

# ЗАСТОСУВАННЯ ТСІ-ТЕХНОЛОГІЇ ДЛЯ ІНДИВІДУАЛІЗАЦІЇ АНАЛГЕЗІЇ ПРИ ОПЕРАТИВНИХ ВТРУЧАННЯХ НА ПОПЕРЕКОВОМУ ВІДДІЛІ ХРЕБТА

Кравченко М.Ю., Коломаченко В.І., Богуславська Н.М.

*Харківський національний медичний університет, м. Харків, Україна*

*Ключові слова: тотальна внутрішньовенна анестезія, суфентаніл, кетамін, Target Controlled Infusion (TCI), хірургія хребта*

**Вступ.** Традиційно внутрішньовенна анестезія базувалася на використанні стандартних схем дозування та ручному титруванні препаратів відповідно до клінічних ознак і показників рутинного моніторингу. Однак такий підхід має низку суттєвих обмежень. Відомо, що навіть у пацієнтів зі схожими антропометричними характеристиками концентрація анестетика в плазмі крові та вираженість клінічного ефекту можуть значно відрізнятись. Це пов'язано з індивідуальними особливостями фармакокінетики та фармакодинаміки лікарських засобів, які залежать від віку, статі, маси тіла, функціонального стану органів і систем, супутніх захворювань та багатьох інших факторів.

У результаті використання стандартних режимів введення анестетиків може призводити як до недостатньої глибини анестезії з ризиком інтраопераційного пробудження та стрес-відповіді організму, так і до надмірного пригнічення центральної нервової системи та гемодинаміки, що асоціюється зі збільшенням частоти післяопераційних ускладнень і тривалішим відновленням пацієнта.

Поява технології Target Controlled Infusion (TCI) стала закономірним наслідком розвитку клінічної фармакології, математичного моделювання та комп'ютерних технологій. У другій половині ХХ століття було встановлено, що клінічний ефект внутрішньовенних анестетиків визначається не введеною дозою препарату, а його концентрацією в місці дії. Це стимулювало створення фармакокінетичних моделей, які дозволяли прогнозувати зміни концентрації лікарських засобів в організмі з плином часу.

На відміну від пропофолу та реміфентанілу, застосування ТСІ для суфентанілу залишається менш стандартизованим. Причиною є більша складність його фармакокінетики у зв'язку з високою ліпофільністю, значним об'ємом розподілу, вираженою тканинною кумуляцією, тривалішим контекст-чутливим періодом напіввиведення. Незважаючи

на наявність сучасних фармакокінетичних моделей, потреба в опіоїдному компоненті анестезії демонструє значну міжіндивідуальну варіабельність, що підтверджує необхідність персоналізованого підходу до титрування препаратів.

Таким чином, для практичного застосування ТСІ-технологій необхідно вирішити два ключові завдання:

Перше завдання полягає у створенні фармакокінетичних та фармакодинамічних моделей, які максимально точно описують розподіл препарату в організмі, його транспорт між компартментами, взаємодію з ефекторною зоною та формування клінічного ефекту. Саме якість математичної моделі визначає точність прогнозування концентрацій, на яких базується робота ТСІ-системи.

Друге завдання полягає у визначенні клінічних ефективних цільових концентрацій препарату в ефекторному компартменті, необхідних для забезпечення адекватної аналгезії при конкретних видах оперативних втручань. Навіть найточніша фармакокінетична модель не може відповісти на питання, яку саме концентрацію слід обрати анестезіологу для досягнення оптимального клінічного ефекту.

Саме вирішенню другого завдання – визначенню клінічних ефективних цільових концентрацій суфентанілу при оперативних втручаннях на поперековому відділі хребта – і присвячене дане дослідження.

**Мета дослідження** Визначити клінічні ефективні цільові концентрації суфентанілу в ефекторному компартменті при різних схемах анестезіологічного забезпечення під час оперативних втручань на поперековому відділі хребта з оцінкою можливості практичного застосування ТСІ-технологій для персоналізації інтраопераційної аналгезії.

**Матеріали та методи.** Для оцінки практичних можливостей персоналізованої внутрішньовенної анестезії було проаналізовано результати анестезіологічного забезпечення 138 пацієнтів, яким виконували планові оперативні втручання на поперековому відділі хребта. Критеріями включення були необхідність проведення оперативного втручання на поперековому відділі хребта; наявність інформованої згоди на участь у дослідженні та вік пацієнтів від 18 років. Критеріями виключення були: відмова пацієнта від участі у дослідженні; фізичний статус за класифікацією ASA>3; інтраопераційне виникнення вираженої гемодинамічної нестабільності

у наслідок хірургічних ускладнень, значних порушень серцевого ритму та інших факторів, що могли вплинути на результати дослідження.

Статистично значущих відмінностей між групами за віком, індексом маси тіла, фізичним статусом ASA та тривалістю оперативного втручання не виявлено (табл. 1). Описову статистику для кількісних показників представлено у вигляді середнього арифметичного та стандартного відхилення  $M \pm \sigma$ , а за умов розподілу, відмінного від нормального, у вигляді медіани та міжквартильного розмаху  $Me [Q1; Q3]$ .

Таблиця 1. Загальна характеристика досліджуваних груп

Показник	Група I (n = 46)	Група II (n = 47)	Група III (n = 47)	p-значення
Вік, роки	46,2±9,5	48,4±10,1	47,4±11,1	p > 0,05
Індекс маси тіла, кг/м <sup>2</sup>	28,8 ± 5,2	29,0 ± 4,8	28,4±4,8	p > 0,05
ASA, бали	2 [1- 3]	2 [1- 3]	2 [1- 3]	p > 0,05
Тривалість операції, хв	192±48,5	193±57,5	207±53,1	p > 0,05

Залежно від схеми анестезіологічного забезпечення пацієнти були розподілені на три групи:

I група – інгаляційна анестезія севофлураном у поєднанні з суфентанілом (ТСІ-модель Gepts);

II група – тотальна внутрішньовенна анестезія забезпечувалась пропофолом (ТСІ-модель Eleveld 2.1) та суфентанілом (ТСІ-модель Gepts);

III група – тотальна внутрішньовенна анестезія забезпечувалась пропофолом (ТСІ-модель Eleveld 2.1) та суфентанілом (ТСІ-модель Gepts) з додаванням кетаміну (ТСІ-модель Clements 250).

Особливістю дослідження було використання принципів ТСІ-анестезії в умовах відсутності спеціалізованих інфузійних систем із вбудованими фармакокінетичними моделями. Для розрахунку цільових концентрацій препаратів використовували застосунок iTIVA. Введення препаратів здійснювалося за допомогою стандартних шприцевих інфузійних pomp без функції Target Controlled Infusion.

Важливо відзначити, що в усіх групах проводився BIS-контроль глибини анестезії з підтриманням цільових значень у межах 40–60. Таким чином, відмінності в потребі в суфентанілі не могли бути пояснені різною глибиною наркозу та відображали реальні особливості анагетичного компонента досліджуваних схем анестезії.

Підбір цільової концентрації суфентанілу проводився індивідуально для кожного пацієнта. Анестезію розпочинали з мінімальної

прогнозованої концентрації в ефекторному компартменті (0,3 нг/мл), достатньої для підтримання адекватного знеболення. У випадках появи ознак недостатньої аналгезії виконували болюсне введення 5 мкг суфентанілу з подальшим підвищенням цільової концентрації на 0,05 нг/мл. Такий алгоритм дозволяв поступово досягати індивідуальної концентрації, необхідної для забезпечення адекватного аналгетичного захисту без надлишкового використання опіоїдів.

Статистичну обробку отриманих даних проводили за допомогою однофакторного дисперсійного аналізу (ANOVA) за Фішером з використанням апостеріорного тесту Тьюкі для множинних порівнянь. Перевірку однорідності дисперсій здійснювали за критерієм Левена, а оцінку нормальності розподілу даних – за критерієм Шапіро–Уїлка. Статистично значущими вважали відмінності при  $p < 0,05$ .

**Результати.** У результаті дослідження були визначені середні ефекторні концентрації суфентанілу, необхідні для підтримання адекватної аналгезії під час оперативних втручань на поперековому відділі хребта.

За результатами однофакторного дисперсійного аналізу встановлено статистично значущі відмінності між досліджуваними групами щодо ефекторної концентрації суфентанілу ( $F = 8,39$ ;  $p < 0,001$ ). Перевірка статистичних припущень підтвердила коректність використання параметричних методів аналізу: розподіл даних не відрізнявся від нормального (критерій Шапіро–Уїлка,  $p = 0,187$ ), а дисперсії між групами були однорідними (критерій Левена,  $p = 0,358$ ).

Середня клінічна ефекторна концентрація суфентанілу становила  $0,445 \pm 0,073$  нг/мл у групі інгаляційної анестезії,  $0,451 \pm 0,071$  нг/мл у групі тотальної внутрішньовенної анестезії на основі пропофолу та  $0,398 \pm 0,060$  нг/мл у групі з додаванням кетаміну (рис. 1).

За результатами апостеріорного тесту Тьюкі статистично значущих відмінностей між групою інгаляційної анестезії та групою пропофолу не виявлено ( $p = 0,903$ ). Водночас у групі кетаміну ефекторна концентрація суфентанілу була статистично нижчою порівняно як із групою інгаляційної анестезії ( $p = 0,003$ ), так і з групою пропофолу ( $p < 0,001$ ).

Ці результати також становлять практичний інтерес, оскільки не підтверджують наявність клінічно значущого опіоїдзберігаючого ефекту севофлурану порівняно з TIVA на основі пропофолу. Незважаючи на використання севофлурану, середні ефекторні концентрації суфентанілу, необхідні для забезпечення адекватної аналгезії, практично не відрізнялися від показників у групі тотальної внутрішньовенної

анестезії на основі пропофолу, що свідчить про подібну потребу в опіоїдному компоненті при оперативних втручаннях даного типу.

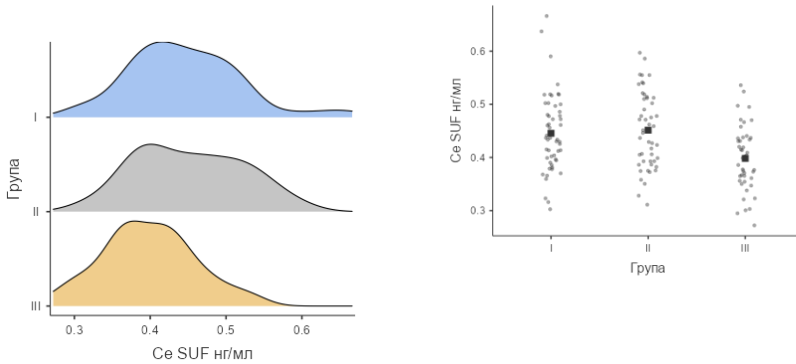


Рисунок 1. Розподіл концентрації суфентанілу в ефекторній зоні за групами дослідження.

Найнижчі значення були отримані в групі, де до схеми анестезії додатково включали кетамін із цільовою концентрацією 200 нг/мл. Отримані результати свідчать про виражений опіоїдзберігаючий ефект кетаміну при використанні його як ад'ювантного компонента анестезії. Додавання кетаміну дозволяло досягати адекватної аналгезії при нижчих концентраціях суфентанілу, що потенційно зменшує ризик розвитку небажаних ефектів, пов'язаних із застосуванням опіоїдів.

### Висновки

1. Використання технології ТСІ дозволяє індивідуалізувати інтраопераційну аналгезію шляхом підтримання цільової концентрації суфентанілу в ефекторному компартменті та забезпечує прогнозоване титрування опіоїдного компонента анестезії.

2. Визначено клінічні ефективні цільові концентрації суфентанілу в ефекторному компартменті для забезпечення адекватної інтраопераційної аналгезії при оперативних втручаннях на поперековому відділі хребта.

3. Додавання кетаміну до схеми тотальної внутрішньовенної анестезії супроводжувалося зниженням потреби в суфентанілі.

4. Поєднання ТСІ-пропофолу, ТСІ-суфентанілу та ТСІ-кетаміну є перспективним підходом до персоналізації анестезіологічного забезпечення оперативних втручань на поперековому відділі хребта.