

УДК: 616.211-089.5-036.6

ПРОПОФОЛ - ПЕРСПЕКТИВНОЕ ИНДУКЦИОННОЕ НЕИНГАЛЯЦИОННОЕ НАРКОЗНОЕ СРЕДСТВО В СОВРЕМЕННОЙ АНЕСТЕЗИОЛОГИИ

Карнаух Э.В., Сулейманов Р.Л.

Харьковский Национальный медицинский университет (61022, Украина, Харьков, просп. Ленина, дом 4. Харьковский Национальный медицинский университет), e-mail: ella69k@mail.ru

Представлены современные данные про механизм действия, особенности фармакодинамики и фармакокинетики, фармакологические эффекты и особенности клинического применения препарата Пропофол - неингаляционного наркозного средства с седативным эффектом. Освещена история создания препарата. Рассмотрены схемы применения по основным клиническим показаниям в практике врача анестезиолога-реаниматолога с целью обеспечения рациональной общей анестезии для проведения хирургических и диагностических вмешательств у пациентов различного возраста. Проанализированы возможные побочные эффекты, и противопоказания, взаимодействие с другими препаратами.

Ключевые слова: наркоз, общая анестезия, неингаляционный наркоз, пропофол.

PROPOFOL AS THE PERSPECTIVE INDUCTION NOT INHALATION DRUG FOR GENERAL ANESTHESIA IN MODERN ANESTHESIOLOGY

Karnaugh E.V., Suleymanov R.L.

The Kharkiv National Medical University (61022, Ukraine, Kharkov, Lenin's prospect, 4.

The Kharkiv National Medical University), e-mail: ella69k@mail.ru

Modern data about the mechanism of action, particularly pharmacodynamics and pharmacokinetics, pharmacological effects and clinical features of applications drug Propofol as the non-inhalation agent with general anesthetic with a sedative effects presented in this article. Short history of the creation of this drug. Considered the application of the schemes on the main clinical indications in clinical practices of doctor-anaesthetist to ensure rational general anesthesia for the surgical and diagnostic procedures in patients of different ages. The possible side effects and contraindications, interactions with other drugs presented in this article.

Key Words: anesthesia, general anesthesia, non-inhalation anesthesia, propofol.

В современной анестезиологии перспективным неингалационным наркозным средством является ПРОПОФОЛ (*Propofol*), который применяется для индукции и поддержания общей анестезии, для обеспечения выраженного седативного эффекта у пациентов, находящихся на ИВЛ (искусственной вентиляции легких) в условиях реанимации, а также при проведении хирургических и диагностических процедур [1-5].

Пропофол был разработан в Великобритании в компании *Imperial Chemical Industries*, под рабочим названием I.C.I. 35868 как новый внутривенный индукционный агент. Созданные в начале 1970-х годов производные фенола со снотворными свойствами привели к разработке 2,6-дизопропилфенола (2,6-бис-(1-Метилэтил)фенол, C₁₂H₁₈O). Первые клинические испытания были проведены еще в 1977 году и показали возможность применения пропофола как анестетика для вводного наркоза. В 1985 году была разработана форма пропофола в виде 1% (10 мг/мл) изотонической эмульсии, содержащей 10% соевое масло, 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 — дизопропиловый внутривенный анестетик). Благодаря своим уникальным свойствам, пропофол получил широкое распространение в мировой анестезиологии, однако в Российской Федерации его использование ограничено в связи с более высокой стоимостью по сравнению с некоторыми

другими видами наркозных средств. 2,6-Дизопропилфенол — химически инертное производное фенола, состоит из фенольного кольца, к которому присоединены две изопропильные группы. Пропофол практически нерастворим в воде, но хорошо растворяется в жирах, что и объясняет современный состав растворителя препарата: 10% соевое масло, 1,2% очищенные яичные фосфолипиды (эмulsатор), 2,25% глицерин и гидроксид натрия для регулирования pH. Эмульсия пропофола — непрозрачная слегка вязкая жидкость бело-молочного цвета. Такой цвет объясняется рассеиванием света мелкими (примерно 150 нм) капельками масла, которое она содержит. Существуют формы пропофола, которые содержат пиросульфит натрия или этилендиаминтетрауксусную кислоту в качестве антимикробного средства для предотвращения размножения бактерий в препарате. Ампула препарата содержит 20 мл 1% раствора пропофола (10 мг/мл); выпускаются также флаконы по 50 и 100 мл 1% и 2% раствора для инфузии.

Разработано водорастворимое пролекарство — ФОСПРОПОФОЛ (торговое название — *Lusedra*), одобренный FDA в 2008 году. Фоспропофол быстро метаболизируется под действием щелочной фосфатазы до пропофола.

Благодаря высокой растворимости в жирах Пропофол быстро проникает в мозг, что обуславливает практически мгновенное начало действия (утрата сознания происходит через промежуток, необходимый для доставки препарата кровью от предплечья к головному мозгу). Время пикового эффекта составляет примерно 90 секунд. Максимальная продолжительность применения Пропофола 1% (10 мг/мл) — 7 дней.

Пропофол является быстродействующим общеанестезирующим средством, обезболивающий и седативный эффекты которого обусловлены положительно модуляцией ингибирующей функции нейромедиатора ГАМК через лиганд-управляемые ГАМК_A-рецепторы. При этом характерна относительная стабильность гемодинамических показателей деятельности сердечно-сосудистой системы (ЧСС, уровень АД) на протяжении всего периода поддержания Пропофолом общей анестезии [1-5].

Пропофол оказывает неспецифическое действие на уровне липидных мембран нейронов ЦНС. Не оказывает первоначального возбуждающего действия. Выход из анестезии обычно не сопровождается головной болью, послеоперационной тошнотой и рвотой. У большинства пациентов общая анестезия наступает через 30–60 с. Продолжительность анестезии, в зависимости от дозы и сопутствующих препаратов, составляет от 10 мин до 1 ч. От анестезии пациент пробуждается быстро и с ясным сознанием, возможность открыть глаза появляется через 10 мин.

Пропофол 1% (10 мг/мл) вводится в/в путем инъекции или непрерывной инфузии в неразведенном виде и при разведении 5% р-ром глюкозы или 0,9% р-ром натрия хлорида,



или 0,18% р-ром натрия хлорида и 4% р-ром глюкозы в мешках для инфузии из поливинилхлорида или стеклянных бутылках. Перед применением содержимое упаковки взбалтывают. После применения все начатые упаковки уничтожают. Пропофол не содержит противомикробных консервантов, а соответственно поддерживает рост микроорганизмов. Поэтому переливание Пропофола в стерильный шприц или наоборот для инфузии нужно проводить в асептических условиях, немедленно после открытия ампулы или раскрытия флакона. Введение эмульсии нужно начинать немедленно. Пропофол и инфузионное оборудование следует хранить в асептических условиях на протяжении всего периода инфузии. Другие лекарственные препараты и жидкости дополнительно к Пропофолу необходимо вводить по возможности ближе к месту инъекции. Для введения Пропофола не следует использовать наборы для инфузии с микробиологическими фильтрами. Содержимое ампулы или одного флакона Пропофола-Липуро, так же как и содержимое в шприце для инфузии/инъекции предназначено для одноразового применения и может быть использовано только для одного пациента. Эмульсия, которая осталась после введения в упаковке, не предназначена для повторного применения.

При непрерывной инфузии Пропофола для контроля скорости введения следует использовать дозирующие бюретки, капельницы, шприцевые насосы или волюметрические инфузионные насосы. В соответствии с общей рекомендацией для любых видов жировых эмульсий для парентерального введения, продолжительность непрерывной инфузии Пропофола из одной инфузионной системы не должна превышать 12 ч. Не позже чем через 12 ч инфузионная линия и емкость для Пропофола должна быть изъята или заменена новой системой. Эмульсия Пропофола, которая осталась в системе после ее отключения или замены, не предназначена для повторного использования.

Введение разбавленного Пропофола 1% (10 мг/мл) также необходимо проводить с использованием бюреток, капельниц, шприцевых насосов или волюметрических инфузионных насосов для контроля скорости инфузии, а также чтобы предотвратить случайную неконтролируемую инфузию больших объемов неразведенного Пропофола-

Липуро. Максимальное разведение не должно превышать одну часть Пропофола до четырех частей 5% р-ра глюкозы, или 0,9% р-ра натрия хлорида, или 0,18% р-ра натрия хлорида и 4% р-ра глюкозы (минимальная концентрация для пропофола — 2 мг/мл). Смесь следует приготовить непосредственно перед применением в асептических условиях и использовать на протяжении 6 ч от момента изготовления. Не рекомендуется смешивать Пропофол с другими р-рами для инъекций или инфузий. Одновременное введение Пропофола и 5% р-ра глюкозы или 0,9% р-ра натрия хлорида возможно с помощью У-образного соединения вблизи места инъекции. Для уменьшения выраженности боли в момент начала инъекции рекомендуется использовать смесь Пропофола и 1% лидокаина для инъекций без консервантов (20 частей Пропофола 1% (10 мг/мл) и одна часть 1% лидокаина для инъекций). Перед введением мышечных релаксантов на основе атракурия и мивакурия инфузционную систему после введения Пропофола необходимо предварительно ополоснуть.

Пропофол следует использовать только в больницах или специально оснащенных отделениях дневного стационара обученными специалистами, а также в отделениях интенсивной терапии. Во время инфузии нужно постоянно контролировать функции кровообращения и дыхание (например ЭКГ, пульсовая оксиметрия) и иметь в распоряжении специальные наборы для обеспечения проходимости дыхательных путей, ИВЛ и прочее реанимационное оборудование. Вводить Пропофол для проведения диагностических и хирургических процедур должны два разных специалиста. Обычно инфузия Пропофола сопровождается введением дополнительных обезболивающих средств. Пропофол-Липуро вводят в/в. Дозирование р-ра определяют индивидуально в зависимости от реакции пациента.

С целью индукции анестезии Пропофол рекомендуется титровать (болюсное введение или инфузия 20–40 мг пропофола каждые 10 с для взрослого пациента в удовлетворительном состоянии) в зависимости от реакции пациента до появления клинических признаков наступления анестезии. Для большинства взрослых пациентов в возрасте до 55 лет необходимая доза пропофола — 1,5–2,5 мг/кг массы тела. Для пациентов младше этого возраста, а также больных категории III и IV (ASA — американской ассоциации анестезиологов), в частности с нарушением сердечной функции, необходимая доза для начала анестезии будет ниже, а общая доза Пропофола может быть снижена до минимальной — 1 мг/кг массы тела. Следует также использовать меньшую скорость введения (около 2 мл, что отвечает 20 мг пропофола каждые 10 с).

Для поддержания анестезии могут использовать постоянную инфузию Пропофола или повторные болюсные инъекции. При использовании техники повторных болюсных инъекций могут вводить дополнительные дозы 25–50 мг пропофола (2,5–5 мл Пропофола) в

соответствии с клиническими требованиями. При поддержании анестезии методом продолжающейся инфузии режим дозирования обычно определяют в пределах 4–12 мг пропофола на 1 кг массы тела в час. При поддержании общей анестезии необходимый уровень обезболивания обычно достигается путем непрерывной инфузии в режиме дозирования от 9 до 15 мг пропофола на 1 кг массы тела в час. Для детей в возрасте до 3 лет необходимые дозы препарата могут быть повышенены в пределах рекомендованного режима дозирования, по сравнению с дозами, которые используют для более взрослых пациентов педиатрического отделения. Объем дозирования следует рассчитывать индивидуально, при этом особое внимание нужно уделять необходимости проведения адекватной анестезии. В клинических исследованиях поддержания анестезии у детей в возрасте до 3 лет продолжительность применения составляет 20 мин, максимальная продолжительность приема — 75 мин. Таким образом, не рекомендуется превышать максимальное время применения препарата 60 мин, за исключением случаев наличия показаний к более продолжительному приему, например при мгновенной гиперпирексии кроме попадания летучих веществ. Пропофол не следует использовать для индукции и поддержания анестезии у грудных детей в возрасте до 1 мес.

С целью обеспечения седативного эффекта пациентов, которые находятся на ИВЛ с интубацией трахеи, рекомендуется вводить Пропофол методом непрерывной инфузии. Скорость инфузии определяется в соответствии с необходимой глубиной седативного эффекта. Обычно для достижения необходимого уровня успокоения используют дозирование 0,3–4 мг пропофола на 1 кг массы тела в час. Не рекомендуется использовать пропофол для седации пациентов отделения интенсивной терапии в возрасте младше 16 лет. Введение пропофола с помощью системы «диприфузор ТСИ» не рекомендуется для седации пациентов отделения интенсивной терапии. Для обеспечения седативного эффекта при хирургических и диагностических процедурах дозирование и скорость инфузии зависят от индивидуальной клинической реакции. В большинстве случаев для начала седации необходимо 0,5–1 мг пропофола на 1 кг массы тела на протяжении 1–5 мин. Поддержание седации достигается путем титрования инфузии Пропофола до достижения желательного уровня седации. Для большинства пациентов необходимая доза — 1,5–4,5 мг/кг/час. При необходимости быстрого увеличения глубины наркоза возможно дополнительное болюсное введение 10–20 мг пропофола (1–2 мл Пропофола). У пациентов III и IV классов по шкале ASA дозы могут быть снижены.

Для пациентов пожилого возраста, больных с общим тяжелым состоянием, пациентов категории III и IV (ASA) и пациентов с гиповолемией доза может быть снижена дополнительно в зависимости от тяжести состояния больного и используемой техники

анестезии. Для индукции анестезии Пропофол медленно титруют в зависимости от реакции пациента до появления клинических признаков начала анестезии. Дозу определяют в соответствии с возрастом и/или массой тела пациента. Для большинства пациентов в возрасте старше 8 лет для начала анестезии нужно около 2,5 мг пропофола на 1 кг массы тела. Для детей в возрасте до 8 лет может понадобиться применение в более высоких дозах (2,5–4 мг пропофола на 1 кг массы тела). В связи с отсутствием клинического опыта, для пациентов группы риска (категория III и IV (ASA)) рекомендуется использовать более низкие дозы.

Пропофол абсолютно противопоказан при гиперчувствительности к компонентам препарата, детям младше 1-месячного возраста и подросткам до 16 лет с целью седативного эффекта. Относительно противопоказан Пропофол при эпилепсии, гиповолемии, дислипидемиях, анемиях, при тяжелых декомпенсированных заболеваниях сердечно-сосудистой системы, органов дыхания, почек и печени, пожилым и ослабленным пациентам, а также при беременности и лактации. Пропофол проходит через плацентарный барьер и может оказывать угнетающее действие на плод (категория действия на плод по FDA— B). Данные исследований, проведенных у кормящих матерей, показывают, что небольшое количество пропофола попадает в грудное молоко. Считается, что это не представляет опасности для младенца, если мать приступает к грудному кормлению через несколько часов после введения пропофола.

Среди побочных эффектов у Пропофола отмечаются снижение АД, брадикардия (иногда выраженная), кратковременная остановка дыхания, одышка, редко судороги и эпистотонус, отек легких; в период пробуждения — головная боль, тошнота, рвота, послеоперационная лихорадка (редко), боль в месте инъекции, флебит и тромбоз вен (в зависимости от длительности применения).

Пропофол совместим с препаратами для спинномозговой и эпидуральной анестезии, с лекарственными средствами, используемыми при премедикации, с миорелаксантами и анальгетиками. Пропофол можно использовать одновременно с другими препаратами для анестезии (средства для премедикации, для ингаляционного наркоза, обезболивающие средства, мышечные релаксанты, местные анестезиирующие средства). Данных о серьезном взаимодействии с указанными препаратами на сегодня не поступало. Некоторые из указанных препаратов, действующих на ЦНС, могут также приводить к угнетению функции сердечно-сосудистой и дыхательной систем, что в конечном итоге способствует усилиению действия при использовании совместно с Пропофолом. Показано, что одновременное применение бензодиазепина, парасимпатолитических препаратов, средств для ингаляционного введения удлиняют анестезиирующий эффект и снижают частоту дыхания.

При дополнительном введении опиоидов при подготовке пациента к операции повышается частота возникновения апноэ и увеличивается ее продолжительность. Применение суксаметония и неостигмина повышают риск развития брадикардии и остановки сердца. Следует обратить внимание, что прием одновременно с пропофолом препаратов для премедикации, ингаляции, а также обезболивающих средств может усилить анестезирующий эффект и вызвать побочные реакции со стороны сердечно-сосудистой системы. Сочетанное применение депрессантов, действующих на ЦНС, таких как алкоголь, общие анестезирующие средства, наркотические анальгетики, усиливает их седативный эффект. Временное повышение уровня пропофола в крови и соответствующее повышение частоты апноэ могут быть вызваны приемом фентанила. Одновременное применение жировых эмульсий, таких как пропофол, и циклоспорин может привести к возникновению лейкоэнцефалопатии. Для дополнительного введения при проведении региональной анестезии могут использовать меньшие объемы дозирования Пропофола. Пропофол не следует смешивать с другими р-рами для инъекций или инфузий, за исключением 5% р-ра глюкозы, 0,9% р-ра натрия хлорида, или 0,18% р-ра натрия хлорида и 4% р-ра глюкозы, а также 1% р-ра лидокаина для инъекций

В случае передозировки отмечаются угнетение сердечно-сосудистой и дыхательной систем. Для лечения этого осложнения применяют кислород на фоне ИВЛ, введение инфузионных плазмозаменителей и вазопрессорных препаратов. В случаях, когда имеется вероятность развития побочных эффектов, связанных с активацией блуждающего нерва, целесообразно перед вводной анестезией в/в введение холинолитика. Не следует применять в акушерской практике, т.к. пропофол проникает через плацентарный барьер и может вызвать неонатальную депрессию (возможно применение в I триместре в ходе операций по прерыванию беременности).

Условия хранения Пропофола: при температуре до 25 °C, не замораживать. Не рекомендуется вынимать упаковку из картонной коробки. Рекомендуется встряхивать упаковку перед использованием. Любое количество эмульсии, которое осталось в упаковке после использования, не предназначено для повторного использования. Если после встряхивания в упаковке можно распознать два пласта жидкости, препарат не должен использоваться [1-5].

Таким образом, современный низкотоксичный наркозный препарат с выраженным седативным действием Пропофол в арсенале анестезиолога-реаниматолога расширяет возможности эффективной и безопасной общей анестезии для проведения хирургических и диагностических мероприятий пациентам различных возрастных категорий. В настоящее время выпускается под торговыми названиями: ДИПРОФОЛ (эмulsionия для ин'екций по 20

мл и 50 мл в ампулах и флаконах - ПАТ "Фармак", Киев, Украина,), ПРОПОФОЛ-НОВО (эмulsion для ін'екций по 10 мл и 100 мл во флаконах – ТОВ фирма "Новофарм-Биосинтез", Украина), АКВАФОЛ (эмulsion для инфузий по 12 мл, 20 мл и 50 мл во флаконах - DAEVON Farmasyutikal Co. Ltd, Корея), ДИПРИВАН (эмulsion для инфузий по 50 мл во флаконах и по 20 мл в ампулах - Corden Pharma SpA / AstraZeneca SK Limited, Italiya-UK, England), ПРОПОФОЛ ФРЕЗЕНИУС (эмulsion для в/в введения по 50 мл во флаконах и по 20 мл в ампулах - Fresenius Kabi Avstriya GmbH, Австрия), ПРОПОФОЛ-Липуро 1% (эмulsion для инфузий по 20 мл в ампулах, по 50 мл и по 100 мл во флаконах - B. Braun Melsungen AG, Германия), ПРОФОЛ (эмulsion для инфузий по 10 мл, 20 мл, 50 мл и 100 мл во флаконах - Kleris Layfsaynsiz Limited, Индия) [1].

Література:

1. Державний формулляр лікарських засобів. Випуск шостий [Електронний ресурс] / ДП «Державний експертний центр МОЗ України» ; ред. Аряев М.Л., Баранько О.В., Бебешко В.Г. [та ін.] – Київ, 2014. – 1 електрон. опт. диск (DVD-ROM): кольор.; 12 см. Розділ 10. Анестезіологія та реаніматологія. Лікарські засоби. Підрозділ 10.1. Засоби загальної анестезії (загальні анестетики): 10.1.2.2. Інші неінгаляційні анестетики. Пропофол.
2. Машковский М.Д. Лекарственные средства.- 15-е изд., перераб., испр. и доп.- М.: ООО «Издательство Новая Волна», 2007.- С. 25.
3. Медицинский портал DoctorITOP.net. Friendly advice / Propofol-lipuro [Электронный ресурс]. – Режим доступа:
<http://doctor.itop.net/DirectoryItem.aspx?DirId=1&ItemId=1319>
4. Медицинский портал PubMed.gov/US National Library of Medicine National Institute of Health/ Propofol [Электронный ресурс]. – Режим доступа:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/349998?dopt=Abstract>
5. Регистр лекарственных средств России. Энциклопедия лекарств и товаров аптечного ассортимента. Пропофол (Propofol): инструкция, применение и формула [Электронный ресурс]. – Режим доступа:
http://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_1709.htm#primenenie--veshestva-propofol