

УДК 616.89-008.614:615.21

БАБАК С.И., КРУТОЙ С.В., ЗЛОЧЕВСКИЙ А.Н.

КУ КОС «Киевская областная клиническая больница»

ПАНТЕС А.В.

Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика, г. Киев

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА ПРОПОФОЛ-НОВО В НАШЕЙ КЛИНИКЕ

Резюме. Статья посвящена эффектам Пропофола-Ново — современного анестетика с быстрым началом анестезии, короткой продолжительностью действия и быстрым пробуждением после окончания введения. Описаны фармакологические свойства препарата, его преимущества среди других анестетиков.

Ключевые слова: анестетик, анестезия, седация, Пропофол-Ново.

Пропофол — современный и хорошо себя зарекомендовавший внутривенный анестетик. Он представляет собой препарат с быстрым началом анестезии, короткой продолжительностью действия и быстрым пробуждением после окончания введения [1]. Препарат получил широкое распространение как во всех областях анестезиологии, так и в интенсивной терапии для седации. В нашей клинике используется Пропофол-Ново, который хорошо зарекомендовал себя для поддержки анестезии во время самых разных операций — от лапароскопических в «хирургии одного дня» до длительных операций на органах грудной клетки, брюшной полости — и как обеспечение анестезии при нейрохирургических операциях.

Пропофол был разработан в Великобритании в компании Imperial Chemical Industries, под рабочим названием I.C.I. 35868. Созданные в начале 1970-х годов производные фенола со снотворными свойствами привели к разработке 2,6-диизопропилфенола. Первые клинические испытания, проведенные в 1977 году, показали возможность применения пропофола как анестетика для вводного наркоза [3]. При этом в качестве растворителя препарата использовался кремофор EL (полиэтоксилированное касторовое масло). Однако в связи с анафилактическими реакциями на кремофор эта форма препарата была изъята с фармакологического рынка [5]. В 1985 году была разработана форма пропофола в виде 1% (10 мг/мл) изотонической эмульсии, содержащей соевое масло (10%), гидроксид натрия, очищенные яичные фосфолипиды и воду. Эмульсифицированная форма поступила на фармрынок в 1986 году под торговым названием Диприван (сокращение от англ. diisopropyl intravenous anesthetic — диизопропиловый внутривенный анестетик). Благодаря своим уникальным свойствам пропофол получил широкое распространение в мировой анестезиологии.

На нашем рынке широко используется пропофол украинского производства под торговым названием Пропофол-Ново.

Пропофол-Ново (2,6-диизопропилфенол) — химически инертное производное фенола, состоит из фенольного кольца, к которому присоединены две изопропильные группы [7]. Препарат практически нерастворим в воде, но хорошо растворяется в жирах, что и объясняет современный состав растворителя препарата: 10% — соевое масло, 1,2% — очищенные яичные фосфолипиды (эмульгатор), 2,25% — глицерин и гидроксид натрия для регулирования pH. Эмульсия Пропофол-Ново — непрозрачная слегка вязкая жидкость бело-молочного цвета. Такой цвет объясняется рассеиванием света мелкими (примерно 150 нм) капельками масла, которое она содержит. Препарат выпускается во флаконах, что гораздо удобнее в клинической практике, чем ампульная форма выпуска. Флакон препарата содержит 20 мл 1% раствора пропофола (10 мг/мл).

Механизм действия Пропофола-Ново заключается в стимуляции альфа-субъединиц ГАМК-рецепторов головного мозга путем активации хлоридных ионных каналов. Кроме того, он также ингибирует NMDA-рецепторы [10, 11].

Фармакологические свойства Пропофола-Ново имеют свои особенности. Так как Пропофол-Ново очень хорошо растворяется в жирах, в достаточной дозе для индукции (2–2,5 мг/кг массы тела) он быстро поступает в кровь и из крови в мозг и ткани. Сон наступает приблизительно через 30 мин. Метаболизм препарата осуществляется в печени, а выводятся метаболиты почками. Клиренс пропофола

© Бабак С.И., Крутой С.В., Злочевский А.Н., Пантес А.В., 2014

© «Медицина неотложных состояний», 2014

© Заславский А.Ю., 2014

1,5 л/мин, что быстрее, чем скорость кровотока в печени, таким образом, есть предположение, что он метаболизируется еще и в легких. Печеночная недостаточность не меняет фармакокинетику препарата, за исключением незначительного удлинения времени пробуждения [18]. У пациентов с ожогами при введении препарата наблюдается более высокая его концентрация в плазме, чем у пациентов без ожогов, период полужизни короче, время элиминации продолжительнее, клиренс выше. В нашей клинике мы широко используем Пропофол-Ново также для анестезиологического обеспечения при нейрохирургических операциях. При внутривенном введении препарат снижает мозговой кровоток прямо пропорционально дозе [1, 14]. При инфузии со скоростью 3,6 и 12 мг/кг/ч мозговой кровоток снижался на 7,28 и 39 % соответственно. При повышенной дозе до 12 мг/кг/ч помимо снижения мозгового кровотока уменьшается потребление кислорода на 22 %, а интенсивность метаболизма глюкозы — на 36 %. Были опубликованы данные о том, что у мышей, подвергнутых гипоксии, при выходе из наркоза пропофолом повышалась выживаемость. Неврологические повреждения при ишемии мозга на фоне анестезии пропофолом были значительно меньшими, чем на фоне анестезии N_2O и фентанилом [1, 14]. Также пропофол дозозависимо снижает ВЧД и, как правило, понижает артериальное давление, вследствие чего снижается церебральное перфузионное давление.

Поддержание анестезии Пропофолом-Ново имеет массу преимуществ. Индукция в наркоз проходит мягко и быстро. Для молодых пациентов индукционная доза составляет 2–2,5 мг/кг внутривенно. Рекомендовано вводить пропофол для индукции со скоростью 40 мг/10 с, наблюдая клинику анестезии. Ослабленным пациентам необходимо вводить в меньшей дозе — 1–1,5 мг/кг и медленнее. Внутривенное введение болюсной дозы Пропофола-Ново сопровождается снижением систолического, диастолического и среднего артериального давления, системного сосудистого сопротивления и не влияет на частоту сердечных сокращений или несколько снижает ее. Стабилизирующее действие на гемодинамику оказывает кетамин, если он используется как анальгетический компонент премедикации перед пропофоловым наркозом. Для поддержания анестезии с использованием постоянной инфузии взрослым Пропофол-Ново вводят со скоростью 4–12 мг/кг/ч, а детям — 9–15 мг/кг/ч. Анестезию можно поддерживать и повторными болюсными введениями по 25–50 мг, но введение препарата с помощью постоянной инфузии позволяет снизить гипотензивный эффект и угнетение дыхания. Наша практика показывает, что после использования пропофола пациенты просыпаются через 5–7 мин после окончания инфузии, они почти не испытывают усталости и менее сонливы по сравнению с пациентами, у которых использовались другие внутривенные анестетики, такие как тиопентал натрия, натрия оксибутират. Амнезия после пропофола воз-

никает только во время введения, без влияния на память и другие когнитивные функции мозга. Пропофол рекомендуют для использования у пациентов с предрасположенностью к злокачественной гипертермии. Также Пропофол-Ново не влияет на синтез стероидов и высвобождение гистамина [3, 5, 18], что актуально при анестезии у больных с бронхиальной астмой.

Так как Пропофол-Ново не имеет анальгетических свойств, его используют совместно с фентанилом, сульфентанилом, ремифентанилом. Мощные опиоиды группы фентанила (суфентанил, ремифентанил) при совместном применении снижают и распределение, и клиренс пропофола. Синергизм опиоидов и Пропофола-Ново позволяет снизить вводимое количество препарата, что при непродолжительных вмешательствах не ухудшает параметры восстановления после анестезии [15, 16]. В нашей клинике мы используем Пропофол-Ново и фентанил в качестве гомогенного раствора в одном шприце для индукции в анестезию. Этот раствор помогает снизить болевое раздражение венозной стенки, обеспечить мягкую индукцию в наркоз и простоту введения препарата. У нас накопился большой опыт использования Пропофола-Ново в одном шприце с фентанилом, что обеспечивает безопасность, хорошие результаты пробуждения и комфорт пациентов во время анестезии. В исследованиях описаны методы введения опиоидов и пропофола в одном шприце также для длительных внутривенных инфузий, что помогает обеспечить проведение качественной анальгоседации и адаптации пациента к механической вентиляции легких в отделениях интенсивной терапии [15]. Исследования показали, что микс пропофола с опиоидами сохраняется гомогенным на протяжении 5 часов. На протяжении этого времени клиницисты могут быть уверены в гомогенности раствора [15–17].

Как и все другие препараты, Пропофол-Ново имеет свои побочные эффекты, понимание которых дает возможность анестезиологу избежать негативных последствий для пациента. Во время проведения анестезии пропофолом возможны случаи артериальной гипотензии и брадикардии, угнетения самостоятельного дыхания до апноэ после индукции в анестезию. Существует прямая зависимость между гипотензией и дозой препарата. Аллергические реакции после использования пропофола происходят очень редко. Многие авторы не рекомендуют вводить пропофол, если в анамнезе присутствует анафилаксия к мышечным релаксантам [13, 17].

Необходимо помнить, что пропофол растворяется в жировой эмульсии и является питательной средой для бактерий. Бактериальное загрязнение вскрытых и неиспользованных флаконов с пропофолом происходит в среднем через 8 часов. После введения такого раствора из ранее вскрытого флакона возможно развитие септического процесса [17–19]. Наиболее опасные осложнения использования пропофола связаны с его длительной инфузией в палатах интенсивной терапии. Описано возникнове-

ние «синдрома инфузии пропофола», при котором возникают тяжелый метаболический ацидоз, рабдомиолиз, острая почечная недостаточность, миокардиальная недостаточность и гиперлипидемия. Синдром сопровождается высокой летальностью. Дополнительным фактором риска является использование катехоламинов и глюкокортикоидов. Также возникают и другие, более редкие осложнения, такие как дегидратация, повышение осмолярности плазмы, острый панкреатит, нарушение функции печени, тремор, гипертонус и другие [18, 19]. Позитивные эффекты препарата значительно превосходят его недостатки. Для проведения качественной анестезии и седации необходим индивидуальный подбор дозы каждому пациенту.

Выводы

Пропофол-Ново — качественный современный отечественный препарат, который широко и эффективно используется многими анестезиологами. Использование в нашей клинике Пропофола-Ново и фентанила в качестве гомогенного раствора в одном шприце для индукции в анестезию помогает снизить болевое раздражение венозной стенки, обеспечить мягкую индукцию в наркоз и простоту введения препарата. Для проведения качественной анестезии и седации необходим индивидуальный подбор дозы каждому пациенту.

Список литературы

1. Короткоручко А.А., Полищук Н.Е. Анестезия и интенсивная терапия в нейрохирургии. — К.: Четверта хвиля, 2004. — 30 с.
2. Miner J.R., Burton J.H. *Clinical practice advisory: Emergency department procedural sedation with propofol* // *Annals of Emergency Medicine*. — 2007. — 50(2). — 182-7; 187.e1. Epub 2007 Feb 23.
3. Euliano T.Y., Gravenstein J.S. *A brief pharmacology related to anesthesia* // *Essential anesthesia: from science to practice*. — Cambridge, UK: Cambridge University Press, 2004. — P. 173.
4. Kay B., Rolly G. I.C.I. 35868 — *The effect of a change of formulation on the incidence of pain after intravenous injection* // *Acta Anaesthesiol Belg*. — 1977. — 28(4). — 317-22.
5. Эйтенкенхед А.Р. *Руководство по анестезиологии: В 2 томах*. — М.: Медицина, 1999. — Т. 1. — 488 с.
6. Бунятыян А.А., Мизиков В.М., Бабалян Г.В., Борисова Е.О. и др. *Рациональная фармакоанестезиология*. — М.: Литтерра, 2006. — 800 с.

7. Калви Т.Н., Уильямс Н.Е. *Фармакология для анестезиолога. Книга 1*. — М.: Бином, 2007. — 180 с.

8. Office of Communications, Center for Drug Evaluation and Research. *Lusedra (Brand Name Drug)*. Drugs@FDA. Silver Spring, Maryland: Division of Information Services, U.S. Food and Drug Administration. — 2011.

9. Trapani G., Latrofa A., Franco M., Altomare C., Sanna E., Usala M., Biggio G., Liso G. *Propofol analogues: synthesis, relationships between structure and affinity at GABAA receptor in rat brain, and differential electrophysiological profile at recombinant human GABAA receptors* // *Journal of Medicinal Chemistry*. — 1998. — 41(11). — 1846-54.

10. Krasowski M.D., Jenkins A., Flood P., Kung A.Y., Hopfinger A.J., Harrison N.L. *General anesthetic potencies of a series of propofol analogs correlate with potency for potentiation of gamma-aminobutyric acid (GABA) current at the GABA(A) receptor but not with lipid solubility* // *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. — 2001. — 297(1). — 338-51.

11. Krasowski M.D., Hong X., Hopfinger A.J., Harrison N.L. *4D-QSAR analysis of a set of propofol analogues: mapping binding sites for an anesthetic phenol on the GABA(A) receptor* // *Journal of Medicinal Chemistry*. — 2002. — 45(15). — 3210-21.

12. Haeseler G., Leuwer M. *High-affinity block of voltage-operated rat IIA neuronal sodium channels by 2,6 di-tert-butylphenol, a propofol analogue* // *European Journal of Anaesthesiology*. — 2003. — 20(3). — 220-4.

13. Haeseler G., Karst M., Foadi N., Gudehus S., Roeder A., Hecker H., Dengler R., Leuwer M. *High-affinity blockade of voltage-operated skeletal muscle and neuronal sodium channels by halogenated propofol analogues* // *British Journal of Pharmacology*. — 2008. — 155(2). — 265-75.

14. Koskinen L.O., Bill A. *Regional cerebral, ocular and peripheral vascular effects of naloxone and morphine in unanesthetized rabbits* // *Acta Physiol Scand*. — 1983. — 119(3). — 235-241.

15. Ghouri A.F., Bernstein C.A. *Propofol-Opioid Mixtures During Prolonged Infusions* // *Anesthesia & Analgesia*. — 1996. — Vol. 82, Issue 4. — P. 888-889.

16. Драшкович В., Кнежевич С., Радованович Д. *Ондансетрон, альфентанил и закись азота в профилактике боли при инъекции пропофола* // *International Anesthesia Research Society*. — 1996.

17. Adam M. *Drug Synergy Invites Simple TIVA Technique—Two Agents, One Syringe Provides Effective Anesthetic* // *Clinical Anesthesiology*. — 2010, Feb. — Vol. 36. — 2.

18. *Анестезіологія та інтенсивна терапія* / За ред. І.П. Шлапака. — К.: Ніка Принт, 2013. — 262 с.

19. Миленин В.В. *Нежелательные эффекты и осложнения после анестезии пропофолом* // *Анестезиология и реаниматология*. — 1998. — № 1. — С. 72-75.

20. Sabsovich I., Rehman Z., Yunen J., Coritsidis G. *Propofol infusion syndrome: a case of increasing morbidity with traumatic brain injury* // *Am. J. Crit. Care*. — 2007. — 16(1). — 82-5.

Получено 29.06.14 ■

Бабак С.І., Крутий С.В., Злочевський О.М.
КЗ КОР «Київська обласна клінічна лікарня»

Пантес Г.В.

Національна медична академія післядипломної освіти
ім. П.Л. Шупика, м. Київ

ДОСВІД ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТУ ПРОПОФОЛ-НОВО В НАШІЙ КЛІНІЦІ

Резюме. Стаття присвячена ефектам Пропофолу-Ново — сучасного анестетика зі швидким початком анестезії, короткою тривалістю дії і швидким пробудженням після закінчення введення. Описано фармакологічні властивості препарату, його переваги серед інших анестетиків.

Ключові слова: анестетик, анестезія, седация, Пропофол-Ново.

Babak S.I., Krutoy S.V., Zlochevsky A.N.

Municipal Institution of Kyiv Regional Council «Kyiv Regional Clinical Hospital»

Pantes A.V.

National Medical Academy of Postgraduate Education
named after P.L. Shupik, Kyiv, Ukraine

EXPERIENCE OF PROPOFOL-NOVO APPLICATION IN OUR CLINIC

Summary. The article deals with the effects of Propofol-Novo — modern anesthetic with a rapid onset of anesthesia, short duration of action and rapid recovery after the end of introduction. The pharmacological properties of the drug, its advantages among other anesthetics are described.

Key words: anesthetic, anesthesia, sedation, Propofol-Novo.