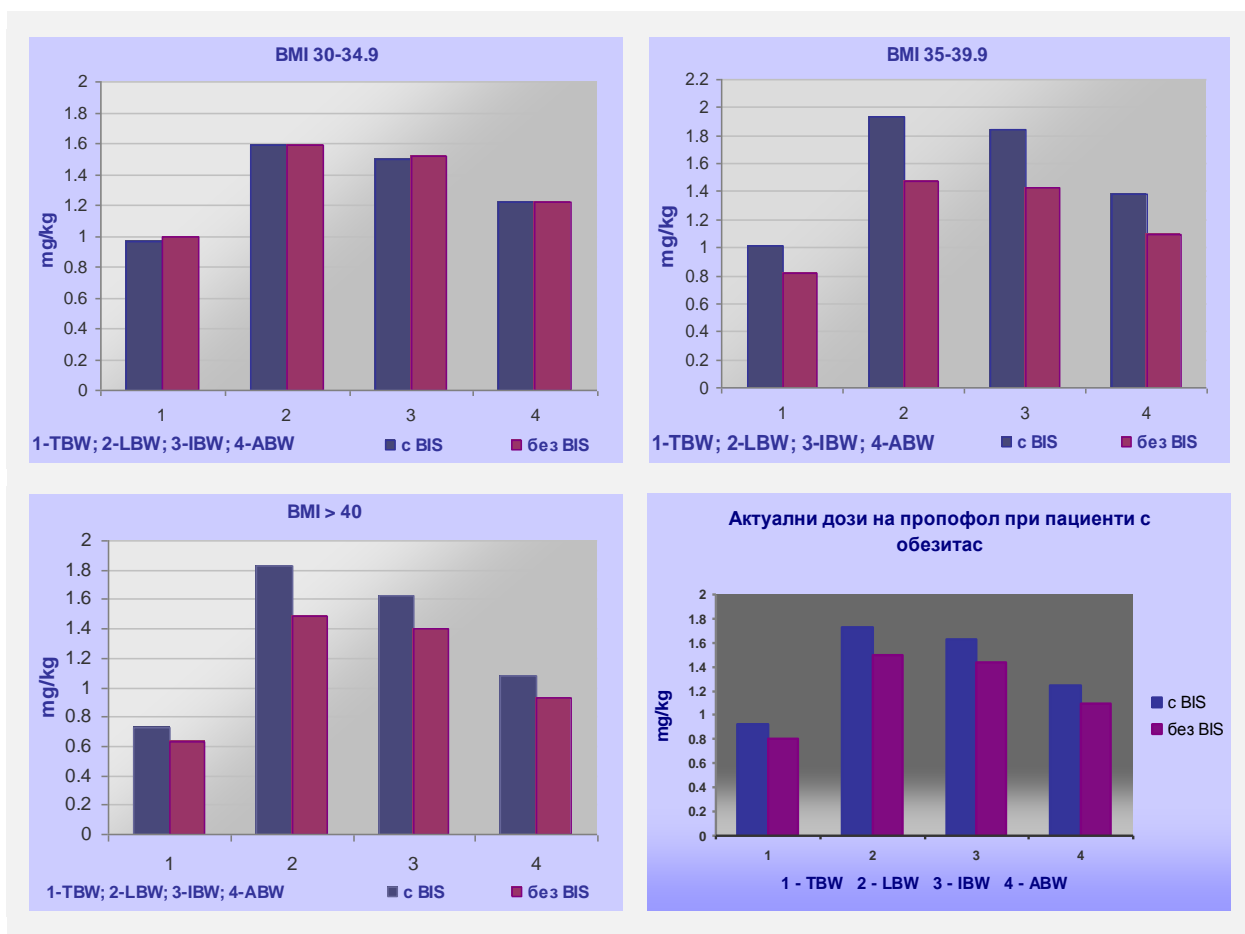
На базата на *реално използваните количества пропофол* за увод чрез BIS титриране или определяне дълбочината на хипнотичния сън чрез загуба на палпебралния рефлекс са изчислени дозите за съответните тегла.

Сравнение между средните дози на пропофол “с BIS” и “без BIS” за актуалното, сухото, идеалното и коригираното тегло при трите степени на обезитас и общо при

всички пациенти е направено на фиг 1. Там се вижда, че средните дози на пропофол за увод в двете групи - “с BIS” и “без BIS” са много близки. Разлика между дозите в двете групи се забелязва при пациентите с втора и трета степен на затлъстяване, като винаги дозите, титрирани чрез BIS мониторинг са по-големи от дозите, получени чрез отчитане на клиничен признак. Този факт би могъл да има следното обяснение: Тъй като обработката на първичния EEG сигнал до превръщането му в стойност на BIS-индекса отнема около 15 сек, и в същото време постъпването на анестетика продължава, е вероятно да има лека разлика между двете групи.

Липсата на разлика между хемодинамичните показатели непосредствено след увода при двете групи и най-вече стойностите на BIS-индекса в диапазона 40-60 (веднага след приключване апликирането на пропофол) са доказателство за адекватна дълбочина при групата с BIS (а не – предозиране). Не може да се каже същото за другата група, в която чрез загубата на палпебралния рефлекс се оценява дълбочината на анестезия, т. е. разликата косвено свидетелства за неоптимална дълбочина на анестезията при увод във втората група пациенти.

Защо този факт се наблюдава при пациентите с втора и трета степен на затлъстяване (без първа степен) може да се обясни с патофизиологичните промени при затлъстяване, по-изразени при по-голям BMI. Тази находка се наблюдава и при обобщените данни за дозите при пациентите с obesity.



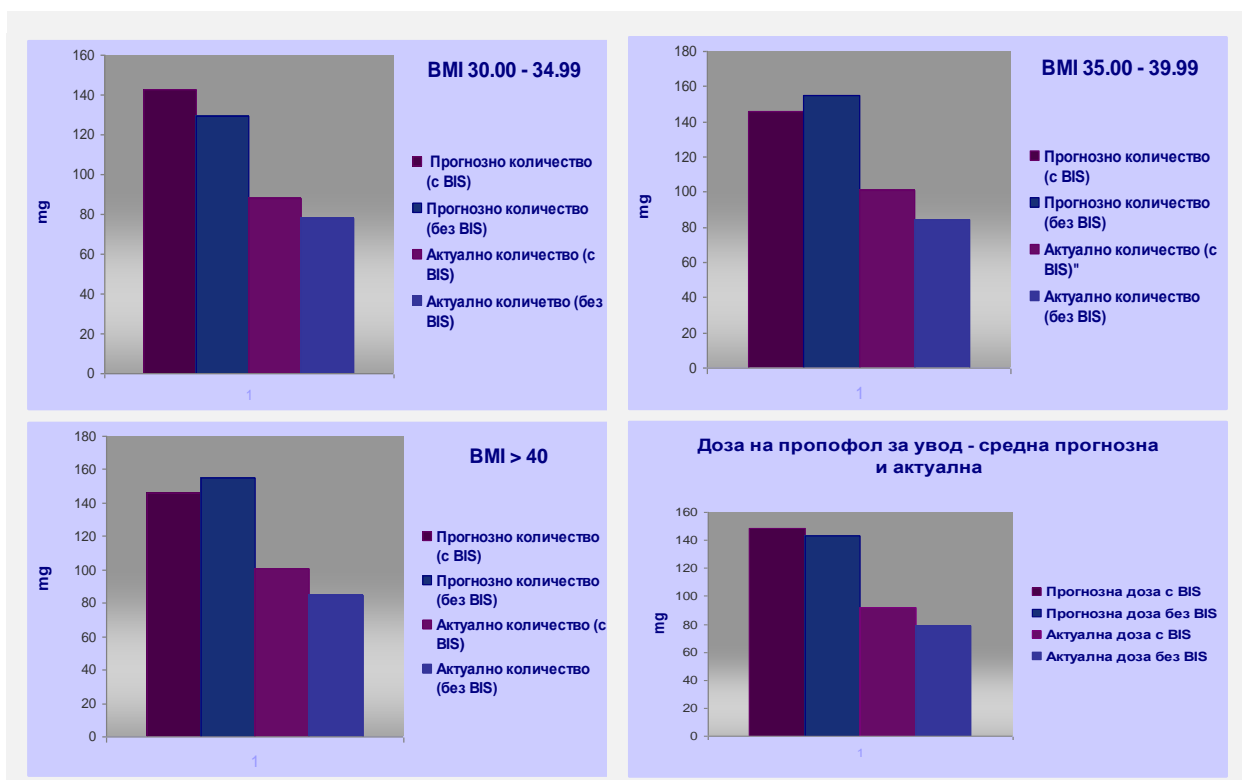
Фигура 1. Сравнение между средните дози на пропофол “с BIS” и “без BIS” за актуалното, сухото, идеалното и коригираното тегло при трите степени на obesity и общо при всички пациенти.

Според резултатите от проучване на Petrun и Kamenik, дозата на пропофол за увод при аналогични обстоятелства (премедикация с мидазолам $0,1 \pm 0,02$ мг/кг р. ос, 1 час преди увода и фентанил 3мкг/кг, 2 минути преди увода), но при 25 пациенти с нормално тегло е: $1,14 \pm 0,33$ мг/кг.

До тази средна доза най-близки са стойностите на средните дози, изчислени според коригираното тегло при двете групи - "с BIS" и "без BIS" (общо за всички степени на обезитас), съответно 1,2445; SD 0.326 и 1,1128; SD 0.275. Същите автори са установили време до постигане на BIS 60 и загуба на мигателния рефлекс съответно: 133 и 103 секунди, при скорост на инфузията на пропофол 0,5 мг/кг/мин, което е еквивалентно на 35 мг/мин за пациент с тегло 70 кг. За сравнение скоростта на приложението на повтарящите се през 15 секунди болуси от 30 мг (приложени за 3 сек) е около 100 мг/мин. Независимо от различните скорости на приложение на пропофол за увод в двете проучвания впечатление прави по-дългият период, необходим за постигане на BIS 60, отколкото периода за загубата на палпебралния рефлекс. Тези факти са в подкрепа на обяснението, направено по-горе за разликата в дозите между групите "с BIS" и "без BIS".

Друг факт, който се наблюдава при всички групи без изключение и заслужава специално внимание е несъответствието на прогнозната доза, изчислена на базата на различните тегла и действително приложената доза и в двете групи - "с BIS" и "без BIS", което се демонстрира на фигура 2. Това би означавало, че прогнозната доза ще доведе до предозиране на пропофол, придружено от неизменните хемодинамични ефекти.

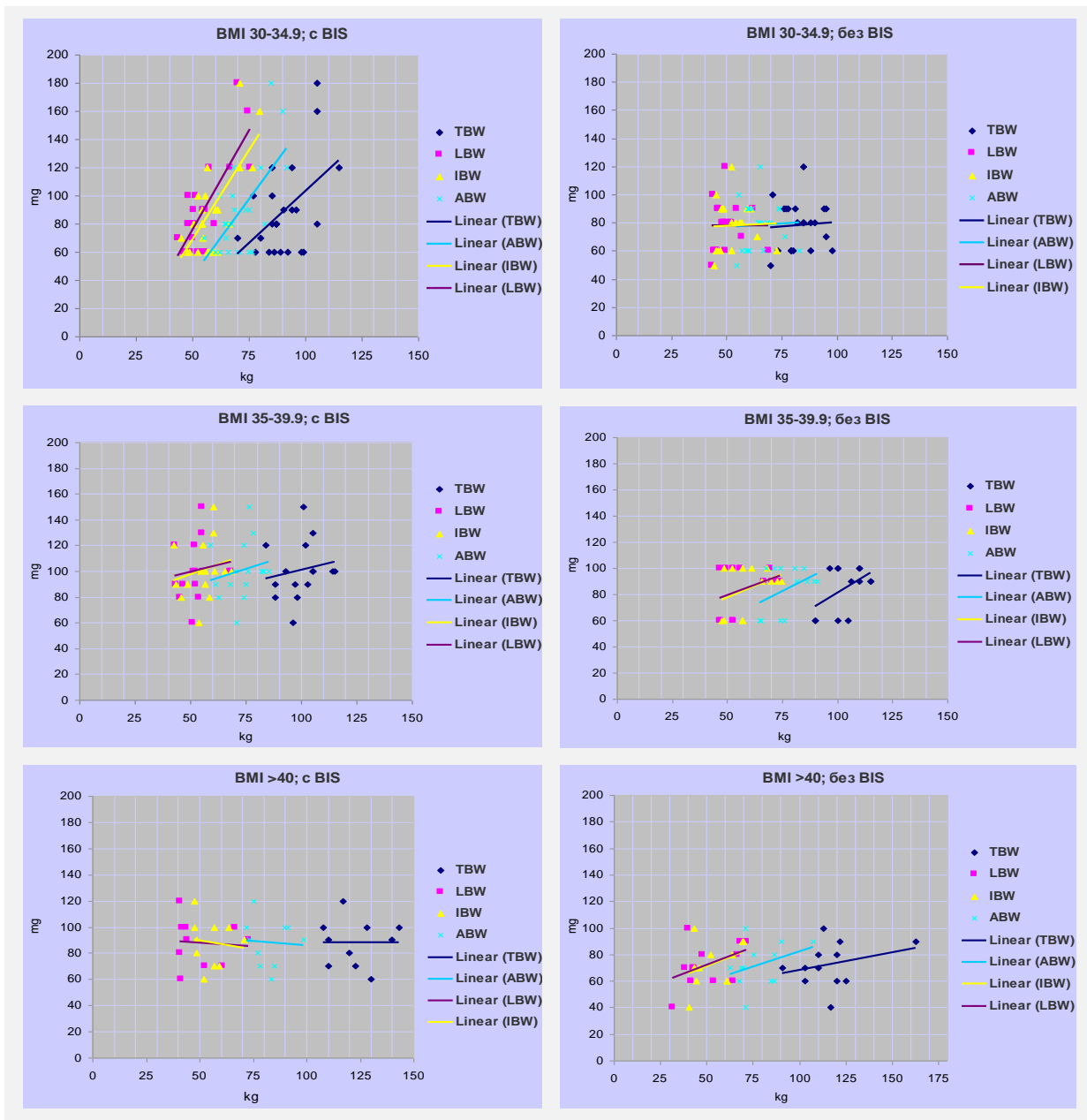
При изследване на зависимостите между актуалните (действително приложените) дози и теглата на пациентите според степента на затлъстяване, изразена чрез BMI могат да се направят изводи, систематизирани по групи както следва:



Фигура 2. Сравнение между прогнозна и актуална доза, титрирана или не с BIS мониторинг.

1.1. Пациенти с първа степен obesity

➤ Адекватни модели за изследване на връзката между теглото (тотално, сухо, идеално и коригирано) и използвания пропофол са получени за групата пациенти с BIS мониторинг за титриране на дозата. Графично зависимостите са представени на фигура 3.



Фигура 3. Дозиране на пропофол за увод спрямо тоталното, сухото, идеалното и коригираното тегла при пациенти с obesity – първа, втора и трета степен.

➤ Коефициентите на корелация показват наличие на връзка между теглото на пациентите и използвания пропофол само за групата с BIS контрол. За групата “без BIS”, при които количеството на пропофол е титрирано с отчитане на палпебралния

рефлекс не е установена зависимост между теглото (тотално, сухо, идеално и коригирано) и използвания анестетик за увод.

➤ За групата пациенти с BIS е установена **най-висока степен на зависимост** между **сухото тегло** и използвания пропофол – коефициентът на корелация е $r = 0,7757$ и показва **силна корелационна зависимост**, като следваща по сила зависимост е установена между **идеалното тегло** и използвания пропофол - коефициентът на корелация е $r = 0,7085$ и показва също **силна корелационна зависимост** както и между **коригираното тегло** и използвания пропофол ($r = 0,6285$).

➤ Зависимостта навсякъде е положителна, т.е. има еднопосочно изменение на фактора и резултата. С нарастването на теглото (тотално, сухо, идеално и коригирано) нараства и количеството на пропофол за увод.

➤ Въз основа на направения анализ на данните за пациентите от тази група може да се препоръча определянето на количеството пропофол да става според **сухото тегло** (като първо твърдение), но също така може и според **идеалното тегло** и според **коригираното тегло**. Получените корелационни коефициенти са високи, особено за сухото и идеалното тегло и използвания пропофол. Моделите на тези връзки са представени в таблица 3. Изчислените количества според предложените модели са много близки до реално получените (актуалните) количества на пропофол. Посочените връзки и модели могат да послужат за изчисляване прогнозната доза на пропофол.

1.2. Пациенти с втора степен обезитас

➤ Адекватни модели за изследване на връзката между теглото (идеално и коригирано) и използвания пропофол са получени и за двете групи пациенти (с BIS и без BIS). Всички посочени зависимости се визуализират графично на фигура 3.

➤ За групата пациенти с BIS е установена най-висока степен на зависимост между идеалното тегло и използвания пропофол, където Коефициентът на корелация е $r = 0,208$ и показва **слаба корелационна зависимост**. Въз основа на направения анализ на данните за пациентите от тази група може да се препоръча определянето на количеството пропофол да става според идеалното тегло (като първо твърдение), но също така може и според коригираното тегло.

➤ За групата пациенти без BIS също е установена зависимост между теглото и използвания пропофол. Най-високата степен на зависимост е между тоталното тегло и използвания пропофол - коефициентът на корелация е $r = 0,4896$ и показва **умерена корелационна зависимост**. Най-голям е коефициентът на корелация между тоталното тегло и използвания пропофол, след това - между коригираното тегло и използвания пропофол $r = 0,4314$, между идеалното тегло и използвания пропофол $r = 0,3869$ и между сухото тегло и използвания пропофол. Въз основа на направения анализ на данните за пациентите от тази група може да се препоръча определянето на количеството пропофол да става според тоталното тегло (като първо твърдение), но също така е и според коригираното тегло.

➤ Зависимостта навсякъде е положителна, т.е. има еднопосочно изменение на фактора и резултата. С нарастването на теглото нараства и количеството на пропофол.

1.3. Пациенти с трета степен обезитас

➤ Адекватни модели за изследване на връзката между теглото (тотално, идеално, коригирано и сухо) и използвания пропофол са получени за групата пациенти без BIS. Зависимостите са представени графично на фигура 3.

Таблица 3. Модели за изчисляване количеството на пропофол за увод в анестезия при пациенти с първа степен на обезитас.

Модели за изчисляване количеството пропофол за увод при пациенти с обезитас, BMI 30,00-34,99 съставен според:	
Сухото тегло LBW (kg); Y_{LBW}	$y = -66,0789 + 2,831513x$ <i>Pr opofol</i> = $-66,0789 + 2,831513LBW$
Идеалното тегло IBW (kg); Y_{IBW}	$y = -57,9286 + 2,522679x$ <i>Pr opofol</i> = $-57,9286 + 2,522679IBW$
Коригираното тегло ABW (kg); Y_{ABW}	$y = -65,6142 + 2,170819x$ <i>Pr opofol</i> = $-65,6142 + 2,170819ABW$
Изчислено количество пропофол за пациенти с обезитас, BMI 35,00-39,99 на основата на съставен модел според:	
Идеалното тегло IBW (kg); Y_{IBW}	$y = 67,08729 + 0,605754x$ <i>Pr opofol</i> = $67,08729 + 0,605754IBW$
Коригираното тегло ABW (kg); Y_{ABW}	$y = 59,65781 + 0,560997x$ <i>Pr opofol</i> = $59,65781 + 0,560997ABW$
Изчислено количество пропофол за пациенти с обезитас BMI $\geq 30,00$ на основата на съставен модел според:	
Сухото тегло LBW (kg); Y_{LBW}	$y = 23,374443 + 1,2929302x$ <i>Pr opofol</i> = $23,374443 + 1,2929302LBW$
Идеалното тегло IBW (kg); Y_{IBW}	$y = 10,15286 + 1,447363x$ <i>Pr opofol</i> = $10,15826 + 1,447363IBW$
Коригираното тегло ABW (kg); Y_{ABW}	$y = 18,08006 + 1,002134x$ <i>Pr opofol</i> = $18,08006 + 1,002134ABW$

➤ Коефициентите на корелация показват наличие на връзка между теглото (тотално, идеално, коригирано и сухо) на пациентите и използвания пропофол само за групата пациенти без BIS.

➤ За групата пациенти с BIS е установена най-висока степен на зависимост между идеалното тегло и използвания пропофол, където Коефициентът на корелация е $r=0,1202$ и показва **слаба корелационна зависимост**. Въз основа на направения анализ на данните за пациентите от тази група може да се препоръча определянето на количеството пропофол да става според идеалното тегло.

➤ За групата пациенти без BIS е налице най-висока степен на зависимост между сухото тегло и използвания пропофол, където Коефициентът на корелация е $r=0,432$ и показва **умерена корелационна зависимост**. При изследване зависимостта между идеалното, коригираното и тоталното тегла и количеството на анестетика са получени съответно Коефициент на корелация $r=0,3765$, $r=0,3531$ и $r=0,2829$. Въз основа на направения анализ на данните за пациентите от тази група може да се препоръча определянето на количеството пропофол да става според сухото, идеалното или коригираното тегло на пациентите.

➤ Зависимостта навсякъде е положителна, т.е. има еднопосочно изменение на фактора и резултата. С нарастването на теглото нараства и количеството на пропофол.

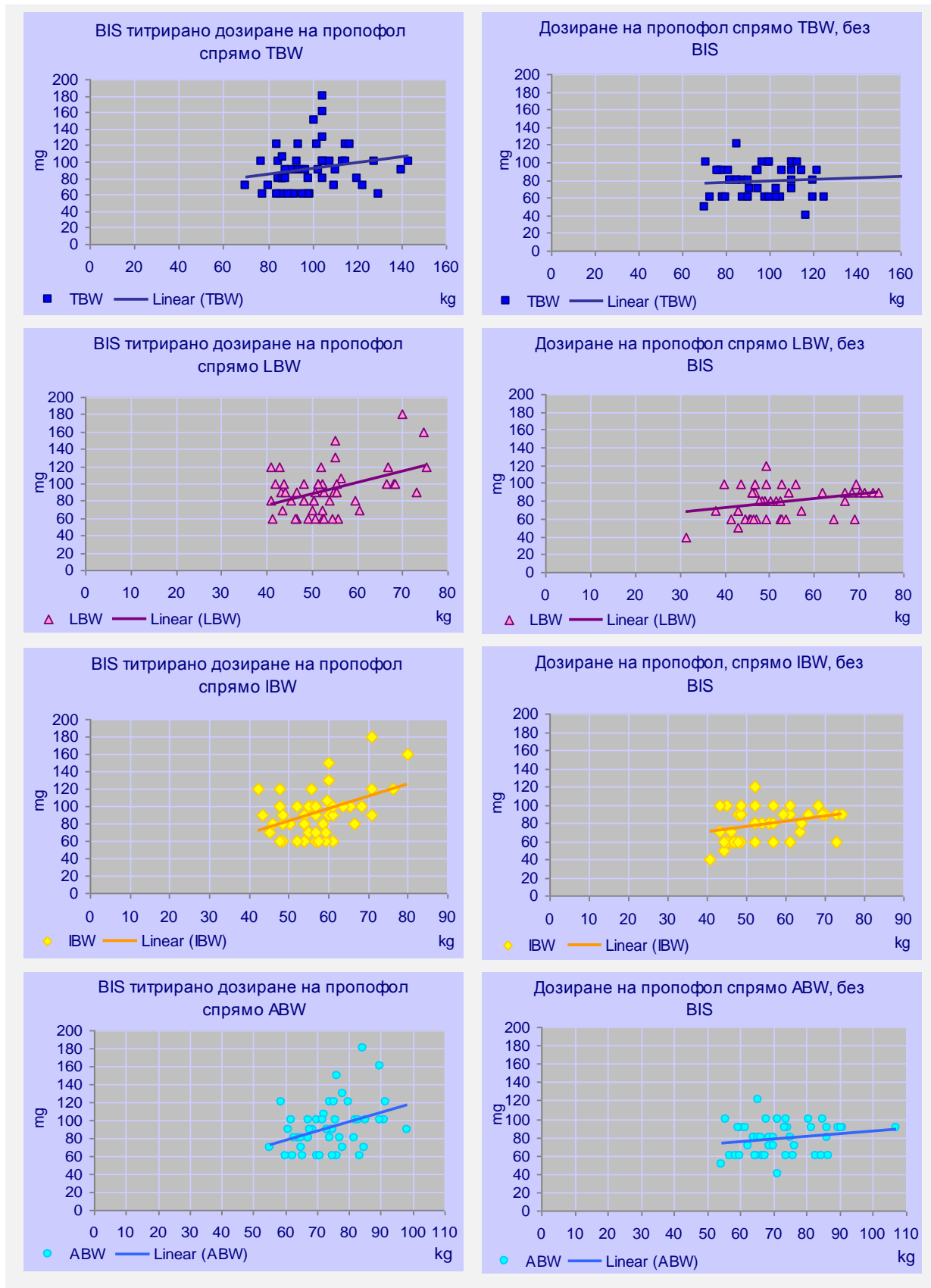
1.4. Пациенти с обезитас общо

➤ Коефициентите на корелация показват наличие на връзка между теглото (тотално, идеално, коригирано и сухо) на пациентите и използвания пропофол за групата пациенти с BIS. За пациентите без BIS е установена зависимост между идеалното и коригираното тегло и използвания пропофол. Зависимостите са представени на фигура 4.

➤ За групата пациенти с BIS се установява най-висока степен на зависимост между идеалното тегло и използвания пропофол. - коефициентът на корелация е $r=0,446$ и показва **умерена корелационна зависимост за всички** пациенти с обезитас, след това между сухото тегло и използвания пропофол $r=0,4363$ и между коригираното тегло и използвания пропофол $r=0,357$. Въз основа на направения анализ на данните за всички пациентите с обезитас с използван BIS може да се препоръча определянето на количеството пропофол да става според идеалното тегло (като първо твърдение), но също така и според сухото и коригираното тегло.

➤ За групата пациенти без BIS е установена най-висока степен на корелация между сухото тегло и използвания пропофол - $r=0,3103$ - демонстриращо **умерена зависимост**, следвано от зависимостта между идеалното тегло и използвания пропофол - $r=0,2922$ и между коригираното тегло и използвания пропофол - $r=0,1966$. Въз основа на направения анализ на данните за всички пациентите с обезитас без BIS може да се препоръча определянето на количеството пропофол да става според сухото или идеалното тегло.

➤ Адекватни модели за изследване на връзката между теглото (тотално, идеално, коригирано и сухо) и използвания пропофол са получени за групата пациенти с BIS (таблица 3). За пациентите без BIS адекватни модели са получени за зависимостта между идеалното и коригираното тегло и използвания пропофол.



Фигура 4. Дозирање на пропофол спрямо разл. тегла чрез BIS или отчитане на палпебралниот рефлекс при всички пациенти обезитас.

Изчислените количества пропофол на основата на посочените модели според идеалното, сухото, и коригираното тегло с висока степен на точност възпроизвеждат реално използваните количества пропофол. Посочените връзки и модели могат да послужат при изчисляване на прогнозната доза пропофол.

➤ Зависимостта навсякъде е положителна, т.е. има еднопосочно изменение на фактора и резултата. С нарастването на теглото (тотално, идеално и коригирано) нараства и количеството на пропофол.

2. Резултати и анализ на изразходваното количество изофлуран по време на лапароскопска холецистектомия при пациенти с обездитас

В края на всяка анестезия са отчетени времето на анестезия и количеството изразходван изофлуран в милилитри (Primus, Dräger, притежава съответния софтуер за изчисляването му).

Средната продължителност на анестезия в групата “С BIS” е 117 минути, съответно 116,45 минути при пациентите от група “Без BIS”. Статистически няма разлика между двете групи по отношение продължителността на анестезия.

За изследване зависимостта на изразходваното количество изофлуран от използването на BIS мониторинг за контрол дълбочината на анестезия е приложен статистически анализ, като пациентите са групирани в зависимост от стойностите на ВМІ (степената на затлъстяване).

При анализа на получените данни за разход на изофлуран в двете групи “с BIS” и “без BIS” се налага изводът, че няма статистически значима разлика между групите, съответно за първа, втора, трета степен и за всички пациенти с обездитас. Този факт би могъл да бъде резултат на твърде кратката продължителност на анестезията за лапароскопска холецистектомия, което не предоставя възможност да се изяви “спестяващият анестетици ефект” на BIS технологията.

3. Анализ на изразходваното количество фентанил по време на лапароскопска холецистектомия при пациенти с обездитас

Приложен е статистически анализ - проверка на хипотеза за наличие на връзка между изразходваното количество фентанил (по групи - според ВМІ и за всички пациенти) и използването на BIS. Използваното количество фентанил е по-голямо в групите с BIS титриране на анестетиците, което дава основание да се предположи, че BIS косвено има отношение към аналгезията и използването на метода предполага оптимално обезболяване. Проверката на хипотеза относно разлика в средните количества фентанил, използван при пациентите от първа степен на обездитас и общо при всички пациенти, с използван BIS и без BIS. доказва, че има разлика и тя не е случайна, т.е може да се твърди, че разликата се дължи на използването на BIS.

4. Резултати и анализ на профила на възстановяване от анестезия

В това проучване на оценка и анализ са подложени три показателя за ранното възстановяване от анестезия:

- времето от спиране на изофлуран до постигане на BIS 70 или отваряне на очи;
- времето от спиране на изофлуран до екстубация;

- времето до настъпване на готовност за предаване в оперативното отделение.

За всеки пациент са отчетени трите времена, като по групи (в зависимост от степента на затлъстяване) са анализирани зависимостите между използването на BIS контрол и възстановяването от анестезия. За улеснение времената са разпределени в три интервала.

Установена е слаба до умерена зависимост между използването на BIS и посочения показател, като най-силна е зависимостта при трета степен затлъстяване.

Статистическият анализ на данните за времето до екстубация показва слаба до умерена корелационна зависимост между BIS мониторинг контролираната анестезия и съответния показател. Най-силно тази зависимост демонстрира, когато се анализира времето до екстубация на пациентите със затлъстяване общо. Много слаба зависимост е установена след анализа на отчетеното време до постигане на готовност за предаване в оперативното отделение (пациентите са контактни, адекватни, изпълняват команди и са със стабилна хемодинамика) в трите групи поотделно и за всички пациенти заедно.

Получените резултати са сходни с резултатите, които съобщават автори на обзор на проучвания, проведени между 01 Януари 2000 год. до 05 Април 2005 година, засягащи ефективността на BIS. Чрез MEDLINE и EMBASE са селектирани проспективни рандомизирани проучвания, които са класифицирани в две групи: проучвания, чиито резултати посочват скъсен профил на възстановяване и такива, които не установяват сигнификантна разлика между времената на възстановяване. Така от общо 10 проучвания 5 докладват за липсата на сигнификантни различия между първата и втората група.

5. Резултати и анализ на хемодинамичните усложнения по време на анестезия

Анализът на връзката между честотата на хемодинамичните усложнения показва *умерена отрицателна корелационна връзка между използването на BIS и честотата им*. При 29,16% от пациентите с първа степен обезитас настъпват хемодинамични усложнения, когато дълбочината на анестезия се контролира с BIS, срещу 45,45% от пациентите, при които не е използван BIS. Тази тенденция се запазва при пациентите с обезитас – втора степен, при които развитието на усложнения се аблюдава при 40% в групата “с BIS” и при 61,53% в групата “без BIS”. Усложненията в трета група са съответно 40% и 50%, а за всички пациенти със затлъстяване – 40,81% и 51,06% съответно за групата “с BIS” и групата “без BIS”.

6. Резултати и анализ на удовлетвореността от анестезия

До 24 часа след края на анестезията е проведена визита при пациентите. С помощта на модифицирана скала на Myles (съдържаща 9 въпроса) за оценка удовлетвореността от анестезия (приложение 3 и 4) са анкетирани 20 пациенти, разпределени в две групи “с BIS” и “без BIS”. Пациентите от първа група оценяват възстановяването си от анестезия на 11,6 точки (интервал 6-16), а пациентите от втората група – 12,6 точки (интервал 9-16). Оценката по 100 мм ВАС (визуално-аналогова скала) на групата “с BIS” е средно 51,6 мм (13-82), а групата “без BIS” – 59,6мм (37-82). Резултатите от това проучване за удовлетвореността от анестезия са сходни с резултатите, докладвани от Myles при проучване при 2463 пациенти (1225 пациенти с BIS контрол) за будност по време на анестезия .

Получените резултати дават основание да се счита, че към момента липсва скала, която може да оцени удовлетвореността от анестезия в контекста на BIS мониторинг

контрол. Необходими са допълнителни проучвания и изработване на алтернативни скали за оценка на удовлетвореността от анестезия, отчитайки ефекта на BIS.

IV. Заключение

Конвенционалните методи за оценка дълбочината на анестезия не са надеждни за постигане на адекватна и безопасна анестезия при някои специфични групи пациенти, каквато е популацията на хората с обезитас. Научните постижения в областта на електрофизиологията на мозъка поставят начало на разработване на нов тип мониторинг, идентифициращ активността на мозъка по време на будност и сън, респ. по време на обща анестезия.

BIS мониторинг е технология, разработена в края на миналия век и е придобила широка популярност в началото на този век. Създадена е след анализиране на EEG данни на здрави доброволци по време на обща анестезия. Валидиран е BIS™ алгоритъм, обединяващ данни, натрупани при проучвания върху пациенти, поставени в различни условия – различни анестетици и техники на анестезия, както и комбинацията им. В тази връзка е необходимо да се отбележи съществуването на няколко версии на алгоритъма, като всяка следваща е усъвършенстван модел на предходната, отчитаща влиянието на факторите на околната среда или пациента, оказващи ефект върху стойностите на BIS индекса.

BIS мониторинг е утвърден като надежден инструмент за превенция на интраоперативната будност с последващ спомен, често свързани с повърхностна анестезия при рискови групи пациенти (травматични пациенти, пациенти, подложени на кардиохирургични интервенции, при секцио цезареа и др.). С повишена честота на интраоперативна будност се свързва употребата на опиоиди, бензодиазепини, двуазотен окис за разлика от халотан, десфлуран, изофлуран, тиопентал, етоomidат, прпофол, които в подходящи концентрации блокират перцепцията.

BIS технологията е един от най-валидираните съвременни методи за оценка дълбочината на анестезия, който позволява титриране на анестетиците и намаляване на неблагоприятните кардиоваскуларни ефекти, свързани с предозирането им. Поради многобройните комбинации на анестетици и техники на анестезия възниква необходимостта от нови проучвания за оценка на влиянието им върху BIS и усъвършенстване на алгоритъма. Едновременно с това е добре известно, че BIS алгоритъмът е създаден при анализ на данни от здрави хора, което поставя въпроса за изследване на ефекта на BIS при хора с абнормно EEG, хора със зависимости, деца и др. В този аспект популацията на хората с обезитас заслужава специално внимание поради социоекономическите измерения на затлъстяването. Съществуват малко проучвания, във фокуса на които попада едновременно BIS и обезитас. Поради редица причини – антропометрични изменения, патофизиологични особености и специфичен коморбидитет затлъстяването поставя множество проблеми, за чието решение няма консенсус към настоящия момент. В този смисъл анестезията при хората със затлъстяване изправя анестезиолозите пред трудности, свързани с дозирането на медикаменти и анестетици, с оценката и контрола дълбочината на анестезия, което оказва влияние върху интраоперативните хемодинамични усложнения и безопасността по време на анестезия. Не по-малко значение в съвременната анестезиологична практика се отдава на превенция на интраоперативната будност и последващ спомен, както и на удовлетвореността на пациентите от анестезия.

Съществуват малко проучвания за ефекта на BIS за контрол дълбочината на анестезия при затлъстели пациенти, понякога - с противоречиви резултати. Ето защо *целта на този дисертационен труд е да се изследва приложимостта на BIS*

технологията при възрастни хирургични пациенти с обезитас. За избора на конкретна оперативна интервенция и техника лапароскопска холецистектомия, влияние оказва профила на коморбидитета (холелитиазата е посочена от експертите на СЗО като заболяване с повишена честота при хората с обезитас) и диапазона на оперативната дейност в МБАЛ Русе. Мотивацията за избор на анестетична техника до голяма степен следва стратегията на анестезиологичния екип за постигане на максимален ефект на възможно най-ниска цена при стриктно спазване на всички правила за безопасност на пациента.

Въпреки че, BIS мониторинг е свързан с употребата на (все още) скъп консуматив - BIS-електрода, ползите, които произтичат от редуциране на неблагоприятните ефекти на прекомерно дълбоката анестезия или постоперативните усложнения – хипопнея, гадене и повръщане и др. го утвърждават като алтернатива на сложните и неточни схеми на дозиране на анестетиците при затлъстяване и на субективните методи за оценка дълбочината на анестезия.

V. Изводи

Целта на този труд е да се изясни приложимостта на BIS мониторинг за контрол дълбочината на анестезия при възрастни хирургични пациенти с обезитас.

Поставени са няколко въпроса, чиито отговори произтичат от получените резултати и анализирането им.

1.Позволява ли BIS мониторинг да се подобри интраоперативната хемодинамична стабилност при пациенти със затлъстяване?

Анализирайки честотата на интраоперативните хемодинамични усложнения, които са в отрицателна слаба до умерена корелационна зависимост с използването на BIS мониторинг, може да се направи следният извод:

BIS контролът върху дълбочината на анестезия допринася за по-добра хемодинамична стабилност при пациентите с обезитас чрез оптимално дозиране на анестетици и аналгетици (вж. по-долу).

2.Може ли чрез използване на биспектрален индекс да се намали разходът на медикаменти (или да се оптимизира дозировката) на венозни анестетици за увод, инхалационни анестетици, опиати при пациенти с обезитас?

За да се отговори на този въпрос е анализирано изразходваното количество пропофол в групите “с BIS” и “без BIS” мониторинг (според трите степени на затлъстяване и общо за всички пациенти).

Констатирани са различия между прогнозното количество пропофол и реалното количество на анестетика, постигнато чрез BIS титриране. Постигнатите по-малки дози в (мг/кг) спрямо различните тегла (тотално, сухо, идеално и коригирано) са основание да се направи извода, че дозирането на пропофол при обезитас не се подчинява изцяло на съществуващите правила за дозиране на медикамента при хора с нормално тегло.

Изследвайки зависимостите на постигнатата доза чрез BIS и споменатите тегла **е извлечен модел за дозиране на пропофол за увод за трите степени на обезитас и за всички пациенти заедно:**

➤ При пациентите с първа степен на затлъстяване оптимален модел е създаден на базата на идеалното, сухото и коригираното тегло;

- При пациенти с втора степен на затлъстяване адекватен модел за дозиране на пропофол е получен на базата на тоталното и коригираното тегло.
- При пациентите с трета степен обезитас адекватен модел за дозиране е извлечен спрямо сухото, идеалното или коригираното тегло.
- За пациентите с обезитас (от трите степени на затлъстяване заедно) са получени адекватни модели за дозиране на пропофол спрямо сухото или идеалното тегло.

Извод:

Изчислените количества пропофол на основата на посочените модели според идеалното, сухото, и коригираното тегло с висока степен на точност възпроизвеждат реално използваните количества пропофол. Посочените връзки и модели могат да послужат при изчисляване на прогнозната доза пропофол.

При анализ на изразходваното количество изофлуран при трите степени на обезитас и при всички пациенти заедно *не е установена разлика (намален разход)* между групите “с BIS” и “без BIS”, което може да се дължи на кратката продължителност на анестезията.

Статистическият анализ на изразходваното количество фентанил по групи (според BMI) и за всички пациенти, “с BIS” и “без BIS” показва *наличие на корелация между използването на BIS и количеството на опиоидния аналгетик* (за първа степен на обезитас и за всички пациенти от трите групи). При BIS мониторинг контролираната дълбочина на анестезия количеството на използвания фентанил е по-голямо, което подкрепя хипотезата за връзка на BIS и нивото на аналгезията. Извод:

Използването на BIS не води до клинично значимо намаляване на разхода на изофлуран, но предоставя възможност за по-добра интраоперативна аналгезия и дозиране на пропофол според създадени модели, които могат да послужат за определяне индукционната доза на пропофол в отсъствието на BIS при пациенти с обезитас.

3.Подобрява ли се възстановяването от анестезия при използването BIS-мониторинг при пациенти с обезитас?

В това проучване на оценка и анализ са подложени три показателя за ранното възстановяване от анестезия:

- времето от спиране на изофлуран до постигане на BIS 70 или отваряне на очи-установена е слаба до умерена корелационна зависимост между използването на BIS и посочения показател (най-силна зависимост е установена при пациенти с трета степен обезитас);
- времето от спиране на изофлуран до екстубация; времето до настъпване на готовност за предаване в оперативното отделение – слаба до умерена корелационна зависимост между BIS и посочения показател (най-силна зависимост е установена при всички пациенти заедно);
- отчитайки показателя “готовност за предаване в оперативното отделение” е
- установена много слаба корелационна зависимост между използването на BIS и показателя както във всички групи поотделно, така и за всички пациенти – заедно.

Извод:

Профилът на възстановване на пациентите с обезитас демонстрира слаба до умерена корелационна зависимост от използването на BIS мониторинг за контрол дълбочината на анестезия.

4.Влияе ли BIS титрирането на анестетиците върху честотата на интраоперативните усложнения?

Анализът на връзката между честотата на усложненията (хемодинамични) показва умерена отрицателна корелационна връзка между използването на BIS и честотата им. Извод:

BIS мониторинг е свързан с намалена честота на интраоперативните хемодинамични усложнения.

5.Променя ли включването на BIS-мониторинг поведението на анестезиолога при възникването на хемодинамични промени в хода на анестезията при затлъстели пациенти?

Анализът на промените в хемодинамиката в съчетание с промените в стойностите на BIS индекса, основавайки се на собствен клиничен опит позволява *изработването на оптимален подход чрез BIS-базиран алгоритъм*, представен в Раздел Приноси.

6.Как BIS мониторинг повлиява удовлетвореността от анестезия?

Получените резултати след проведената анкета (модифицирана анкета по въпросника на Myles за удовлетвореността от анестезия) дават основание да се счита, че към момента няма специфична скала, *отчитаща ефекта на BIS върху удовлетвореността на пациентите от анестезия.*

От изложеното дотук категорично се налага изводът, че:

BIS мониторинг е приложим при пациенти със затлъстяване, като в съчетание с отчитане на останалите клинични параметри допринася за подобряване контрола върху дълбочината на анестезия. Подобреният контрол на дълбочината на анестезия позволява да се реализират принципите за безопасност и адекватност, изисквани от Националния медицински стандарт “Анестезиология и интензивно лечение”.

Безспорно, научното търсене в посока създаване на надеждни и обективни индикатори за оценка хипнотичната компонента на анестезията няма да спре дотук. В този смисъл съчетаването на повече показатели (от субективната оценка до стандартния мониторинг) и ЕЕГ базирания BIS алгоритъм би могло да бъде основа за мултимодален подход в оценка на мозъчната функция.

VI. Научни приноси

1. Модели за дозиране на пропофол за увод в обща инхалационна анестезия при пациенти с обезитас, получен чрез BIS титриране на анестетика. (*подробно описани в Раздел III, т. 1).*

2. BIS базиран алгоритъм за оценка адекватността на анестезия при възрастни пациенти с обезитас

Контролът върху дълбочината на анестезия е неоспоримо важен елемент в съвременната анестезия за всички групи пациенти, но е от особено значение за тези с висок анестезиологичен риск, към които принадлежат и пациентите с обезитас.

Хемодинамичните показатели са важен критерий за дълбочината на анестезия, но при интерпретацията им трябва да се съобразят поне два факта. Първо: стойностите на артериалното налягане се измерват периодично и измерването може да не съвпада с епизода на неадекватна анестезия. Второ: по време на лапароскопия има фактори, различни от болка, които може да са отговорни за хипертония, хипотония и ритъмни нарушения. Доброто познаване на факторите, причиняващи физиологичните промени позволява да бъдат предприети мерки, предотвратяващи фатални усложнения.

Налични са различни монитори за оценка дълбочината на общата анестезия, използващи ЕЕГ данни. Те могат да покажат връзката концентрация-ефект върху мозъка на ограничен брой общи анестетици и не измерват ноцицептивния компонент на общата анестезия. Няма пълна връзка между хемодинамичните промени в отговор на хирургичен стимул и промените в ЕЕГ. В литературата има единични съобщения, че BIS може да разпознае критична хипотония преди автоматичното неинвазивно измерване на артериалното налягане. BIS може да се препоръча при пациенти със затлъстяване за мониторинг на нивото на анестезия при признаци на симпатоадренална стимулация, включително промени в сърдечна честота и артериално налягане (при липса на β -блокада), както и при други признаци на неадекватна анестезия, като сълзене и изпотяване.

През 2014 година са публикувани резултатите от проведено проучване в шест Европейски центъра, обхващащо 263 пациенти, на които по повод хирургични интервенции е приложена обща анестезия в 10 разновидности. Предложен е индекс *AMIC (Anesthesia Multimodal Index of Consciousness)*, който обединява данни от стандартния мониторинг и BIS, и според авторите: “по-прецизно индикира различни нива на съзнателност/безсъзнателност: от будност до ЕЕГ ниво на *burst suppression* отколкото двата метода поотделно”.

На базата на собствен клиничен опит, доказващ хипотезата, че съчетаването на BIS мониторинг със стандартното отчитане на клинични признаци облекчава и подобрява контрола върху дълбочината на анестезия, е предложен *BIS-базиран алгоритъм за оценка адекватността на анестезия* при пациенти със затлъстяване (представен в раздел Приложения: пр. 2). За основа на алгоритъма е използвана матрица, създадена от Gurman след изследване на възможните комбинации от вариациите на два показателя за дълбочина на анестезията: средно артериално налягане (клиничен признак) и SEF (*Spectral Edge Frequency*), като обективен ЕЕГ базиран параметър. Обобщените данни за контрол на анестезията и хемодинамиката при 11 пациенти със затлъстяване, подложени на планова лапароскопска холецистектомия са заложили в първоначалната версия на алгоритъма. След тестовото прилагане на тази версия на алгоритъма върху други 12 пациенти с обезитас са направени корекции. Окончателният вариант на алгоритъма е приложен при 26 пациенти при същите условия, като общият брой на пациентите, послужил за изработването е 49.

Като клинични признаци за дълбочината на анестезия са използвани промени в хемодинамиката, ширина на зениците и зенична реакция на светлина, сълзене и изпотяване. Регистрирани са промените в хемодинамиката с повече от 30% в систолното артериално налягане като хипо-/хипертония, отклоненията в сърдечната честота под 50/мин и над 90/мин като бради-/тахикардия, както и поява на три или повече екстрасистоли на минута. От хемодинамичните промени за основен показател са приети вариациите в артериалното налягане, а промените в пулсовата честота и аритмиите – за допълнителен. Въз основа на клиничните признаци анестезията е преценявана като “повърхностна”, “подходяща” или “дълбока”. В съответствие с литературните данни са формирани три нива на дълбочина на анестезия според BIS. Възстановяването от анестезия е оценено до постигане на BIS над 70 или отваряне на очи (за пациентите от групата “без BIS”), времето до екстубация и времето за настъпване на готовност за предаване в оперативното отделение. Времената са отчетени индивидуално за всеки пациент от момента на спиране на инхалационния анестетик. Получените резултати за хемодинамичните усложнения са сравнени с резултатите от 47 пациенти без BIS мониторинг за контрол дълбочината на анестезия.

Матрицата комбинира трите нива на BIS-стойностите с всяка дълбочина на анестезия, определена по клинични признаци. В допълнение към нея може да се добави следното:

Поле I: при клинични признаци на адекватна анестезия и BIS-стойност в интервала 40-60 пациентът е в „идеално“ състояние. Това е зоната, в която трябва да се стремим да поддържаме нивото на анестезия.

Поле A: най-вероятната причина за това съчетание е повърхностна анестезия. Средство на първи избор е задълбочаване на анестезията чрез опиатен болус или повишаване концентрацията на инхалационния анестетик. При недостатъчен ефект като втори вариант трябва да се обсъди друга възможна причина, например хипертонична реакция, и евентуално използване на антихипертензивен медикамент.

Поле D: с почти еднаква вероятност може да се мисли за болка поради малко по-повърхностна анестезия или за проява на хипертонична дисрегулация на фона на адекватна анестезия. Препоръчва се в началото оценка на интензивността на болката и при наличие дори на дискретни симптоми, например само зенични прояви, да се направи опиатен болус. Малка доза алфа-2 агонист, например хлофазолин, също може да има добър ефект.

Поле F: при това съчетание е трудно да се вземе правилно решение без BIS-мониторинг. При пациентите с обезитас се виждат две възможни причини. Първо – недостатъчна аналгезия на фона на по-дълбок хипнотичен компонент на анестезията. В този случай решението е да се намали концентрацията на инхалационния анестетик и едновременно да се приложи болус опиат. Второ – хипертонична реакция на фона на по-дълбок хипнотичен компонент на анестезията. Решението е да се намали концентрацията на инхалационния анестетик и да се приложи антихипертензивен препарат.

Поле B: при тази комбинация от клинични признаци и BIS-стойност е възможно пациентът да е в състояние на дълбока седация, евентуално с тенденция да се събужда на фона на адекватна аналгезия. Препоръчва се кратък инхалационен болус за да се задълбочи хипнотичния компонент без да се повлияе хемодинамиката или като алтернативна възможност – болус опиат.

Поле G: в тази ситуация анестезията е относително дълбока спрямо болковия стимул, но не е повлияла хемодинамиката. Решението е да се намали концентрацията на инхалационния анестетик.

Поле С: и тук, както в полето F е трудно да се вземе правилно решение без BIS-мониторинг. Пациентите със затлъстяване са с относителна хиповолемия и е много вероятно тя да е причина за хипотензивното състояние. Началната реакция не трябва да е намаляване на концентрацията на инхалационния анестетик, а ускоряване на вливанията и достатъчно обемно заместване, евентуално съчетано с прилагане на вазопресор. Малка доза бензодиазепин или болус опиат може да са полезни за връщане на BIS към по-ниски стойности и задълбочаване на хипнотичния компонент на анестезията. Уместно е да се обмисли и възможността за смяна на инхалационния анестетик с друг, който повлиява по-слабо хемодинамиката (например, от наличните в момента на нашия пазар инхалационни анестетици, смяна на изофлуран със севофлуран).

Поле Е: при това съчетание се счита, че причината за хипотонията е относителната хиповолемия при пациентите с обезитас. Препоръчва се ускоряване на вливанията като начално поведение. При липса на ефект може да се намали концентрацията на инхалационния анестетик и да се приложи малка доза вазопресор.

Поле Н: и при тази комбинация от клинични признаци за дълбока анестезия и ниски стойности на BIS е трудно да се намери правилно решение без BIS-мониторинг. Тук от ключово значение е последователността, в която ситуацията е възникнала. В случай, че стойността на BIS се е понижила преди спадане на кръвното налягане се препоръчва първо да се понижи концентрацията на инхалационния анестетик и едновременно да се ускори скоростта на вливанията. Приема се, че ненужно дълбоката анестезия е предизвикала хипотония. В обратната ситуация, ако първо е възникнала хипотонията и след това е спаднала стойността на BIS се приема, че хипотонията е довела до релативна мозъчна хипоперфузия, а тя от своя страна е причина за ниската BIS-стойност. В този случай правилното поведение е първо да се коригира хипотонията с бързо обемно заместване, вазопресори или комбинация от тях. Съображенията за намаляване на дълбочината на анестезия тук трябва да са на второ място.

В обобщение на изложеното по-горе може да се каже, че *BIS-мониторингът е от изключително значение в ситуации, в които поведението, основано само на клиничните признаци, може да се окаже погрешно*. Това важи най-вече за полетата F, C и H, но не само за тях, защото в хода на обща анестезия е трудно да се оцени еднозначно, дали вегетативните промени са признак на възприемане за болка, т.е. недостатъчна аналгезия, или за повърхностен сън, т.е. недостатъчен хипнотичен компонент.

Според националния медицински стандарт “Анестезия и интензивно лечение” основни приоритети при осъществяване на всяка анестезия са принципите за безопасност и адекватност. В този смисъл се налагат следните изводи:

- Използването на BIS-мониторинг в допълнение към обичайните клинични показатели подобрява и облекчава контрола върху дълбочината на анестезия при пациентите със затлъстяване.

- Употребата на предложения BIS-базиран алгоритъм за контрол на адекватността на анестезията при пациенти с обезитас, сравнен с обичайните клинични показатели, допринася за намаляване на честотата и тежестта на интраоперативните хемодинамични усложнения.

- Подобреният контрол върху дълбочината на анестезия позволява при съпоставими времеви интервали по-ранна екстубация при част от пациентите, получили BIS-мониторинг.

- Предложеният алгоритъм предпазва анестезиолозите от неправилна интерпретация на клиничните признаци за дълбочина на анестезията и погрешни решения с потенциално опасни, а в отделни случаи и фатални за пациентите последици.

VII. Научни трудове, свързани с дисертационния труд

1. МЕТОДИ ЗА ОПРЕДЕЛЯНЕ ДЪЛБОЧИНАТА НА АНЕСТЕЗИЯТА

Д. Арабаджиева*, Вл. Петров*

* Отделение Анестезиология, МБАЛ-Русе АД

Сп. Анестезиология и интензивно лечение, 2012, кн.2, стр. 44-48.

2. КОНТРОЛ НА ДЪЛБОЧИНАТА НА АНЕСТЕЗИЯТА ПРИ ПАЦИЕНТИ С ОБЕЗИТАС ЧРЕЗ BIS-МОНИТОРИНГ

Д. Арабаджиева*, Вл. Петров*

* Отделение Анестезиология, МБАЛ Русе АД

Сп. Анестезиология и интензивно лечение, 2012, кн.2, стр. 49-51.

3. ДОЗИРАНЕ НА МЕДИКАМЕНТИ ПРИ ВЪЗРАСТНИ ПАЦИЕНТИ С ОБЕЗИТАС

Д. Арабаджиева*, Вл. Петров*

* Отделение Анестезиология, МБАЛ Русе АД

Сп. Клинично хранене, 2012, 2, 9-14.

4. BIS-МОНИТОРИНГ ЗА ОЦЕНКА АДЕКВАТНОСТТА НА ПРЕМЕДИКАЦИЯТА ПРИ ВЪЗРАСТНИ ПАЦИЕНТИ С ОБЕЗИТАС

Д. Арабаджиева*, Вл. Петров*

* Отделение Анестезиология, МБАЛ Русе АД

Сп. Клинично хранене, 2012, 2, 4-7.

5. BIS-МОНИТОРИНГ ЗА ОЦЕНКА ДЪЛБОЧИНАТА НА АНЕСТЕЗИЯТА

Д. Арабаджиева*, Р. Радев**, Вл. Петров*

* Отделение Анестезиология, ,

** Катедра по анестезиология и интензивно лечение, Медицински Университет – гр. Плевен

Сп. Анестезиология и интензивно лечение, 2013, кн.2, стр.3-8.

6. BIS-БАЗИРАН АЛГОРИТЪМ ЗА ОЦЕНКА АДЕКВАТНОСТТА НА АНЕСТЕЗИЯТА ПРИ ПАЦИЕНТИ С ОБЕЗИТАС

Д. Арабаджиева*, Вл Радев**, Р. Радев**, Вл. Петров*

*Отделение Анестезиология и интензивно лечение, МБАЛ Русе АД

** КАИЛ при УМБАЛ “Д-р Г.Странски” МУ- Плевен

Сп. Анестезиология и интензивно лечение, кн.5, 2014, стр.3-7.

7. BIS-МОНИТОРИНГ ЗА ТИТРИРАНЕ НА ПРОПОФОЛ ЗА УВОД В ОБЩА ИНХАЛАЦИОННА АНЕСТЕЗИЯ ПРИ ВЪЗРАСТНИ ПАЦИЕНТИ СЪС ЗАТЛЪСТЯВАНЕ

Д. Арабаджиева*, Вл Радев**, Р. Радев**, Вл. Петров*

*Отделение Анестезиология и интензивно лечение, МБАЛ Русе АД

** КАИЛ при УМБАЛ “Д-р Г.Странски” МУ- Плевен

Сп. Анестезиология и интензивно лечение, кн.5, 2014, стр.13-16.

8. BIS – МОНИТОРИНГ И КАЧЕСТВОТО НА ВЪЗСТАНОВЯВАНЕ ОТ ОБЩА АНЕСТЕЗИЯ

Д. Арабаджиева*, Вл. Петров*, Вл. Радев**, Р. Радев**

*Отделение Анестезиология и интензивно лечение, МБАЛ Русе АД

** КАИЛ при УМБАЛ “Д-р Г.Странски” МУ- Плевен

18ти Национален Конгрес по Анестезиология и Интензивно лечение с международно участие, 24-27 октомври 2013 година, гр. Несебър, сборник резюмета, стр.117.

9. ИНТЕРАКТИВНА МУЛТИМЕДИЙНА ПЛАТФОРМА УЛЕСНЯВА ИНФОРМИРАНЕТО НА ПАЦИЕНТИТЕ С ОБЕЗИТАС ЗА РИСКОВЕТЕ ПО ВРЕМЕ НА АНЕСТЕЗИЯ

Д. Арабаджиева*, Вл. Петров*, Вл. Радев**, Р. Радев**

*Отделение Анестезиология и интензивно лечение, МБАЛ Русе АД

** КАИЛ при УМБАЛ “Д-р Г.Странски” МУ- Плевен

18ти Национален Конгрес по Анестезиология и Интензивно лечение с международно участие, 24-27 октомври 2013 година, гр. Несебър, сборник резюмета, стр.130.

10. ЗАТЛЪСТЯВАНЕТО – ПРЕДИЗВИКАТЕЛСТВО ПРИ ЛЕЧЕНИЕТО НА ПОСТОПЕРАТИВНАТА БОЛКА

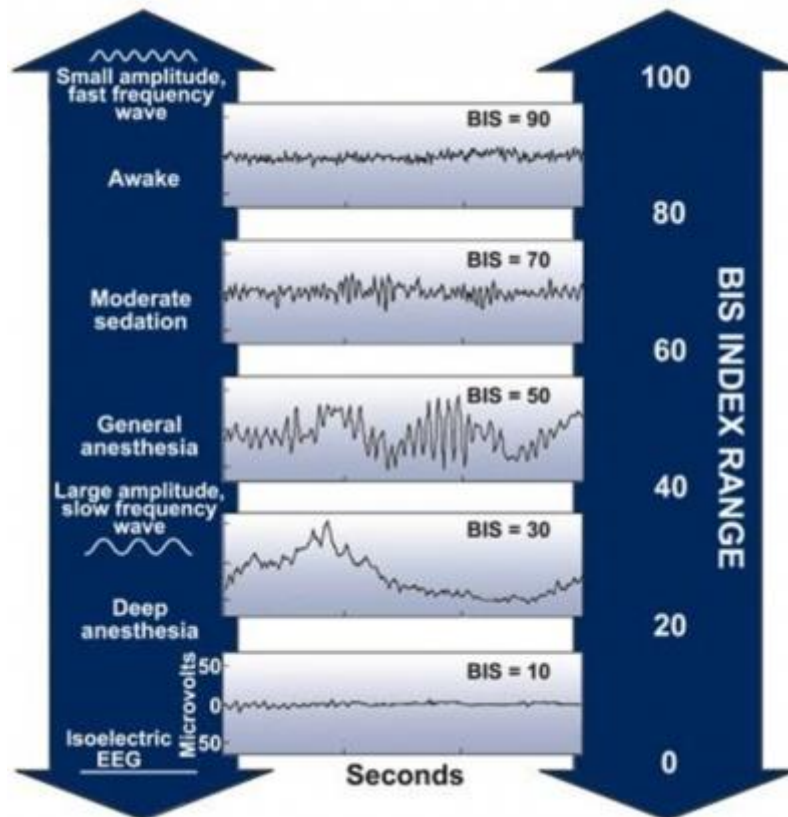
Д. Арабаджиева, Вл. Петров, Т. Недева

Отделение Анестезиология и интензивно лечение, МБАЛ Русе АД

Шеста Национална конференция за изследване и лечение на болката с международно участие, Хисар, 31.05 – 02.06.2012 година, сборник резюмета, стр. 29.

VII . Приложения

Приложение 1А.



*Kelley SD. Monitoring consciousness, using the Bispectral index™ during anesthesia

Приложение 1Б.

BIS-скала*

Биспектрален индекс скала*

100	Лека до умерена седация
70	Дълбока седация
60	Обща анестезия
40	Състояние на дълбока хипноза
	Burst suppression
0	“Права линия”

*Medical Advisory Secretariat. Bispectral Index Monitor. an evidence-based analysis. Ontario Health Technology Assessment Series 2004; Vol.4, (9).

Приложение 2. BIS – базиран алгоритъм за определяне адекватността на анестезия

МАТРИЦА ЗА ОПРЕДЕЛЯНЕ АДЕКВАТНОСТТА НА АНЕСТЕЗИЯТА			
Клинично BIS стойности	ПОВЪРХНОСТНА	ПОДХОДЯЩА	ДЪЛБОКА
BIS > 60	A Интензивност на болката? ↑ инхалационен анестетик и/или добавете опиат. Друга възможна причина? Антихипертензива?	B Интензивност на болката? Добавете опиат или приложете инхалационен болус.	C Ускорете вливанията, вазопресор?, смяна на инхалационния анестетик?, друга възможна причина?, бензодиазепин? опиат?
BIS 40-60	D Интензивност на болката? Опиат? Антихипертензива?	I „Идеално“ състояние	E Ускорете вливанията, вазопресор?, ↓ инхалационен анестетик
BIS < 40	F Интензивност на болката? ↓ инхалационен анестетик Антихипертензива?	G ↓ инхалационен анестетик	H Ускорете вливанията, ↓ инхалационен анестетик, вазопресор?

