

Использование эффекта взаимного потенцирования препаратов для ингаляционной и внутривенной анестезии

✉ М.Ю. Трашкова, В.В. Лазарев

*Кафедра детской анестезиологии и интенсивной терапии
Российского государственного медицинского университета им. Н.И. Пирогова*

Обзор посвящен взаимному потенцирующему действию препаратов для наркоза. Рассматриваются различные взаимные влияния ингаляционного анестетика севофлурана и опиоида фентанила с учетом их концентраций и доз. На основе проанализированных работ сделан вывод об актуальности изучения фармакокинетических особенностей препаратов, совместно используемых в анестезиологии.

Ключевые слова: севофлуран, фентанил, опиоиды, потенцирующий эффект, дети, фармакокинетика.

Потенцирующий эффект различных препаратов, применяющихся в анестезиологии, особенно если это взаимодействие соотносится с анальгетическим и гипнотическим компонентами, всегда представляет интерес для разработки и внедрения новых методик общей и регионарной анестезии.

Известно, что ингаляционные анестетики обладают анальгетическим эффектом [1]. Поэтому кроме понятия **минимальная альвеолярная концентрация** (МАК — концентрация ингаляционного анестетика, при которой у 50% пациентов нет двигательной реакции на разрез кожи) существует ее производное, МАК_{бар} (blockade of adrenergic response) — альвеолярная концентрация, которая блокирует адренергический ответ (и, следовательно, гемодинамические сдвиги) на разрез кожи у 50% пациентов [2].

При одних и тех же концентрациях севофлуран обладает меньшей анальгетической

активностью, чем изофлуран и фторотан. Для изофлурана МАК_{бар} равна 1,3 МАК, т.е. для блокады гемодинамических сдвигов у 50% больных в ответ на разрез кожи нужна концентрация в 1,3 больше, чем для блокады движений [3]. У севофлурана МАК приблизительно на 50% ниже, чем у изофлурана, и варьирует в кислороде от 3,3% для новорожденных до 1,58% для взрослых пациентов [4–8].

Комбинация ингаляционных анестетиков оказывает на МАК аддитивный эффект (1% снижения МАК на каждый 1% закиси азота). У детей эффект закиси азота на МАК севофлурана не пропорционален концентрации: газовая смесь с 60% закисью азота снижает МАК севофлурана на 24% [9]. Также МАК ингаляционного анестетика снижается с возрастом, при гипотермии, воздействии на центральную нервную систему опиоидов, бензодиазепинов, клонидина, острой интоксикации этанолом, беременности [10, 11].

Практически все ингаляционные анестетики обладают кардиодепрессивным

Контактная информация: Трашкова Марина Юрьевна, nanfor@narod.ru

эффектом. У ингаляционных анестетиков последнего поколения (изофлурана и севофлурана) этот эффект менее выражен и происходит в основном за счет вазодилатации, а не прямого угнетения миокарда [12].

Для внутривенных анестетиков и анальгетиков существует показатель эффективной концентрации (effective concentration – EC_{50}) – это концентрация препарата в крови, при достижении которой у 50% больных отсутствует двигательная реакция на разрез кожи. Например, для пропофола EC_{50} составляет 6,0 мкг/мл, а при ингаляции закиси азота EC_{50} снижается до 4,5 мкг/мл [13].

При использовании рокурония в сочетании с закисью азота и севофлураном EC_{50} рокурония снижается, что говорит о синергическом эффекте севофлурана по отношению к миорелаксантам [14].

Как и МАК для ингаляционных анестетиков, EC_{50} для внутривенных анестетиков и анальгетиков является расчетной величиной, и поэтому зачастую EC_{50} не отражает реальной концентрации препарата в плазме у данного пациента. Таким образом, они не могут служить показателем глубины анестезии у конкретного пациента. Поскольку точкой приложения для анестетиков и анальгетиков является центральная нервная система, то для проведения адекватной по глубине анестезии необходимо проводить непрерывный мониторинг ее функционального состояния.

Практически все ингаляционные анестетики в различной степени повышают мозговой кровоток [15], но механизм и степень выраженности такого действия еще недостаточно изучены, в особенности у детей. Возможно, увеличение мозгового кровотока приводит к изменению метаболизма в клетках головного мозга, где находятся опиоидные рецепторы, являющиеся точкой приложения для опиоидов, поэтому при анестезиологическом пособии с использованием множества фармакологичес-

ких препаратов об их взаимодействиях можно только догадываться.

В конце 1990-х годов появились данные о том, что небольшие дозы опиоида (в пределах болеутоляющего диапазона) приводят к сокращению МАК ингаляционного анестетика, а при дальнейшем увеличении дозы опиоида наблюдается лишь небольшое снижение МАК ингаляционного анестетика [16]. Это явление получило название “потолочного” эффекта опиоида – при превышении некоторой предельной концентрации опиоида не происходит дальнейшего снижения MAK_{bar} ингаляционного анестетика.

Подобная закономерность наблюдалась и в более раннем исследовании у взрослых пациентов [17]. При совместном использовании изофлурана и закиси азота в концентрации 60% с внутривенным введением фентанила в дозе 1,5 мкг/кг MAK_{bar} снижалась более чем в 2 раза, тогда как дальнейшее увеличение дозы фентанила до 3 мкг/кг не приводило к снижению MAK_{bar} . Период восстановления после анестезии зависел от совокупного применения обоих препаратов для анестезии, поскольку в данном случае доза и концентрация каждого препарата были меньше, чем если бы они применялись изолированно.

В 1999 г. T. Katoh et al. опубликовали статью о потенцирующем эффекте севофлурана и фентанила [18]. Цель исследования состояла в том, чтобы определить МАК и MAK_{bar} севофлурана (с использованием и без использования закиси азота) в комбинации с фентанилом. В исследовании приняло участие 226 пациентов, рандомизированных на две группы по ингаляционным агентам: только севофлуран или севофлуран и закись азота. Затем эти группы были поделены на 5 подгрупп с различными целевыми концентрациями фентанила. В исследовании был проанализирован ответ на стандартный болевой раздражитель при определенных концентрациях севофлурана. Фентанил в целевой концентрации 3 нг/мл

приводил к быстрому и выраженному снижению МАК севофлурана – на 61% и MAK_{bar} – на 83%. Концентрация фентанила 6 нг/мл приводила только к небольшому дополнительному уменьшению МАК и MAK_{bar} севофлурана – на 13 и 9% соответственно. В присутствии закиси азота в объемной концентрации 66% МАК и MAK_{bar} севофлурана также снижались с увеличением концентрации фентанила, но “потолочный” эффект опиоида не наблюдался.

Позже были опубликованы работы, в которых отмечалось взаимодействие между опиоидами и ингаляционными анестетиками (изофлураном, десфлураном и севофлураном), а также сообщалось, что опиоиды снижают MAK_{bar} ингаляционных анестетиков [19–22].

В двойном слепом рандомизированном исследовании [23] изучался эффект добавления закиси азота к севофлурану при двух различных целевых концентрациях (1 и 3 нг/мл) опиоида ремифентанила. В исследовании участвовало 102 пациентки в возрасте от 20 до 50 лет, подвергшихся общей анестезии в абдоминальной хирургии. Одна группа пациенток получала севофлуран в 100% кислороде, а другая группа – севофлуран с 40% кислородом и 60% закисью азота. Далее в каждой группе больным вводили ремифентанил с целевой концентрацией 1 или 3 нг/мл. Ответ на хирургический разрез был определен через 20 мин от начала постоянной инфузии ремифентанила. Итогом исследования стал вывод о том, что добавление к севофлурану 60% закиси азота снижало МАК севофлурана на 70% при использовании целевой концентрации ремифентанила 1 нг/мл и на 50% – при концентрации ремифентанила 3 нг/мл.

В исследовании у взрослых пациентов в возрасте 20–50 лет, которые получали пропофол, цисатракурий и севофлуран (без или со смесью 60% закиси азота в кислороде) и различные концентрации ремифента-

нила, от 1 до 3 нг/мл, оценивался ответ на хирургический разрез по гемодинамическим показателям. В группе, где использовалась целевая концентрация ремифентанила 1 нг/мл, происходило уменьшение MAK_{bar} севофлурана на 60%, а увеличение целевой концентрации ремифентанила до 3 нг/мл приводило к дальнейшему уменьшению MAK_{bar} севофлурана еще на 30% [24].

В отечественной литературе также имеются сообщения о взаимном потенцировании эффектов севофлурана и фентанила [25].

Известны возрастные особенности эффективности анестетиков: МАК уменьшается с увеличением возраста. Для поддержания одинаковой глубины анестезии у грудных детей требуется увеличение МАК анестетика приблизительно на 30% по сравнению с таковой у взрослых пациентов, причина чего до настоящего времени остается неясной.

У 61 ребенка в возрасте от 2 до 6 лет было установлено, что MAC_{bar} севофлурана составляла 1,45 МАК в комбинации с 60% закисью азота и 40% кислорода [26]. При введении фентанила в дозе 2 мкг/кг она снижалась до 0,63 МАК, а увеличение дозы опиоида до 4 мкг/кг способствовало дальнейшему снижению MAC_{bar} – до 0,38 МАК, в отличие от взрослых пациентов, у которых при исследованиях с изофлураном и севофлураном наблюдался “потолочный” эффект [3, 18].

Взаимодействие галогенсодержащих анестетиков (севофлурана, изофлурана, десфлурана и энфлурана) и закиси азота рассматривается как аддитивное [27], а их взаимный потенцирующий эффект гораздо меньше, чем сообщалось в более ранних публикациях [28].

Японские исследователи продемонстрировали, что комбинация ксенона и закиси азота с севофлураном уменьшает адренергическую реакцию на разрез кожи [29]. Ко-

личественная оценка MAK_{bar} севофлурана проводилась при различных концентрациях указанных ингаляционных анестетиков. При использовании севофлурана совместно с 1 MAK ксенона, 0,7 MAK ксенона и 0,7 MAK закиси азота MAK_{bar} севофлурана составила 2,1; 2,7 и 2,6 соответственно. Исследователи заключили, что, хотя 1 MAK ксенона оказывает более мощный подавляющий эффект на адренергический ответ при разрезе кожи, чем 0,7 MAK ксенона или 0,7 MAK закиси азота, ксенон и закись азота имеют подобный подавляющий эффект при 0,7 MAK .

В современной литературе стали появляться сообщения об эпилептогенной активности севофлурана в концентрации $>1,5$ MAK [30]. Практические рекомендации по устранению или ослаблению этого эффекта включают использование комбинаций препаратов (бензодиазепины, наркотические анальгетики, закись азота), позволяющих снизить MAK_{bar} севофлурана ниже уровня, способного вызвать судорожную активность.

В современной литературе нет данных о прямом взаимодействии ингаляционных анестетиков и опиоидов, поэтому можно предполагать их опосредованное влияние друг на друга или синергизм в их взаимодействии. Глубина анестезии в основном зависит от напряжения ингаляционного анестетика в головном мозге, что определяется его напряжением в крови и, соответственно, такими физиологическими параметрами, как объем альвеолярной вентиляции и сердечный выброс пациента. У детей вследствие высокого отношения между альвеолярной вентиляцией и функциональной остаточной емкостью легких происходит быстрое увеличение альвеолярной концентрации анестетика, что приводит к более быстрому потреблению и распределению летучих анестетиков, чем у взрослых. Также имеет значение высокий сердечный индекс и относительно высокая его

пропорция в мозговом кровотоке. Это приводит к тому, что у детей введение в анестезию и выход из нее при прочих равных условиях происходит быстрее, чем у взрослых. Вместе с тем возможно и очень быстрое развитие кардиодепрессивного эффекта.

Данные имеющихся исследований о взаимодействии ингаляционного анестетика севофлурана и опиоидного анальгетика фентанила оставляют неясными вопросы о степени снижения MAK_{bar} севофлурана у детей (младше 2 лет, а также у детей с классом II по шкале ASA – American Society of Anesthesiologists) при использовании различных концентраций фентанила, а также о его “потолочном” эффекте у детей. Остается неясным влияние закиси азота на MAK_{bar} севофлурана как у взрослых, так и у детей, а из этого следуют затруднения в понимании “чистых” потенцирующих эффектов севофлурана и опиоида. Подавляющее большинство исследований было проведено с использованием в качестве опиоидного анальгетика ремифентанила, тогда как в отечественной практике при оперативном вмешательстве используется в основном фентанил. Также нет ни одного исследования, которое бы отражало адекватность анестезии не по отношению к стандартному болевому раздражителю, а по отношению к раздражителю, затрагивающему рефлексогенные зоны. В частности, речь идет о гортанно-глоточных рефлекссах, вызываемых интубацией трахеи, тампонадой ротоглотки или постановкой роторасширителя – например, при челюстно-лицевых операциях, при которых именно воздействие на рефлексогенные зоны является зачастую самым болезненным этапом операции. К тому же данные манипуляции предшествуют стандартному болевому раздражителю и запускают реакцию симпатoadреналовой системы, после чего практически невозможно судить об адекватности анестезии по отношению к дальнейшим хирургическим манипуляциям.

Дальнейшее изучение взаимодействий ингаляционных анестетиков и опиоидов с учетом их фармакокинетики и отношений концентраций позволит разработать оптимальную методику эндотрахеальной анестезии при диагностических и лечебных вмешательствах у детей, составить алгоритм применения различных способов индукции у детей с учетом возраста, вида проводимого вмешательства и технической оснащенности. Это будет способствовать снижению частоты интраоперационных и послеоперационных осложнений анестезии, сокращению сроков пробуждения, экстубации и перевода больных из отделения интенсивной терапии, а также улучшению переносимости анестезии за счет меньшей частоты послеоперационной тошноты и рвоты.

Список литературы

1. *Лекманов А.У., Салтанов А.И.* Современные компоненты общей анестезии у детей // Вестн. интенс. тер. 1999. № 2. С. 10–12.
2. *Roizen M.F., Hornagan R.W., Frazer B.M.* Anesthetic doses blocking adrenergic (stress) and cardio vascular responses to incision MAC BAR // Anesthesiology. 1981. V. 54. № 5. P. 390–398.
3. *Daniel M., Weiskopf R.B., Noorani M.* Fentanyl augments the blockade of the sympathetic response to incision (MAC-BAR) produced by desflurane and isoflurane: desflurane and isoflurane MAC-BAR without and with fentanyl // Anesthesiology. 1998. V. 88. № 1. P. 43–52.
4. *Targ A.G., Yasuda N., Eger El.* Sevoflurane, isoflurane, and halothane in plastics and rubber composind a conventional anesthetic circuit // Anesth. Analg. 1989. V. 69. № 2. P. 218–243.
5. *Lerman J., Sikich N., Kleinman S.* The pharmacology of sevoflurane in infants and children // Anesthesiology. 1994. V. 80. № 4. P. 814–838.
6. *Katoh T., Ikeda K.* Minimum alveolar concentration of sevoflurane in children // Br. J. Anaesth. 1992. V. 68. № 2. P. 139–180.
7. *Fragen R.J., Dunn K.* Determination of the minimum alveolar concentration of sevoflurane with and without nitrous oxide in elderly and young adults // Anesthesiology. 1994. V. 81. № 3. P. A361.
8. *Kimura T., Watanabe S., Asakura N.* Determination of endtidal sevoflurane concentration for tracheal intubation and minimum alveolar anesthetic concentration in adults // Anesth. Analg. 1994. V. 79. № 2. P. 378–459.
9. *Fisher D.M., Zwass M.S.* MAC of desflurane in 60% nitrous oxide in infants and children // Anesthesiology. 1992. V. 76. № 3. P. 354–360.
10. *Nakajima Y., Nakajima R., Ikeda K.* The effect of pentazocine on minimum alveolar concentration of sevoflurane for adults and elderly patients // Anesth. Analg. 1993. V. 76. № 2. P. S282.
11. *Бараш П.Д., Куллен Б.Ф., Стэллинг Р.К.* Клиническая анестезиология. М.: Мед. лит-ра, 2004. С. 592.
12. *Мюра И.* Севофлюран у детей: все ли здесь так хорошо? // Актуальн. проб. анестезиол. и реаниматол. 2008. № 3. С. 75–79.
13. *Davidson J.A., Macleod A.D., Howie J.C. et al.* Effective concentration 50 for propofol with and without 67% nitrous oxide // Acta Anaesthesiol. Scand. 1993. V. 37. № 5. P. 458–522.
14. *Woloszczuk-Gebicka B., Wyska E., Grabowski T. et al.* Pharmacokinetic-pharmacodynamic relationship of rocuronium under stable nitrous oxide-fentanyl or nitrous oxide-sevoflurane anesthesia in children // Paediatr. Anaesth. 2006. V. 16. № 7. P. 761–769.
15. *Molnar C., Settakis G., Sárkány P. et al.* Effect of sevoflurane on cerebral blood flow and cerebrovascular resistance at surgical level of anaesthesia: a transcranial Doppler study // Eur. J. Anaesthesiol. 2006. V. 14. P. 1–6.
16. *Gómez de Segura I.A., de la Vibora J.B., Aguado D.* Opioid tolerance blunts the reduction in the sevoflurane minimum alveolar concentration produced by remifentanyl in the rat // Anesthesiology. 2009. V. 110. № 5. P. 1133–1141.
17. *Glass P.S., Gan T.J., Howell S., Ginsberg B.* Drug interactions: volatile anesthetics and opioids // J. Clin. Anesth. 1997. V. 9. № 6. P. 18–22.
18. *Katoh T., Kobayashi S., Suzuki A. et al.* The effect of fentanyl on sevoflurane requirements for somatic and sympathetic responses to surgical incision // Anesthesiology. 1999. V. 90. № 2. P. 398–405.
19. *Dedola E., Albertin A., Poli D. et al.* Effect of nitrous oxide on desflurane MACBAR at two target-controlled concentrations of remifentanyl // Minerva Anesthesiol. 2008. V. 74. № 5. P. 165–237.

20. *Albertin A., Dedola E., Bergonzi P.C. et al.* The effect of adding two target-controlled concentrations (1–3 ng mL⁻¹) of remifentanyl on MAC BAR of desflurane // *Eur. J. Anaesthesiol.* 2006. V. 23. № 6. P. 510–516.
21. *Wilson D., Pettifer G.R., Hosgood G.* Effect of transdermally administered fentanyl on minimum alveolar concentration of isoflurane in normothermic and hypothermic dogs // *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 2006. V. 228. № 7. P. 1042–1048.
22. *Allweiler S., Brodbelt D.C., Borer K. et al.* The isoflurane-sparing and clinical effects of a constant rate infusion of remifentanyl in dogs // *Vet. Anaesth. Analg.* 2007. V. 34. № 6. P. 388–481.
23. *Albertin A., Casati A., Bergonzi P.C. et al.* The effect of adding nitrous oxide on MAC of sevoflurane combined with two target-controlled concentrations of remifentanyl in women // *Eur. J. Anaesthesiol.* 2005. V. 22. № 6. P. 431–438.
24. *Albertin A., Casati A., Bergonzi P. et al.* Effects of two target-controlled concentrations (1 and 3 ng/ml) of remifentanyl on MAC(BAR) of sevoflurane // *Anesthesiology.* 2004. V. 100. № 2. P. 255–264.
25. *Александрова Е.Д., Гречихин А.А., Лавриненко Н.А.* Анестезия севораном (севофлюраном) в урологии // *Молодежь и наука: итоги и перспективы.* 2008. № 3. С. 10.
26. *Katoh T., Kobayashi S., Suzuki A. et al.* Fentanyl augments block of sympathetic responses to skin incision during sevoflurane anaesthesia in children // *Br. J. Anaesth.* 2000. V. 84. P. 63–66.
27. *Nickalls R.W.D., Mapleson W.W.* Age-related iso-MAC charts for isoflurane, sevoflurane and desflurane in man // *Br. J. Anaesth.* 2003. V. 91. № 2. P. 170–174.
28. *Röpcke H., Wirz S., Bouillon T. et al.* Pharmacodynamic interaction of nitrous oxide with sevoflurane, desflurane, isoflurane and enflurane in surgical patients: measurements by effects on EEG median power frequency // *Eur. J. Anaesthesiol.* 2001. V. 18. № 7. P. 440–449.
29. *Nakata Y., Goto T., Ishiguro Y. et al.* Anesthetic doses of sevoflurane to block cardiovascular responses to incision when administered with xenon or nitrous oxide // *Anesthesiology.* 1999. V. 91. № 2. P. 369–442.
30. *Constant I., Seeman R., Murat I.* Sevoflurane and epileptiform EEG changes // *Paediatr. Anaesth.* 2005. V. 15. P. 266–340.

Use of Mutual Potentiation of Medications for Inhalational and Intravenous Anesthesia

M.Yu. Trashkova and V.V. Lazarev

The review is devoted to the mutual potentiative action of medications used for general anesthesia. The paper contains various facts of mutual influence of inhalational anesthetic sevoflurane, and opioid fentanyl, taking into account their concentrations and doses. Authors point out on importance of pharmacokinetic parameters of medications combinations used in current anesthesiology.

Key words: sevofluran, opioid analgesic, fentanyl, potentiating effect, children, pharmacokinetics.