

**Л.Е. Цыпин¹, В.В. Лазарев¹, И.А. Брызжева¹,
В.В. Щукин², В.С. Кочкин², Б.Н. Изотов³,
С.Б. Лисовская³, Н.А. Штынь³**

¹Российский государственный медицинский университет
им. Н.И. Пирогова, Москва

²Российская детская клиническая больница, Москва

³Первый московский государственный медицинский университет
им. И.М. Сеченова, Москва

Оценка анальгетического компонента при общей анестезии севофлураном и фентанилом у детей

Исследование основано на анализе 50 анестезий у детей при реконструктивных оперативных вмешательствах. Наркоз проводили ингаляцией севофлурана и болюсным введением фентанила. На различных этапах анестезии оценивали уровень плазменной концентрации опиоида. Анализ гемодинамических параметров показал отсутствие статистически значимых различий в изменениях показателей, что свидетельствовало о стабильном течении анестезиологического пособия. Плазменные концентрации фентанила характеризовались выраженными колебаниями после повторного введения болюса препарата, при этом анальгезия оставалась адекватной. Сочетание севофлурана в концентрации 1,3 МАК и дискретного введения фентанила в общей дозе 6 мкг/кг/ч было эффективно в обеспечении стабильной анестезии у рассматриваемой категории больных с хирургической патологией.

Ключевые слова: анестезия, севофлуран, фентанил, плазменная концентрация фентанила.

Контактная информация: Брызжева Ирина Александровна. E-mail: evrene28@rambler.ru

© Коллектив авторов, 2011

Один из самых распространенных методов анестезиологического пособия у детей – комбинированная анестезия. Интраоперационное обезболивание проводится преимущественно опиоидами, которые по силе своего анальгетического действия занимают ведущее место [1]. Однако анальгезия – далеко

L.E. TSYPIN, V.V. LAZAREV, I.A. BRYSZHEVA, V.V. SHCHUKIN, V.S. KOCHKIN, B.N. IZOTOV, S.B. LISOVSKAYA, N.A. SHTYN

Assessing the analgesic component of general sevoflurane and fentanyl anesthesia in children

The study is based on assessment of 50 anesthesia cases in the course of reconstructive surgical procedures in children. Narcosis was induced with sevoflurane inhalation and fentanyl bolus dosing. The opioid plasma concentration level has been assessed at various stages of anesthesia. The analysis of hemodynamic parameters revealed no significant difference in values variation which suggests a stable course of anesthetic treatment. The fentanyl plasma concentration showed apparent fluctuations after repeated agent bolus injection, however, analgesia remained adequate. A combination of 1.3 minimum alveolar concentration of sevoflurane and discrete administration of fentanyl at a total dose of 6 µg/kg/h was effective in terms of maintaining stable anesthesia in this category of patients with surgical pathology.

Key words: anesthesia, sevoflurane, fentanyl, plasma concentration of fentanyl.

не единственный результат их действия, имеет ряд побочных эффектов: послеоперационная тошнота и рвота, угнетение дыхания в послеоперационном периоде, зуд, замедление опорожнения желудка, задержка мочи, увеличение тонуса общего желчного протока и сфинктера Одди, артериальная и венозная вазодилатация, брадикардия [1–4]. Выбор минимальной дозы опиоидов для обеспечения адекватной анестезиологической защиты пациента, которая позволит минимизировать побочные эффекты, – одна из важных задач интраоперационного обезбоживания.

Наиболее часто используемый способ введения опиоидов – болюсное. Однако данные исследования *Stoeling* показали, что при использовании фентанила по традиционной схеме 5 мкг/кг внутривенно и последующим повторным введением болюсов каждые 20 мин концентрация анестетика с течением времени неравномерна, происходит ее быстрое снижение уже к моменту вмешательства, а после повторного болюсного введения – неоправданно высокий подъем [5].

Решение данной проблемы связано с получением точных фармакокинетических данных об эффективной плазменной концентрации препарата и постоянным ее поддержанием на необходимом уровне для обеспечения адекватной анальгезии, что позволит уменьшить его кумуляцию, обеспечит своевременный выход из анестезии и снизит риск развития побочных эффектов в послеоперационном периоде [6].

Еще одна проблема анестезии – непреднамеренное восстановление сознания во время операции. Частота интраоперационного пробуждения составляет менее 1%, однако может быть значительно выше – до 2–10% и более при некоторых видах операций, например, при экстренном кесаревом сечении, оказании хирургической помощи пострадавшим с политравмой, в кардиохирургии. Ежегодно в США это осложнение развивается примерно у 30 тыс. больных хирургического профиля. Проблема интраоперационного восстановления сознания признана клиническими анестезиологами и описана в литературе как за рубежом, так и в России [7].

Цель исследования: оценить анальгетический компонент при анестезии севофлураном и внутривенном болюсном введении фентанила; оценить уровень седации при данном виде анестезии; определить плазменные концентрации фентанила на различных этапах анестезии и динамику их изменений.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование основано на анализе 50 анестезий, проведенных при выполнении различных хирургических

вмешательствах (торакопластика, гастростомия, гастрофундопликация, реконструктивные операции на конечностях) у детей в возрасте от 3 до 17 лет, находившихся на лечении в Российской детской клинической больнице. Продолжительность операций составляла 60–90 мин, объем кровопотери не превышал 10% ОЦК.

В группу не включались пациенты с сопутствующей патологией со стороны нервной, сердечно-сосудистой, дыхательной, эндокринной систем, печени, почек, ранее многократно оперированные. Все дети перед операцией находились в удовлетворительном состоянии, не имели каких-либо выраженных расстройств гомеостаза и не нуждались в предоперационной подготовке.

Интраоперационный мониторинг включал: пульсоксиметрию, ЭКГ, измерение АД непрямым методом, термометрию, которые осуществляли при помощи *Philips MC 25 A* (Германия). Уровень седации определяли по значениям BIS-индекса с помощью монитора *Philips MC 25 A* (Германия). Определение ударного объема сердца и сердечного выброса проводили с помощью трансэзофагеальной импедансометрии аппаратом *NCCOM 3 (Cardiovascular monitor, bomed, США)*. Данные показатели регистрировали с момента поступления пациента в операционную до пробуждения.

Во всех случаях индукцию анестезии осуществляли ингаляцией севофлурана (*Sevoran, Abbott*). В газовой смеси кислорода с воздухом (1:1) и севофлурана (8 об%) газоток составлял 4–7 л/мин. У всех больных использовали методику «болюсной» индукции (быстрой ингаляционной индукции по жизненной емкости легких (БИИЖЕЛ)).

После достижения хирургической стадии анестезии производили пункцию и катетеризацию периферической вены, после этого вводили фентанил в дозе 4 мкг/кг и недеполяризующий миорелаксант, далее интубировали трахею и переводили пациента на искусственную вентиляцию легких, выполняя ее в режиме нормовентиляции с $PetCO_2$ 37–38 мм рт. ст. Капнометрические показатели контролировали, анализируя газы в артериализированной капиллярной крови и путем постоянной капнометрии (газоанализатор *Datex Ohmeda Division (США)*).

Далее фентанил вводили через 30 мин после первого введения в дозе 2 мкг/кг. Газовую смесь (кислород:воздух=1:1) подавали в объеме 2 л/мин. Для поддержания анестезии использовали севофлуран в концентрации 1,3 МАК.

Инфузионную терапию проводили кристаллоидами из расчета 20–25 мл/кг/ч исходя из физиологической потребности, голодного промежутка, интраоперационной потери и потери вследствие проведения ИВЛ. Хирургический разрез производили в

интервале времени 20 ± 5 мин после интубации трахеи. Гемодинамические показатели регистрировали начиная с момента первоначального введения фентанила с интервалом в 15 мин.

Для анализа динамики показателей частоты сердечных сокращений (ЧСС) и артериального давления (АД) использовались пять ключевых моментов. На этапе I измерения выполняли после катетеризации периферической вены и введения фентанила в дозе 4 мкг/кг; на этапе II – через 15 мин; на этапе III – через 30 мин от первого введения, после этого повторно вводили внутривенно 2 мкг/кг фентанила. Через 45 мин после первого введения опиоида фиксировали показатели на этапе IV; через 60 мин – на этапе V. Кожный разрез выполняли у пациентов исследуемой группы в интервале между этапами II и III.

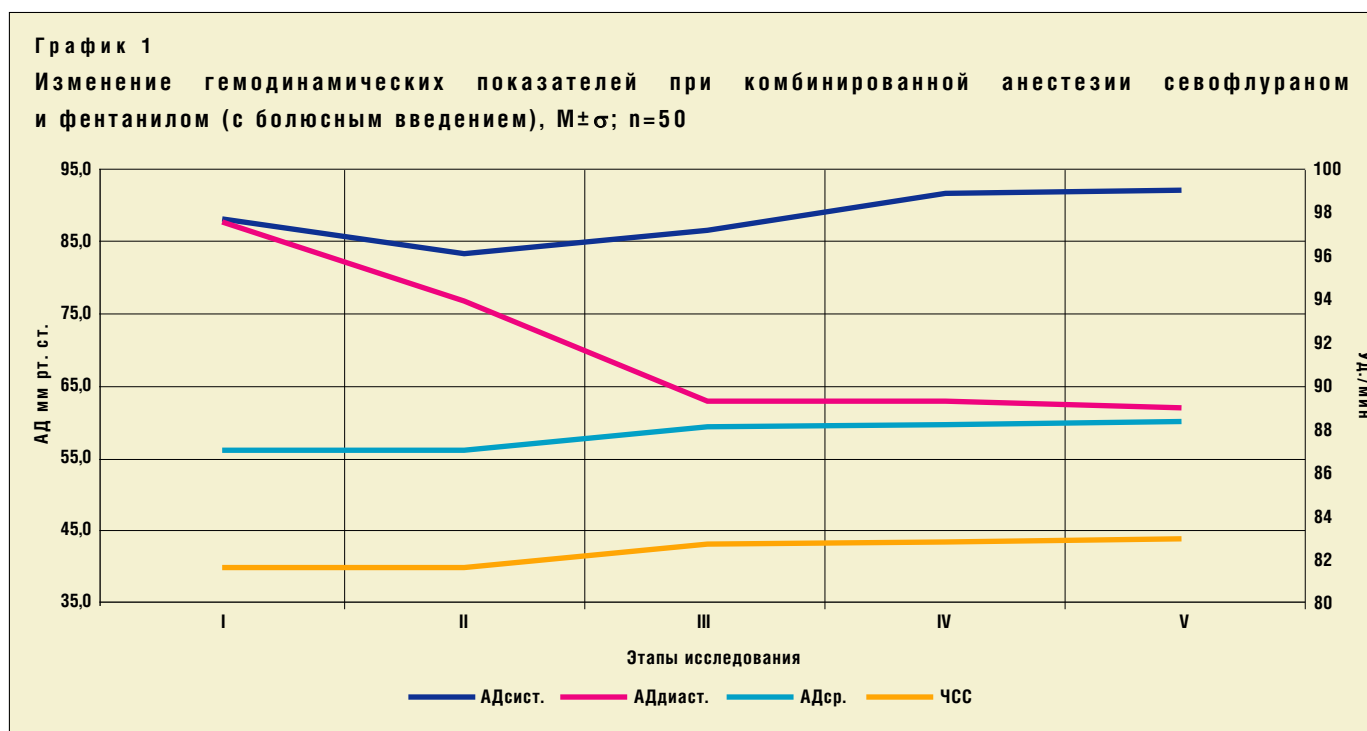
У 10 детей проводили забор крови для определения концентрации фентанила в плазме. Порядок взятия проб: забор крови через 4 мин после первоначального введения фентанила в дозе 4 мкг/кг/ч, далее через 15 и 30 мин, затем повторно вводили опиоид (2 мкг/кг), после этого через 4 мин производили взятие крови для анализа, далее забор проб осуществляли через 45 и 60 мин от первоначального. Обязательным было получение контрольного образца до введения фентанила.

Определение количественного содержания фентанила в сыворотке крови производили методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием наборов реагентов фирмы *Neogen, Inc.* (США) со следующими характеристиками: продукт

№131519&131515, лот №FEF-002/FEF-0002В. Метод ИФА основан на конкурентной реакции фентанила, содержащегося во вносимой пробе биообъекта, и пероксидазного конъюгата фентанила. После отмывки образовавшиеся на твердой фазе комплексы антиген-антитело выявляли за счет иммунопероксидазного конъюгата фентанила. В лунки планшета добавляли буферный раствор, содержащий перекись водорода и хромоген 3,3', 5,5'-тетраметилбензидин (ТМБ). Продукт пероксидазного окисления ТМБ детектировали по его оптической плотности при длине волны 450 нм при добавлении в качестве реагента для остановки реакции 1 М раствора серной кислоты. Количественная величина, рассчитанная по оптической плотности, отражала содержание наркотического соединения в образце.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты оценки гемодинамических показателей представлены на *графике 1*. На этапе II происходило незначительное снижение ЧСС (на 3,9% от первоначального значения), что, по-видимому, было обусловлено опосредованным влиянием (хотя и незначительным) севофлурана и фентанила на тонус симпатической нервной системы [4]. Снижение АД сист. на 5,7%, АД диаст. – на 2,2%, АД ср. – на 4,5% можно объяснить действием ингаляционного анестетика на общее периферическое сопротивление сосудов.



Кожный разрез у пациентов исследуемой группы производили в интервале между этапами II и III. Отсутствие реакции зрачков, незначительные изменения показателей гемодинамики (повышение АД сист. на 3,2%, АД диаст. – на 3,8%, АД ср. – на 3,6%, снижение ЧСС на 5,1%), а также регистрация BIS-индекса в пределах 30–40 у.е. на протяжении всей операции позволяли судить об адекватности анестезии. Отсутствие статистически достоверных различий в полученных результатах подтверждало это.

Различия показателей на II и IV этапах не превышало 6%: АД сист. повышалось на 4,9%; АД диаст. – на 3,6%; АД ср. – на 4,6%; ЧСС снижалась на 5,6%. Отсутствие увеличения ЧСС, адекватность проводимой ИВЛ (нормовентиляция по данным капномет-

рии), нормальные значения температуры кожных покровов и базальной термометрии, незначительное повышение АД свидетельствовали о стабильном течении анестезии. Приближение значений АД к исходным величинам было обусловлено интраоперационной инфузионной терапией, поскольку к временному интервалу, фиксированному на IV этапе, происходило практически 50%-ное восполнение дефицита жидкости, связанного изначально с наличием 12-часового и более голодного промежутка у пациентов, а также с частичным нивелированием действия препаратов анестезии.

Изменения гемодинамических показателей перед разрезом кожи (этап II) и через 60 мин после первоначального введения фентанила (этап V) находи-

Таблица

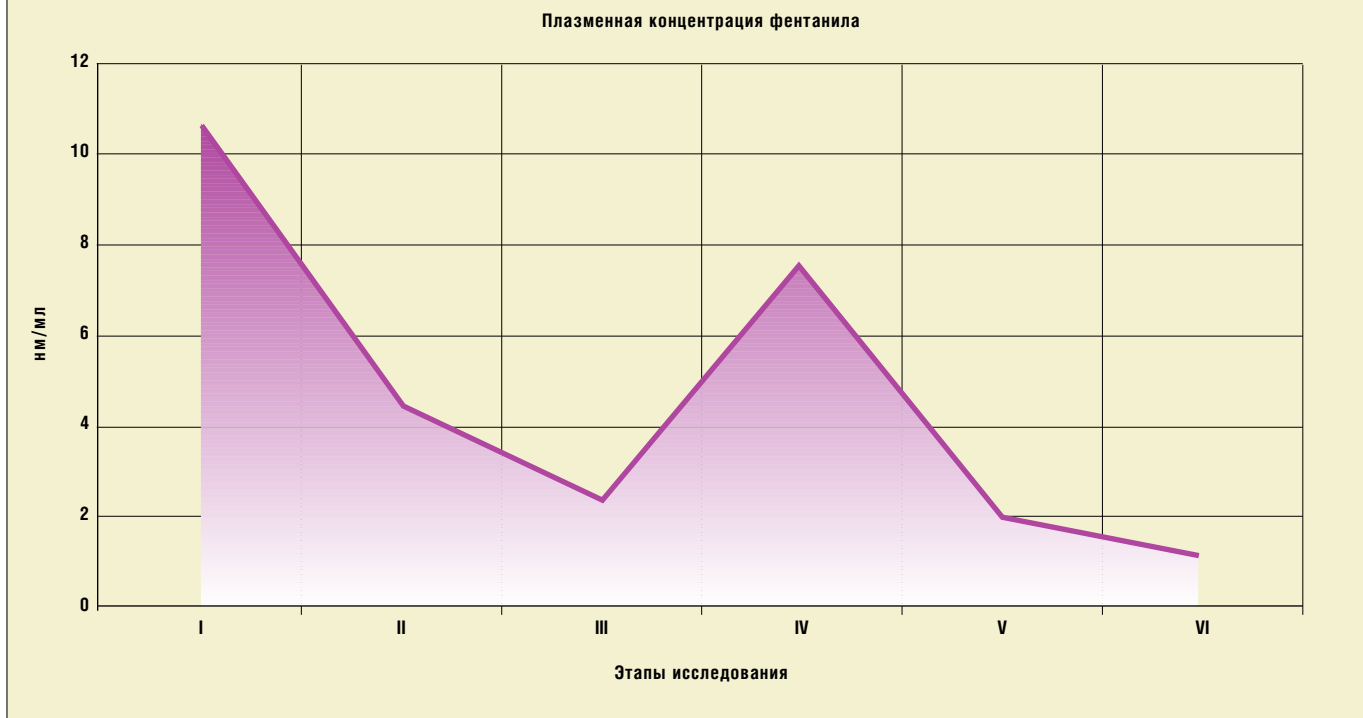
Динамика ударного объема и сердечного выброса при анестезии по болюсной схеме введения фентанила, $M \pm \sigma$, $n=10$

Показатель	I этап	II этап	III этап	IV этап	V этап
УО, мл	59,6±17,4	56,8±16	59,0±17,1*	57,1±17,6*	56,5±15*
СВ, л/мин	5,8±1,2	5,3±1,0	5,2±1,0*	5,0±1,0*	4,9±0,9*

* $p > 0,05$ (оценивали достоверность отличий от II этапа).

График 2

Динамика изменения плазменной концентрации фентанила при болюсной схеме его введения



лись в пределах 10%: ЧСС снижалась на 6,6%; АД сист. увеличивалось на 5,3%; АД диаст. – на 5,3%; АД ср. – на 5,8%. При статистической обработке полученных данных достоверных различий не выявлено.

Данные по динамике ударного объема, сердечно-го выброса приведены в таблице. Умеренное уменьшение ударного объема сердца на 4,7%, сердечного выброса – на 8,6% на этапе II объясняется влиянием севофлурана. Различия показателей на этапах II и III не превышали 4%: ударный объем увеличился на 3,7%; сердечный выброс уменьшился на 1,8%, что находится в пределах допустимых изменений. Изменения значений между этапами II и IV: ударный объем повышался на 0,5%; сердечный выброс снижался на 5,6%; между этапами II и V: ударный объем и сердечный выброс уменьшились соответственно на 0,5 и 7,5%. Статистическая обработка полученных значений не показала достоверно значимых изменений.

При определении концентрации фентанила в плазме крови на различных этапах анестезии были получены значения, представленные на *графике 2*. По данным литературы, минимальная достаточная интраоперационная концентрация фентанила в плазме в сочетании с пропофолом у взрослых пациентов составляет 1 нг/мл [10]. Согласно полученным данным значения в точках I, II, III, IV и V соответствуют значениям, необходимым для обеспечения адекватной анальгезии, однако в точке VI концентрация фентанила в плазме ниже ожидаемой. При этом показатели гемодинамики (*см. табл.*) свидетельствуют о стабильности течения анестезии. Это «несоответствие» скорее всего связано с потенцирующим действием фентанила севофлураном, вследствие чего имеющейся плазменной концентрации фентанила было достаточно для обеспечения необходимого уровня анальгезии. К тому же необходимо принять во внимание тот факт, что к 60-й минуте исследования наиболее травматичный этап оперативного вмешательства был закончен, поэтому имеющаяся плазменная концентрация опиоида была достаточной.

Изменения концентраций фентанила в плазме имели скачкообразный характер. Несмотря на стабильное течение анестезии на всех этапах при болюсном методе введения опиоида, отмечался неоправданно высокий подъем его плазменной концентрации после повторного болюса, который более чем в 1,5 раза превышал необходимый уровень, отмеченный на этапе II, когда при выполнении кожного разреза не было значимых реакций гемодинамики на болевое воздействие. Можно предположить, что на этапе III исходя из концентрации фентанила и при стабильной гемодинамике введение повторного болюса скорее всего было преждевременным, что проявлялось резким подъемом концентрации в плазме.

ВЫВОДЫ

Представленная схема анестезии позволяла обеспечить быструю индукцию, гемодинамическую стабильность на всем протяжении оперативного вмешательства. Значения плазменных концентраций фентанила были достаточны для адекватной интраоперационной анальгезии, однако динамика их изменений указывает на неравномерность, а значит, можно говорить о недостатках болюсного введения опиоидов из-за невозможности прогнозирования создаваемой концентрации в плазме. Данный вид поступления фентанила в организм приводит, с одной стороны, к быстрому снижению концентрации вещества, а с другой – к резкому подъему после очередного болюса. Подобные изменения концентрации могут приводить к тому, что на одних этапах оперативного вмешательства создаются неоправданно высокие концентрации, а на других – недостаточные для адекватного обезболивания.

Литература

1. Бараш П.Дж., Куллен Б.Ф., Стеллинг Р.К. Клиническая анестезиология. – М.: Медицинская литература, 2004, с. 95–97.
2. Буянтян А.А., Мизикова В.М. Рациональная фармакоанестезиология. – М.: Литтера, 2006, с.128–133.
3. Смит Й., Уайт П. Тотальная внутривенная анестезия. – М.: Бином, 2002, с. 66–68.
4. Гельфанд Б.Р., Кириченко П.А., Гриненко Т.Ф. Анестезиология и интенсивная терапия. – М.: Литтера, 2005, с. 148.
5. Петрухин А.С., Дижее А.А. Возможности математического моделирования пропофола в организме / Сб. матер. XI Всероссийского конгресса анестезиологов и реаниматологов. – СПб., 2008, с.440.
6. Absalom A.R., Struys M.M.R.F. Overview of target controlled infusion and total intravenous anaesthesia. Belgium: Academia Press; 2005. p. 4–9; 45–9; 52.
7. Bonke B., Jelicic M. The incidence of awareness during anaesthesia. *Anaesthesia* 1989; 44 (12): 1004–5.