

## СПОСОБ ИНДИВИДУАЛЬНОГО ПОДБОРА ПРЕМЕДИКАЦИИ ПЕРЕД ОПЕРАТИВНЫМ ВМЕШАТЕЛЬСТВОМ НА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЕ

Бадикова К.А.<sup>1,2</sup>, Женило В.М.<sup>1</sup>, Лебедева Е.А.<sup>1</sup>, Бадиков В.В.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, e-mail: okt@rostgmu.ru;

<sup>2</sup>Государственное автономное учреждение Ростовской области «Областной консультативно-диагностический центр», Ростов-на-Дону, e-mail: omldc@omldc-rnd.ru;

<sup>3</sup>Муниципальное бюджетное учреждение здравоохранения «Клинико-диагностический центр “Здоровье”, Ростов-на-Дону», e-mail: kdc@center-zdorovie.ru

Целью работы явилось разработать способ индивидуального подбора премедикации перед оперативным вмешательством на щитовидной железе с учетом психовегетативных реакций пациента. У больных накануне операции вечером и перед поступлением в операционную осуществляли оценку психовегетативного, гормонального статуса, а также гемодинамических показателей и биспектрального индекса. Далее проводилась премедикация препаратами в зависимости от распределения по группам: гидроксизин, диазепамом или мидазоламом. Положительный эффект от премедикации оценивали по снижению уровня личностной тревожности, депрессии, содержанию кортизола в крови, стабильности гемодинамического профиля во время операции и анестезии. Для создания расчета по выбору тактики оптимального варианта премедикации с определением показателей, имеющих наибольшую прогностическую значимость, применили дискриминантный пошаговый анализ. Разработаны три дискриминантные модели по подбору премедикации, в которую включен один из препаратов: гидроксизин, диазепам или мидазолам. Таким образом, при осуществлении индивидуального подбора премедикации пациентам перед оперативным вмешательством на щитовидной железе необходимо использовать многофакторный показатель, включающий в себя оценку психоэмоционального статуса пациентов, биспектрального индекса и уровней гормонов щитовидной железы, тиреотропного гормона и кортизола в крови.

Ключевые слова: премедикация, заболевания щитовидной железы, гидроксизин, диазепам, мидазолам, тревожность.

## METHOD OF INDIVIDUAL SELECTION OF PREMEDICATION BEFORE THYROID SURGERY

Badikova K.A.<sup>1,2</sup>, Genilo V.M.<sup>1</sup>, Lebedeva E.A.<sup>1</sup>, Badikov V.V.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>«Rostov state medical university» of Ministry of Health of the Russian Federation, Rostov-on-Don, e-mail: okt@rostgmu.ru;

<sup>2</sup>State Autonomous Institution of the Rostov Region «Regional Consultative and Diagnostic Center», Rostov-on-Don, e-mail: omldc@omldc-rnd.ru;

<sup>3</sup>Municipal Budgetary Healthcare Institution «Clinical and Diagnostic Center» Health of the city of Rostov-on-Don», Russian Federation, Rostov-on-Don, e-mail: kdc@center-zdorovie.ru

The aim of the work was to develop a method for the individual selection of premedication before thyroid surgery, taking into account psycho-vegetative reactions. In all patients, psycho-vegetative and hormonal status, as well as hemodynamic parameters and bispectral index were evaluated in the evening before surgery and prior to admission to the operating room. All patients were divided into three groups and received different drugs for premedication (hydroxyzine, diazepam and midazolam, respectively). The positive effect of premedication was assessed by reducing the level of situational and personal anxiety, severity of anxiety symptoms, blood cortisol level and hemodynamic stability during surgery and anesthesia. In order to develop the tactics for choosing the optimal drug for premedication with the identification of the most significant predictors, discriminant stepwise analysis was performed. As a result, three discriminant models were developed to select one of the three types of premedication based on hydroxyzine, diazepam or midazolam. When carrying out an individual selection of premedication for thyroid surgery, it is necessary to use a multifactorial value, which includes an assessment of the psycho-emotional status of patients using the Spielberger-Hanin scales, HADS score and the serum level of thyroid hormones, thyroid – stimulating hormone and cortisol.

Keywords: premedication, thyroid diseases, hydroxyzine, diazepam, midazolam, anxiety.

Изучение реакций человека на хирургическую травму доказало необходимость контроля за психическими процессами и купирования гиперэргического ответа [1]. Эмоциональное переживание, провоцируемое предстоящими анестезией и операцией, неблагоприятно воздействует на психику пациента и способствует развитию тревожности, беспокойства и нервозности, которые «в предоперационном периоде встречаются в 40–80% случаев» [2]. Накапливается все больше данных о необходимости индивидуального подбора премедикации, контролирующей рост тревожности [3, 4]. В настоящее время остается нерешенным вопрос о критериях адекватности выбранной премедикации. В клинической практике получили широкое распространение различные шкалы оценки эмоционального состояния больного [5]. Применяют методы определения эффективности премедикации, используя динамику электрического потенциала кожи, регистрацию вызванных потенциалов, вариационную пульсометрию, состояние гормонального гемостаза, определение постуральной стабильности [6]. Разработка новых способов оценки адекватности премедикации является значимой проблемой современной анестезиологии [7]. При заболеваниях щитовидной железы необходимость повышения эффективности предоперационной подготовки продиктована гиперэргическими вегетативными, нейроэндокринными и гемодинамическими реакциями организма, осложняющими течение периоперационного периода и анестезиологического пособия [8]. Следовательно, «при операциях на щитовидной железе индивидуальный подход к премедикации особенно актуален, поскольку исходные гормональные и нейровегетативные изменения способствуют развитию предоперационного стресса» [8]. Данный факт определяет заинтересованность в индивидуальном подборе премедикации у больных, которым проводятся операции на щитовидной железе. Целью работы явилось разработать способ индивидуального подбора премедикации перед оперативным вмешательством на щитовидной железе с учетом психовегетативных реакций пациента.

### **Материал и методы исследования**

В исследование были включены 276 пациентов с заболеваниями щитовидной железы: нетоксический узловой зоб II–III ст. (84 человек; 30,2%), нетоксический многоузловой зоб II–III ст. (93 человек; 33,5%), диффузный токсический зоб II–III ст. (36 человек; 12,9%), рак щитовидной железы I–III ст. T1N0M0 3-я клиническая группа (48 человек; 17,3%), токсический многоузловой зоб (12 человек; 4,3%), токсический одноузловой зоб (3 человека; 1,1%), токсический одноузловой зоб (3 человека; 1,1%), аутоиммунный тиреоидит (2 человека; 0,7%). Критериями включения пациентов в исследование являлись: возраст от 18 до 75 лет, необходимость проведения операции на щитовидной железе, плановый порядок операции, состояние эутиреоза, информированное согласие больного. Критериями невключения

служили: наличие когнитивных расстройств, психических заболеваний, хронический алкоголизм. Критерием исключения служило наличие у пациента физического статуса по шкале American Society of Anesthesiologists IV и выше.

При поступлении больные были рандомизированы методом конвертов на 3 группы в зависимости от препарата, который планировали применять во время премедикации. Накануне операции вечером у больных осуществляли оценку психовегетативного, гормонального статуса, а также гемодинамических показателей и биспектрального индекса. Далее проводилась премедикация препаратами в зависимости от распределения по группам. В 1-й группе (n=102) премедикация проводилась гидроксизин по схеме: накануне вечером 25 мг per os и за 40–60 минут до наркоза в дозе 1 мг/кг per os, во 2-й группе (n=99) – диазепамом, который назначали на ночь per os (5–10 мг) и за 1 час до анестезии в дозе 0,15 мг/кг внутримышечно. В 3-й группе (n=75) премедикация осуществлялась мидазоламом (дормикумом), который вводился по схеме: мидазолам 0,5% – 0,07–0,1 мг/кг внутримышечно накануне вечером и за 40–60 минут внутримышечно до анестезии.

Была сформирована статистическая матрица, выявлены показатели, входящие в модель, и их классификационные коэффициенты. Критерий Фишера обладал высоким уровнем доверительной значимости. И соответственно, чем выше показатель F, тот препарат и надо назначать, который соответствует данному F (F1 – гидроксизин, F2 – диазепам и F3 – мидазолам).

Перед поступлением в операционную у больных повторно осуществляли оценку психовегетативного, гормонального статуса, а также гемодинамических показателей и биспектрального индекса. Положительный эффект от премедикации оценивали по снижению уровня личностной тревожности, депрессии, содержания кортизола в крови, стабильности гемодинамического профиля во время операции и анестезии. Психоэмоциональный статус пациентов оценивали по шкале Спилбергера–Ханина, госпитальной шкале тревоги и депрессии – Hospital Anxiety and Depression Scale. Для оценки гормонального статуса применяли иммунохемилюминесцентный метод. Уровень тиреотропного гормона (ТТГ), тироксина (Т4), трийодтиронина (Т3), кортизола определяли в сыворотке крови на анализаторе Arcitect I 2000, Cobas e411 LIAISON в автоматическом режиме. Во время исследования проводили регистрацию гемодинамических параметров: систолического и диастолического артериального давления (АД), частоты сокращений сердца (ЧСС). Биспектральный мониторинг (BIS) проводили с использованием cerebral state monitor.

Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, протокол № 9/14 от 15.05.2014.

Статистический анализ выполняли при помощи программы Statistica 12.0 (StatSoft, США). Использовали дискриминантный пошаговый анализ.

### Результаты исследования и их обсуждение

Для создания расчета по выбору тактики оптимального варианта премедикации с определением показателей, имеющих наибольшую прогностическую значимость, применили дискриминантный пошаговый анализ. Разработаны три дискриминантные модели по подбору премедикации, в которую включен один из препаратов: гидроксизин, диазепам или мидазолам. При создании модели была выработана статистическая матрица, где выделены показатели, входящие в модель определения эффективности использования при премедикации гидроксизина, диазепама или мидазолама. Далее путем пошагового дискриминантного метода были выделены показатели, обладающие прогностической значимостью: личностная тревожность (ЛТ), депрессия (Д), биспектральный индекс (BIS), уровни ТТГ в крови, мкМе/мл, Т3 общий в крови, пмоль/л, кортизол в крови, нмоль/л – и найдены классификационные коэффициенты (табл. 1).

Таблица 1

Параметры дискриминантных моделей для выработки тактики премедикации больных с заболеваниями щитовидной железы

Показатели	Модель		
	F1 (гидроксизин)	F2 (диазепам)	F3 (мидазолам)
ЛТ	2,159	2,026	2,102
Д	-3,562	-3,486	-3,653
BIS	17,136	17,118	17,179
ТТГ	-1,600	-2,849	-2,531
Т3	2,089	1,139	1,111
Кортизол	0,019	0,014	0,013
Свободный член уравнения	-878,909	-861,853	-870,022

Все показатели, включенные в модель, имели высокое значение лямбды Уилкса, отражающей классификационные потенции величины. Соответствующий каждому показателю критерий Фишера F превышал критическое значение и имел высокую доверительную значимость (табл. 2).

Таблица 2

Дискриминантная мощность показателей моделей для выработки тактики лечения больных с заболеваниями щитовидной железы

Показатели	Лямбда Уилкса	F-критерий	p	Чувствительность
ЛТ	0,47	3,27	0,011	0,68
Д	0,45	3,97	0,039	0,69

BIS	0,43	4,08	0,009	0,91
ТТГ	0,57	7,32	0,002	0,98
Т3	0,59	8,27	0,001	0,97
Кортизол	0,44	3,46	0,006	0,97

Наибольшей дискриминантной значимостью по F-критерию при разделении больных на различные группы по организации премедикации обладали Т3 и ТТГ.

Общая дискриминантная мощность модели была высокой, поскольку F-критерий составил 3,87 при  $p < 0,001$ .

При использовании модели для выработки стратегии премедикации индивидуальные значения показателей больного нужно внести в каждое из трех уравнений для функций F1, F2, F3 и рассчитать три значения F.

$$F1 = 2,16 * ЛТ - 3,56 * Д + 17,14 * BIS - 1,6 * ТТГ + 2,1 * Т3 + 0,019 * Кортизол - 878,91$$

$$F2 = 2,03 * ЛТ - 3,49 * Д + 17,12 * BIS - 2,85 * ТТГ + 1,14 * Т3 + 0,014 * Кортизол - 861,85$$

$$F3 = 2,1 * ЛТ - 3,65 * Д + 17,18 * BIS - 2,53 * ТТГ + 1,1 * Т3 + 0,013 * Кортизол - 870,02$$

При этом F1 соответствует заключению о необходимости применения для премедикации гидроксизина; F2 – о необходимости применения для премедикации диазепама и F3 – решению о премедикации с помощью мидазолама. Полученные значения трех классификационных функций сравнивают между собой и делают вывод и заключение в пользу той функции, при которой полученный F имеет максимальное значение, т.е. дискриминантная мощность является наиболее высокой.

Приведем клинические примеры использования модели.

#### Пример № 1

У пациентки С., 54 лет, вечером перед операцией оценивали состояние и выявили следующие результаты: личностная тревожность – 53 балла, уровень депрессии – 7 баллов, показатель BIS – 99, содержание ТТГ в крови – 2,6 мкМЕ/мл, Т3 – 9,3 пмоль/л, Т4 – 15,8 пмоль/л, кортизола – 192,1 нмоль/л.

Вычислили индивидуальные значения для данной пациентки по трем уравнениям:

$$F1 = 2,16 * 53 - 3,56 * 7 + 17,14 * 99 - 1,6 * 2,6 + 2,1 * 9,3 + 0,019 * 192,1 - 878,91$$

$$F2 = 2,03 * 53 - 3,49 * 7 + 17,12 * 99 - 2,85 * 2,6 + 1,14 * 9,3 + 0,014 * 192,1 - 861,85$$

$$F3 = 2,1 * 53 - 3,65 * 7 + 17,18 * 99 - 2,53 * 2,6 + 1,1 * 9,3 + 0,013 * 192,1 - 870,02$$

В ходе выполненных вычислений получили данные: F1=926,53; F2=922,07; F3=922,7. Учитывая наибольшее значение F1=926,53, делаем заключение о необходимости использовании гидроксизина для проведения премедикации.

У данной пациентки перед поступлением в операционную снизилась личностная тревожность на 43,4%, ситуативная тревожность – на 36,96%, тревога – на 41,67%, уровень

депрессии – на 14,29%, BIS – на 11,11%. Показатели гемодинамики стабилизировались, при этом систолическое артериальное давление снизилось на 14,29%, диастолическое артериальное давление – на 17,78%, частота сердечных сокращений – на 26,97%. Уровень кортизола снизился на 6,04%, Т3 и Т4 снизились на 24,73% и 28,48% соответственно. ТТГ возрос на 30,77% (все показатели находились в референтных пределах).

#### Пример № 2

У пациентки Т., 60 лет, вечером перед операцией оценивали состояние и выявили следующие результаты: личностная тревожность – 56 баллов, уровень депрессии – 8 баллов, показатель BIS – 98, содержание ТТГ в крови – 0,27 мкМЕ/мл, Т3 – 4,97 пмоль/л, Т4 – 11,8 пмоль/л, кортизола – 276,0 нмоль/л.

Вычислили индивидуальные значения для данной пациентки по трем уравнениям:

$$F1 = 2,16 * 56 - 3,56 * 8 + 17,14 * 98 - 1,6 * 0,27 + 2,1 * 4,97 + 0,019 * 276,0 - 878,91$$

$$F2 = 2,03 * 56 - 3,49 * 8 + 17,12 * 98 - 2,85 * 0,27 + 1,14 * 4,97 + 0,014 * 276,0 - 861,85$$

$$F3 = 2,1 * 56 - 3,65 * 8 + 17,18 * 98 - 2,53 * 0,27 + 1,1 * 4,97 + 0,013 * 276,0 - 870,02$$

В ходе выполненных вычислений получили данные: F1=908,509; F2=910,43; F3=910,39. Учитывая наибольшее значение F2=910,43, делаем заключение о необходимости использования диазепама для проведения премедикации.

Перед поступлением в операционную у пациентки снизилась личностная тревожность на 28,57%, ситуативная тревожность – на 27,27%, тревога – на 30%, уровень депрессии – на 25%, BIS – на 13,27%. Показатели гемодинамики были следующими: систолическое артериальное давление снизилось на 18,75%, диастолическое артериальное давление – на 19,19%, частота сердечных сокращений – на 20%. Уровень кортизола снизился на 42,36%, Т3 – на 41,65%, Т4 – на 9,32%. Показатель ТТГ возрос на 17,24% (все значения были в референтных пределах).

#### Пример № 3

У пациентки Н., 46 лет, вечером перед операцией оценивали состояние и выявили следующие результаты: личностная тревожность – 45 баллов, уровень депрессии – 5 баллов, показатель BIS – 99, содержание ТТГ в крови – 2,6 мкМЕ/мл, Т3 – 4,76 пмоль/л, Т4 – 16,9 пмоль/л, кортизола – 186,2 нмоль/л.

Вычислили индивидуальные значения для данной пациентки по трем уравнениям:

$$F1 = 2,16 * 45 - 3,56 * 5 + 17,14 * 99 - 1,6 * 2,6 + 2,1 * 4,76 + 0,019 * 186,2 - 878,91$$

$$F2 = 2,03 * 45 - 3,49 * 5 + 17,12 * 99 - 2,85 * 2,6 + 1,14 * 4,76 + 0,014 * 186,2 - 861,85$$

$$F3 = 2,1 * 45 - 3,65 * 5 + 17,18 * 99 - 2,53 * 2,6 + 1,1 * 4,76 + 0,013 * 186,2 - 870,02$$

В ходе выполненных вычислений получили данные: F1=906,7; F2=907,5; F3=908,2. Учитывая наибольшее значение F3=908,2, делаем заключение о необходимости использования мидазолама для проведения премедикации.

При использовании мидазолама при проведении премедикации на основании нашей формулы у пациентки регистрировалась стабильная гемодинамика (систолическое артериальное давление снизилось на 23,08%, диастолическое артериальное давление снизилось на 20%, частота сердечных сокращений снизилась на 26,88%), BIS снизился на 10,1%, отмечалось удовлетворительное психоэмоциональное состояние (личностная тревожность снизилась на 35,56%, ситуативная тревожность – на 39,22%, тревога – на 42,86%), а также уменьшились показатели кортизола (на 41,73%), T3 (38,66%), T4 (23,08%) по сравнению с исходными цифрами.

Таким образом, у больных с заболеваниями щитовидной железы до проведения премедикации рекомендуется оценить психоэмоциональный статус, биспектральный индекс, уровень гормонов щитовидной железы и кортизола. Полученные данные следует внести в формулы и рассчитать значения F1, F2, F3, выбрать наибольшее значение. Если наибольшее значение определяется в F1, то наибольшую эффективность у данного пациента можно получить, включив в премедикацию гидроксизин; F2 – диазепам и F3 – мидазолам.

Эффективность предлагаемого способа заключается в «отсутствии у больных психоэмоционального напряжения перед операцией, которое выражается в уменьшении показателей ситуативной и личностной тревожности, а также тревоги и депрессии, в нивелировании гипердинамического типа кровообращения и нормализации гормонов стресса, что позволяет более оптимально выполнить оперативное вмешательство с минимальным риском развития интра- и послеоперационных осложнений» [9]. По результатам проведенного исследования был получен патент на изобретение «Способ снижения психоэмоционального напряжения перед оперативным вмешательством на щитовидной железе путем индивидуального подбора премедикации» [9].

Предлагаемый способ индивидуального подбора премедикации перед оперативным вмешательством на щитовидной железе позволяет снизить тревогу и депрессию у пациента на фоне стабилизации гемодинамических реакций, возникающих вследствие эмоциональных переживаний. Указанная тактика выбора необходимого препарата для премедикации уменьшает уровень гормона стресса – кортизола, за счет чего восстанавливается адекватное самочувствие больного и повышается эффективность предоперационной подготовки.

## **Вывод**

Индивидуальный подбор премедикации пациентам перед оперативным вмешательством на щитовидной железе с использованием многофакторного показателя,

включающего в себя оценку психоэмоционального статуса пациентов, биспектрального индекса и уровня гормонов щитовидной железы, тиреотропного гормона и кортизола в крови, позволяет снизить тревогу и депрессию у пациента на фоне стабилизации гемодинамических реакций.

### Список литературы

1. Попадюк В.И., Благодеров М.Л., Переверзева А.С. Особенности влияния различных схем обезболивающей терапии на структуру болевого синдрома при некоторых хирургических вмешательствах на ЛОР-органах // Хирург. 2014. № 2. С. 30-34.
2. Stefan S., Stephen R. Preoperative anxiety and its association with patients' desire for support - an observational study in adults. BMC Anesthesiol. 2021. vol. 21. P.149. DOI: 10.1186/s12871-021-01361-2.
3. David B., Martin R. Retrospective Comparison of Intramuscular Admixtures of Ketamine and Dexmedetomidine Versus Ketamine and Midazolam for Preoperative Sedation. Anesth Prog. 2021. vol. 68. no. 1. P. 3-9. DOI: 10.2344/anpr-67-04-02.
4. Заболотских И.Б. Периоперационное ведение пациентов с сопутствующими заболеваниями. М.: Практическая медицина, 2019. 241 с.
5. Орехова Е.С., Саввина И.А., Гуляев Д.А. Применение психоэмоциональных шкал и методов функциональной оценки вегетативной нервной системы у плановых нейрохирургических больных для оптимального выбора премедикации // Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии. 2017. № 11. С. 46-53.
6. Румянцев П.О. Интраоперационный нейромониторинг в тиреоидной хирургии // Эндокринная хирургия. 2013. № 3. С. 32-40.
7. Марфин Е.А. Адекватное проведение анестезии в нейрохирургии // Научный альманах. 2017. Т. 28. № 2-3. С. 368-370.
8. Жониев С.Ш., Рахимов А.У. Варианты предоперационной подготовки при операциях на щитовидной железе // Наука и Мир. 2014. № 11-2 (15). С. 138-141.
9. Бадикова К.А., Женило В.М., Демидова А.А. и др. Способ снижения психоэмоционального напряжения перед оперативным вмешательством на щитовидной железе путем индивидуального подбора премедикации. Патент на изобретение RU №2724483. 23.06. 2020. Заявка № 2019143792 от 23.12.2019.