

ИНФУЗИЯ ПО ЦЕЛЕВОЙ КОНЦЕНТРАЦИИ

V. Hollý, M. Onderčanin, P. Mendel, M. Liška, M. Jaroslava

Klinika anesteziológie a intenzívnej medicíny Slovenskej zdravotníckej univerzity, Nemocnica akad.
Dérera, FNsP Bratislava, vedúci: Doc. MUDr. Milan Májek, CsC

TARGET CONTROLLED INFUSION

V. Hollý, M. Onderčanin, P. Mendel, M. Liška, M. Jaroslava

Klinika anesteziológie a intenzívnej medicíny Slovenskej zdravotníckej univerzity, Nemocnica akad.
Dérera, FNsP Bratislava, vedúci: Doc. MUDr. Milan Májek, CsC

В этой статье авторы представляют краткий обзор развития внутривенной анестезии от его начала до сегодняшнего использования техники инфузии по целевой концентрации (ИЦК). Объясняют теорию ИЦК, основанную на фармакокинетических свойствах лекарственных средств. Указывают на неоспоримые преимущества, которые эта техника предлагает по сравнению с классической внутривенной анестезией и даже ингаляционной анестезией. Предлагают короткое описание базисных технологических характеристик насоса для инфузии по целевой концентрации. В конце статьи авторы представляют собственный опыт применения этой техники с целью донести ее до более широкого круга компетентных читателей. *Ключевые слова:* внутривенная анестезия, тотальная внутривенная анестезия, ИЦК.

In this article the authors present a brief review of the development of intravenous anesthesia, from its beginnings to today's widely accepted use of the TCI technique. They explain the theory of TCI based on the pharmacokinetic properties of drugs. They point out undeniable advantages that this technique offers, compared to classical intravenous anesthesia and even inhalational anesthesia. They offer a short description of basic technological characteristics of a TCI pump. At the end of the article they present their own experiences with this technique, with the aim to bring it closer to a wider qualified public. *Key words:* intravenous anesthesia, total intravenous anesthesia, TCI.

Уильям Томас Грин Мортон представил первую удачную публичную демонстрацию анестезии в октябре 1846 года, когда он применил эфир ингаляционно Джилберту Эбботту в Массачусетском главном госпитале [1]. Такая же занимательная история и у идеи внутривенной анестезии. Опиум был введен внутривенно первый раз в 1665 году. В 1872 г. хлоралгидрат был добавлен в «репертуар» внутривенных анестетиков. Внутривенная анестезия стала привычным делом после открытия барбитуратов в 30-х годах прошлого века. Потребовалось ещё 60 лет для того, чтобы внутривенная анестезия стала легким, безопасным и популярным методом проведения анестезии. Использование старых поколений анестетиков было ограничено в связи с их негативными эффектами. Они подходили для индукции анестезии, но в большей степени они были не годны для поддержания анестезии из-за их кумулятивного потенциала. Открытие пропофола в 1977 г. стало революционной поворотной точкой в истории внутривенной анестезии. Было доказано, что пропофол единственный внутривенный анестетик, подходящий для индукции анестезии так же хорошо, как и для её поддержания.

Увеличившееся количество исследований фармакокинетических свойств лекарств и технологический прогресс привели к развитию очень точных инфузионных насосов с объединенными фармакокинетическими моделями. Это подчеркнуло в дальнейшем необычайную пригодность пропофола для продолжительной инфузии. Преимущества пропофола: быстрое начало анестезии, легкое поддержание, хорошая гемодинамическая стабильность пациента, низкий риск послеоперационной тошноты и рвоты, и быстрое восстановление психомоторных функций после хирургического вмешательства [2]. «Чистота» окружающей среды — другой важный фактор.

Тотальная внутривенная анестезия (ТВВА)

Внутривенное введение анестетиков может быть представлено различными путями: интермиттирующая, продолжительная инфузия и инфузия по целевой концентрации (ИЦК). Интермиттирующая инфузия ограничена неблагоприятными эффектами как результат неустойчивых плазматической и эффективной концентраций лекарств. Продолжительная инфузия уменьшает эти концентрационные изменения, а также снижает возможность передозировки или «недостатка» дозы. Она также предлагает лучшую гемодинамическую стабильность по сравнению с интермиттирующей инфузи-

Адрес для корреспонденции (Correspondence Address):

Onderčanin Milan
E-mail: kaim.ssaim@stonline.sk

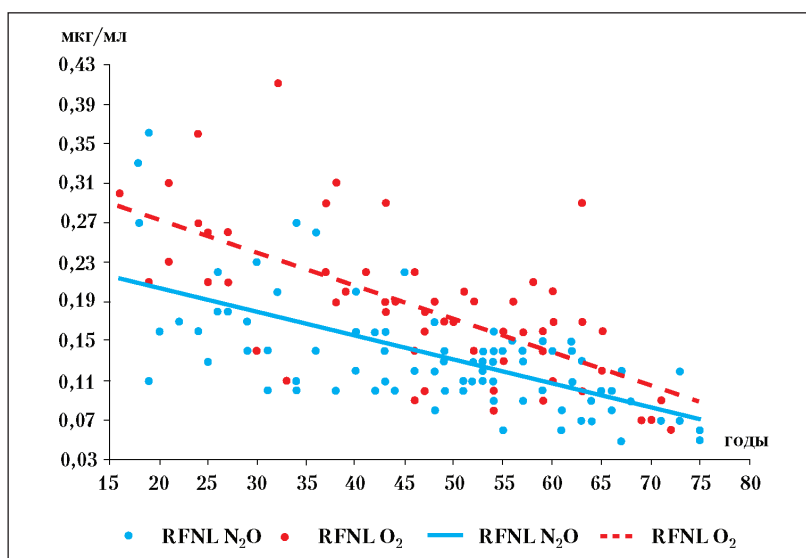


Рис. 1. Зависимость средней дозы ремифентанила от возраста. Здесь и на рис. 2: по оси абсцисс — возраст; по оси ординат — доза.

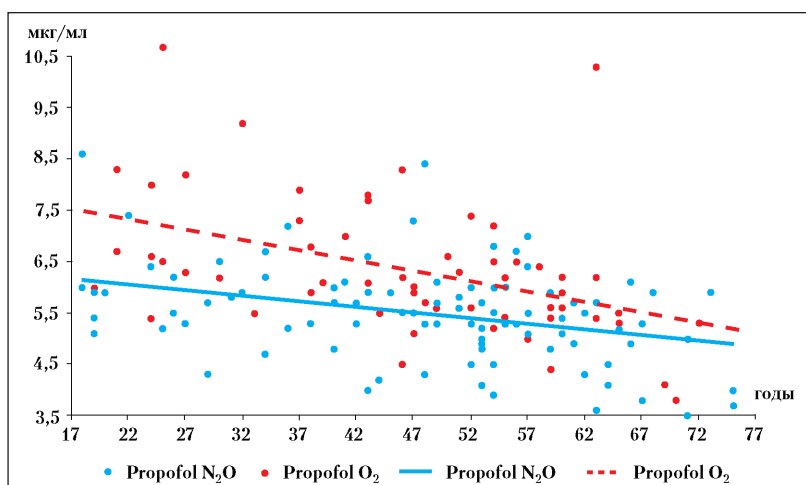


Рис. 2. Зависимость средней дозы пропофола от возраста.

ей. Разработаны несколько руководств по схемам введения для гипнотиков и опиоидов, например схема Робертса для пропофола [3]. Установленная определенная скорость инфузии подходит только для 50 % пациентов [4, 5]. Даже если этот единственный факт рассматривать, он неоспоримо говорит в пользу ИЦК. Продолжительная инфузия и ИЦК основаны на дозе индукции и дозе поддержания. Реальная доза зависит от объема распределения, клиренса вещества и желаемой плазматической концентрации. Как бы то ни было, плазма не является эффекторной зоной для вещества. Отсюда оно распределяется в мозговую и другие ткани. Способность диффундировать в мозг выражается термином «кео», другими словами быстротой уравнивания между кровью и мозгом. Концентрацию вещества в мозгу нельзя измерить в ежедневной практике. Она может быть только приблизительно подсчитана исходя из плазматической концентрации или клинического эффекта (BIS, ЭЭГ, Энтропия, Апноэ). Время для достижения максимума эффекта (время пикового эффекта) составляет 1,5–6 минут для большинства современных

анестетиков. Проблемой продолжительной инфузии сегодня является тот факт, что через 15–20 минут все современные анестетики накапливаются в организме. Единственное исключение — это Ремифентанил (РФНЛ), который практически не кумулируется [6]. Продолжительность инфузии пропорциональна времени, необходимого для уменьшения концентрации наполовину в центральном компартменте (context sensitive half-time). Через 4 часа инфузии пропофола или суфентанила (СФНЛ) — это время приблизительно 20 минут [7]. Контекстно-зависимое время уменьшения концентрации, необходимое для нивелирования эффектов анестетика (восстановление сознания, спонтанного дыхания) сегодня является более важным. Современные насосы для ИЦК способны вычислить это время, что дает нам возможность приблизительно определить время восстановления после анестезии.

Инфузия по целевой концентрации

Инфузия по целевой концентрации (ИЦК) дает возможность поддерживать желаемую концентрацию анестетика в целевом компартменте или ткани. Концентрация эффекторной зоны рассчитывается насосами для ИЦК использованием мультикомпарментных фармакокинетических моделей, основанных на полиэкспоненциальных уравнениях. Теоретически концентрация эффекторной зоны может поддерживаться в любом компартменте или ткани. Используемые фармакокинетические модели базируются на фармакокинетических исследованиях и различных клинических испытаниях. Marsh и Schnider — наиболее используемые модели для пропофола, Minto для ремифентанила, и Gept — для суфентанила. Если задачей для ИЦК является концентрация вещества в центральном компартменте, она называется «ИЦК в крови». Если же целью является эффективная концентрация, то это «ИЦК в эффекторной зоне». Стандартные обозначения для концентраций в крови и эффекторной зоне — C_p и C_e , соответственно. По многим аспектам система ИЦК подобна испарителю для ингаляционных анестетиков. Основные компоненты системы ИЦК: компьютер или микропроцессор, устройство для инфузии и пользовательский интерфейс. Микропроцессор приводит в исполнение фармакокинетическую модель, принимает инструкции от пользователя, представляет математи-

Зависимость потребления пропофола и ремифентанила от состава вентиляционной смеси

	Закись азота		Воздух	
	мужчины	женщины	мужчины	женщины
Число пациентов	97		60	
Возраст	58	39	28	32
Масса тела	46,8	50	46,3	46,2
ASA	80,5		77,1	
Пропофол мг/кг/ч (средняя доза)	84,8	73,9	83	71,8
Ремифентанил нг/кг/мин (средняя доза)	2	2	1,9	1,8
Длительность операции, мин	2		2	
	5,45		6,2	
	5,61	5,21	6,38	6,10
	0,137		0,185	
	0,142	0,127	0,187	0,184
	268		262	
	260	282	247	275

ческие вычисления, контролирует устройство для инфузии и предупреждает пользователя о каких-либо проблемах. Пользовательский интерфейс позволяет ввести вес, рост, возраст, пол пациента и, конечно, целевую концентрацию. Типичный насос для ИЦК способен вводить лекарственное вещество со скоростью 1200 мл/ч пошагово с точностью до 0,1 мл/ч. Когда анестезиолог увеличивает целевую концентрацию, система отвечает введением болюсной дозы, чтобы заполнить центральный компартмент как можно быстрее. Доза рассчитывается как разница между реальной и желаемой концентрацией и определяется объемом компартмента. Когда система вычисляет, что значения желаемой и реальной концентрацией совпадают, она прекращает болюсную инфузию и начинает медленное введение, чтобы восполнить потерю вещества на выведение и перераспределение. Насос ИЦК пересчитывает скорость инфузии каждые 10 секунд. Если анестезиолог снижает целевую концентрацию, система прекращает инфузию до тех пор, пока значения желаемой и реальной концентраций не будут одинаковыми, и затем продолжает инфузию с более медленной скоростью. Рекомендуемые стандартные концентрации для большинства операций: пропофол 3–4 нг/мл, суфентанил 0,2–0,5 нг/мл, ремифентанил 4–8 нг/мл. Важно подчеркнуть очень высокий эффект синергизма пропофола и опиоидов. В отсутствии опиоидов концентрацию пропофола необходимо увеличивать на 50%. Разница между предсказанной и реальной концентрацией так же очень важна, и современные насосы имеют расчетную ошибку ~15%. Тем не менее, эта ошибка считается клинически незначимой [8]. Эта разница сходна с разницей концентраций ингаляционного анестетика в мозгу и значениями на мониторе газового анализатора. Первая с коммерческой точки зрения система для ИЦК была «Диприфузор», представленная в 1996 году [9, 10]. Так как патент на пропофол закончился, были выпущены новые системы для ИЦК, они также называются «Открытые системы ИЦК». В настоящее время доступны системы фирм Alaris Asena PK, Fresenius Base Primea и Braun Space Station.

Наш опыт

В нашем отделении анестезиологии и интенсивной терапии в Госпитале академика L. Dereg в Братиславе мы использовали насос Fresenius Base Primea в течение года. За это время мы провели более 300 общих анестезий продолжительностью около 1000 часов. Все анестезии проводили в клинике нейрохирургии Госпиталя акад. L. Dereg без какой-либо выборки. Мы использовали 1 и 2% пропофол (модель Marsh, Ce), суфентанил (модель Gept, Ce), и ремифентанил (модель Minto, Ce). O₂, N₂O и воздух были использованы в качестве газов. В представленной группе пациентов общую анестезию с применением ИЦК проводили у 157 человек. Все пациенты перенесли оперативное вмешательство на мозг. Общая продолжительность анестезии в данной группе составила 695 часов. Средний возраст пациентов 47 лет (16–75 лет), средний вес 79 кг (53–145 кг). Средняя продолжительность анестезии 265 минут (70–600 мин). Всем пациентам анестезию проводили комбинацией 2% пропофола (Marsh, Ce, 2–6 нг/мл) и ремифентанилом (Minto, Ce, 2–10 нг/мл). 97 больных получали O₂ и 65% N₂O, и 60 больных O₂ и воздух с FiO₂ 0,4. Когда вместо закиси азота использовался воздух, потребление пропофола было на 14% выше, а ремифентанила на 35%. Доза обоих веществ была выше у мужчин, чем у женщин. Отмечается сильная индивидуальная разница доз между пациентами. Максимальная доза пропофола в 3 раза больше минимальной, а ремифентанила в 8 раз. Все данные мы представили в таблице. Взаимосвязь между дозой вещества и возрастом представлена на рис. 1 и 2.

Заключение

Техника ИЦК является большим шагом вперед в проведении внутривенной анестезии. Время на подготовку перед анестезией увеличивается (необходимо подготовить насос, ввести данные пациента, подготовить инфузионные линии). Как бы то ни было, это время вознаграждается легкостью управления во время хирургического вмешательства. Оно позволяет выявлять индивидуальную чувствительность к пропофолу

путем медленного углубления анестезии во время индукции. Изменения концентрации могут быть представлены немедленно и используемые дозы отображаются на дисплее. Это в свою очередь обучает анестезиолога и позволяет мыслить шире. Ссылаясь на наш опыт, техника ИЦК позволяет использовать меньшую дозу пропофола, но доза опиоидов увеличивается. Комбинация пропофола и ремифентанила для ИЦК особенно интересна. Благодаря фармакокинетическим свойствам обоих веществ необходимо всего 20

минут после 8–10-часового хирургического вмешательства для восстановления сознания и спонтанного дыхания. Если используется суфентанил для длительных операций, требуется небольшое количество налоксона для отмены эффектов опиоидов. Редкое возникновение послеоперационной тошноты и рвоты, и очень хорошая переносимость ларингеальной маски или оротрахеальной трубки — важное преимущество пропофола. Насос ИЦК также может использоваться и для продолжительной седации.

Литература

1. *Lee J. A.* History of anaesthesia. *Lee's Synopsis of Anaesthesia*. 11th ed. Atkinson R. S., Rushman G. B., Davies N. J. H. (ed). London: Butterworth Heinemann; 1996. 875–915.
2. *Reader J., Gupta A., Pedersen F. M.* Recovery characteristics of sevoflurane- or propofol-based anaesthesia for day-care surgery. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 1997; 41: 988–994.
3. *Roberts F. L., Dixon J., Lewis G. T. et al.* Induction and maintenance of propofol anaesthesia. A manual infusion scheme. *Anaesthesia* 1988; 43 (Suppl): 14–17.
4. *Russel D., Wilkes M. P., Hunter S. C. et al.* Manual compared with target-controlled infusion of propofol. *Br. J. Anaesth.* 1995; 75 (5): 562–566.
5. *Servin F. S.* TCI compared with manually controlled infusion of propofol: a multicenter study. *Anaesthesia* 1998; 53 (Suppl 1): 82–86.
6. *Egan T. D.* Remifentanyl pharmacokinetics and pharmacodynamics. A preliminary appraisal. *Clin. Pharmacokinet.* 1995; 29 (2): 80–94.
7. *Hughes M. A., Glass P. S., Jacob J. R.* Context-sensitive half-time in multicompartment pharmacokinetic models for intravenous anesthetic drugs. *Anesthesiology* 1992; 76 (3): 334–341.
8. *Varvel J. R., Donoho D. L., Shafer S. L.* Measuring the predictive performance of computer-controlled infusion pumps. *J. Pharmacokinet. Biopharm.* 1992; 20(1): 63–94.
9. *Glen J. B.* The development of «Diprifusor»: a TCI system for propofol. *Anaesthesia* 1998; 53 (Suppl 1): 13–21.
10. *Gray J. M., Kenny G. N.* Development of the technology for «Diprifusor» TCI systems. *Anaesthesia* 1998; 53 (Suppl 1): 22–27.

Поступила 06.11.08

Информационное извещение

Приглашаем Вас принять участие в VII Всероссийской междисциплинарной конференции «Критические состояния в акушерстве и неонатологии», которая состоится 27–30 мая 2009 года в городе Петрозаводске.

Соорганизаторы конференции: Министерство здравоохранения и социального развития Республики Карелия, администрация г. Петрозаводска, МУЗ «Родильный дом им. К. А. Гуткина» г. Петрозаводска, Санкт-Петербургская международная школа перинатальной медицины и репродуктивного здоровья, кафедра акушерства и гинекологии ПетрГУ, медиаинформационное агентство «ИнтелТек».

В 2009 году оргкомитет готовит несколько кардинальных нововведений. Делегатам предстоит рассмотреть ряд ключевых тем, значимых на современном этапе развития медицины критических состояний. Каждая тема будет освещена с точки зрения врачей всех присутствующих специальностей: акушеров-гинекологов, анестезиологов-реаниматологов и неонатологов. Таким образом мы планируем достигнуть комплексного обсуждения ключевых вопросов акушерства и неонатологии с учетом специфики каждой области и принятия общей стратегии. По всем темам предусмотрены дискуссии, обмен мнениями, круглые столы с участием известных лекторов. Как и в прошлые годы среди лекторов — специалисты России и зарубежных стран — профессионалы с мировым именем.

В рамках мероприятия пройдет выставка медицинского оборудования и лекарственных препаратов отечественных и зарубежных производителей.

Делегаты, по доброй традиции, смогут ознакомиться с красотами карельского края, принять участие в экскурсиях на прекрасный водопад Кивач и уникальный остров Кижи. Экскурсионная программа 2009 года будет гибкой и даст делегатам возможность принять участие в поездках в тот день, в какой они смогут это сделать, ориентируясь на собственную занятость на лекциях.

Для участия необходимо заполнить и прислать в адрес оргкомитета регистрационную форму, а также оплатить организационный взнос. Ознакомиться с подробным анонсом и заполнить электронный вариант регистрационной формы можно также на официальном веб-сайте конференции: <http://www.critical.ru/conf> с 01.09.2008.

Регистрационная форма участника должна быть получена оргкомитетом не позднее 01.04.2009.

Координаты локального оргкомитета конференции:

185035, Россия, г. Петрозаводск, а/я 72

Телефон: + 7-921-220-44-44, + 7-921-220-55-55

Факс: (8142) 57-00-84, 57-00-95

Адрес электронной почты: conf@critical.ru

Официальный веб-сайт: <http://www.critical.ru/conf>

Ответственный менеджер конференции — Рудакова Юлия Михайловна