

УДК 616.132.2-089.844

DOI: <http://doi.org/10.31928/2305-3127-2020.4.1119>**Д.О. Дзюба**

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, Київ

## Використання персоналізованої схеми введення фентанілу під час стентування коронарних артерій

ОРИГІНАЛЬНІ  
ДОСЛІДЖЕННЯ

**Мета роботи** – розробити персоналізовану схему застосування фентанілу під час стентування коронарних артерій.

**Матеріали і методи.** Досліджено 90 пацієнтів з ішемічною хворобою серця, яким у плановому порядку було проведено стентування коронарних артерій. Хворих рівномірно розділили на три групи залежно від препаратів, якими проводили інтраопераційну анальгоседацію, та підходів до анестезії. Першу групу порівняння становили пацієнти, яким анальгоседацію виконували повільним внутрішньовенним введенням розчинів діазепаму та фентанілу. До другої групи порівняння віднесли хворих, у яких для забезпечення анальгоседації на рівні поверхневої анестезії використовували збалансоване введення розчинів фентанілу та пропофолу. Третю, групу дослідження, становили пацієнти з персоналізованим підходом до введення опіатів, у яких застосовували розроблену нами «фентанілову пробу». Анальгоседацію на третьому рівні поверхневої анестезії за Ramsey підтримували інфузією пропофолу.

**Результати.** При використанні персоналізованого підходу до введення опіатів, порівняно зі стандартною схемою седації за допомогою комбінації діазепаму та фентанілу, виявлено кращі показники інтраопераційного насичення крові киснем та вуглекислим газом (відповідно  $(103,67 \pm 22,05)$  і  $(39,64 \pm 6,85)$  мм рт. ст. у хворих 1-ї групи,  $(105,70 \pm 31,64)$  і  $(37,68 \pm 7,11)$  у хворих 2-ї групи та  $(109,42 \pm 34,36)$  і  $(36,25 \pm 6,52)$  мм рт. ст. у хворих 3-ї групи), артеріального тиску після оперативного втручання ( $(127,85 \pm 9,87)$ / $(79,64 \pm 8,62)$  мм рт. ст. у хворих 1-ї групи,  $(129,48 \pm 8,73)$ / $(81,05 \pm 7,92)$  мм рт. ст. у хворих 2-ї групи і  $(131,15 \pm 10,64)$ / $(82,68 \pm 9,72)$  мм рт. ст. у хворих 3-ї групи), нижчий рівень стрес-маркерів (рівень кортизолу крові під час оперативного втручання в пацієнтів 1-ї групи становив  $(8,83 \pm 4,58)$  ммоль/л, у пацієнтів 2-ї групи –  $(7,73 \pm 2,79)$  ммоль/л, у пацієнтів 3-ї групи –  $(7,55 \pm 4,35)$  ммоль/л), а також меншу частоту епізодів періопераційного болю різного генезу.

**Висновки.** У роботі запропоновано персоналізований підхід до анестезії, в основі якого лежить індивідуальна схема введення фентанілу («фентанілова проба»), під час стентування коронарних артерій. Її застосування є більш безпечним (за рахунок оптимальних показників газообміну й гемодинаміки і меншої кількості побічних ефектів, таких як нудота та залишкова седація) та ефективним (за рахунок меншого рівня стрес-маркерів і кількості скарг на біль різного генезу) порівняно з рутинною методикою.

**Ключові слова:** анальгоседація, індивідуальна чутливість, фентаніл, діазепам, пропофол.

**Посилання:** Дзюба Д.О. Використання персоналізованої схеми введення фентанілу під час стентування коронарних артерій // Кардіохірургія та інтервенційна кардіологія.– 2020.– № 4.– С. 11–19.

**To cite this article:** Dziuba DO. The usage of personalized scheme of fentanyl administration during coronary artery stenting. *Cardiac Surgery and Interventional Cardiology*. 2020;4(31):11-19 (in Ukr.).

Дзюба Дмитро Олександрович, к. мед. н.,  
доцент кафедри анестезіології та інтенсивної терапії  
НМАПО імені П.Л. Шупика  
04112, м. Київ, вул. Дорогожицька, 9  
E-mail: dr\_dzuba@ukr.net

Стаття надійшла до редакції 13 листопада 2020 р.

Серцево-судинні захворювання, зокрема ішемічна хвороба серця (ІХС), щороку збільшують свою питому вагу в структурі смертності у всьому світі. Так, останніми роками вони становлять не менше 40 % смертей у країнах Європи та США. Не є винятком й Україна, де цей показник щорічно сягає півмільйона осіб [2, 3, 6, 15].

Одним із сучасних та ефективних методів лікування тяжких форм ІХС є інтервенційна радіологія. До прикладу, у США виконують понад 500 000 стентувань коронарних артерій на рік, і цей показник невпинно зростає [2, 25].

Основними скаргами пацієнтів у радіологічній операційній є страх, тривожність та відчуття болю під час процедури [16]. Тому під час проведення оперативних втручань украй важливу роль відіграє анестезія. Однак, попри більш ніж пів сторіччя існування інтервенційної радіології [2], немає стандарту анестезіологічного супроводу під час стентування коронарних артерій. Статистичні дослідження й численні опитування серед анестезіологів і хірургів, що працюють у цій галузі, висвітлюють проблему браку стандартизації та ситуацію цілковитої невизначеності за наявності великої кількості локальних протоколів без стандартизованих підходів до анальгоседації. Найбільшою проблемою, на якій наголошують, є недостатня кількість знань у персоналу щодо анестезіологічних підходів під час процедури [12, 16, 23].

Ідеальна анестезія повинна забезпечувати повний комфорт і безпеку протягом оперативного втручання та післяопераційного періоду. Однак на цей час немає ідеального анестетика чи анальгетика, який би відповідав усім цим вимогам. Без сумніву, одними з головних властивостей препаратів, що застосовуються в анестезіології, які визначають ідеальні умови проведення анестезії, є керованість та короткий час дії.

У сучасних умовах для забезпечення адекватної контрольованої анестезії важливого значення серед найкерованіших внутрішньовенних анестетиків набуває розчин пропофолу. Після застосування цього препарату короткої дії пацієнти швидко відновлюються, але під час його використання часто виникають гіпотензія або пригнічення дихання [9].

Опіоїди залишаються ключовими препаратами, які застосовують для контролю ноцицепції. Головним ефектом фентанілу є анальгезія, за рахунок його дії на  $\mu$ - та  $\delta$ -опіатні рецептори. Також цей препарат є парціальним агоністом  $\kappa$ -рецепторів, за рахунок взаємодії з якими, окрім знеболення, виникає такий ефект, як седація. Однак фентаніл спричиняє значну кількість побічних ефектів: нудоту, блювання, свербіж,

запаморочення, затримку сечовиділення, втому, головний біль, периферійні набряки, м'язову ригідність, зупинку дихання тощо [7, 10, 18, 27]. Виникнення цих побічних ефектів залежить не лише від дози препарату, а й від індивідуальних особливостей і функціонування систем організму пацієнта, фармакогенетично зумовленого метаболізму, статі, інтеракції препаратів, що застосовуються, та багатьох інших причин. Це зумовлює відмінності в індивідуальній потребі опіатів, оскільки в однієї людини певна доза препарату забезпечує бажану анальгезію, а в іншій – призводить до виникнення побічних реакцій [19, 20, 22, 26].

У 90 % випадків застосування фентанілу для анестезії відбувається без виникнення суттєвих побічних ефектів. Але існують відмінності навіть у пацієнтів, що вживають опіоїди періодично. Дозування фентанілу в клінічній практиці варіабельне і не завжди відповідає індивідуальним потребам пацієнта. Особливо на це впливає наявність тяжких захворювань печінки та хронічної серцевої недостатності. Вказане вище висвітлює необхідність фармакогенетичного скринінгу хворого перед застосуванням фентанілу [8, 11, 13, 17], проте лише найкращі клініки світу мають можливість проводити дослідження такого рівня, особливо експрес-методом. Слід також зауважити, що індивідуальна чутливість до анальгетиків та анестетиків є комплексним наслідком багатьох чинників, а не тільки генетичних особливостей людини. З огляду на це актуальним є пошук простого й ефективного способу, який не потребує складного додаткового обладнання.

**Мета роботи** – розробити персоналізовану схему застосування фентанілу під час стентування коронарних артерій.

## Матеріали і методи

Дослідження проводилося в період із січня 2017 р. до січня 2020 р. на базі КЗ КОР «Київська обласна клінічна лікарня» та ДУ «Інститут серця МОЗ України». У нього було залучено 90 пацієнтів з діагнозом ІХС, стенокардія напруження II–III функціонального класу, яким у плановому порядку проведено стентування коронарних артерій. Середня кількість стентів становила  $1,5 \pm 0,87$ , а тривалість оперативного втручання –  $(39,63 \pm 19,40)$  хв.

Критеріями вилучення з дослідження були такі: вік понад 75 років, гострий коронарний синдром, ниркова недостатність, що прогресує, дисфункція печінки, гостра та хронічна інфекція, запалення, анемія, підозра на системні тромботичні захворювання, вагітність, хірургічні втру-

чання, травми протягом 3 місяців, захворювання периферичних судин, цукровий діабет, онкологічні захворювання, інші хвороби серця, дисфункція щитоподібної залози, автоімунні захворювання.

Хворих рівномірно розділили на три групи залежно від препаратів, якими проводили інтраопераційну анальгоседацію, та підходів до анестезії (одна група дослідження і дві групи порівняння).

Першу групу порівняння становили пацієнти, яким анальгоседацію здійснювали повільним внутрішньовенним введенням 10 мг розчину діазепаму і 100 мкг розчину фентанілу на індукцію та повторним введенням вищезазначених препаратів у тому ж дозуванні для підтримання анестезії протягом оперативного втручання.

До другої групи порівняння увійшли хворі, у яких для забезпечення оптимального рівня седативності було обрано найбільш контрольоване і відносно безпечне поєднання препаратів з анальгетичною й гіпнотичною дією – відповідно фентанілу та пропофолу. Компонентом анальгезії виступав фентаніл: 1,5 мкг/кг (коіндукція) та 1,5 мкг/кг кожні 30 хв для підтримання рівня анальгезії. Гіпнотичний компонент забезпечував пропофол, а цільовим рівнем седативності у цій групі була помірна седативність або третій рівень за шкалою Ramsey.

Третю групу (групу дослідження) становили пацієнти з персоналізованим підходом до введення опіатів, у яких застосовували розроблену нами «фентанілову пробу». Цю групу формували з урахуванням індивідуальної чутливості до фентанілу.

Виявити закономірності застосування фентанілу дозволили попередні дослідження глибини седативності під час стентування коронарних артерій, а саме особливості реакції на фентаніл у групах анкіолізу та помірної седативності [1]. Коротко опишемо результати цих досліджень. Так, для забезпечення необхідного рівня седативності при стентуванні коронарних артерій, коіндукція анестезії починалася з повільної внутрішньовенної ін'єкції фентанілу в дозі 1,5 мкг/кг. Зазвичай від такого болюсного введення не очікується суттєвого негативного ефекту. Однак, як було відзначено вище, фентаніл, окрім анальгезії, зумовлює ще й седативність. Це відбувається за рахунок парціальної взаємодії з κ-опіатними рецепторами, що відповідають за обидва ефекти [7, 10, 18, 27]. Так, у групі, в якій цільовим рівнем анальгоседативності був анкіолізис або другий рівень за шкалою Ramsey, 40 % хворих не потребували додаткового введення препарату з гіпнотичною дією пропофолу, оскільки досягали відповідного результату після введення фентанілу. У 6,7 % пацієнтів цієї ж

групи розвивався навіть третій рівень за шкалою Ramsey (поверхнева седативність). Потреба в додатковій ін'єкції пропофолу (у дозі  $(0,41 \pm 0,12)$  мг/кг) виникала у 53,3 % хворих. Аналогічну ситуацію відзначено в групі, де метою була помірна седативність або третій рівень за шкалою Ramsey. Так, 43,3 % пацієнтів досягли анкіолізу після болюсу фентанілу, а один хворий досяг необхідного рівня седативності без введення пропофолу. Відповідно, це вплинуло на режим інфузії гіпнотичного препарату. Для бажаної седативності пацієнтів, які після болюсу фентанілу перебували в стані анкіолізу, знадобилося  $(0,51 \pm 0,11)$  мг/кг пропофолу, а хворим, які не відчули седативного впливу від введення опіоїдного препарату, –  $(0,78 \pm 0,22)$  мг/кг пропофолу, що на 35 % більше ( $p = 0,009$ ).

У групі, де цільовим рівнем був анкіолізис, а пацієнти не відчули жодного ефекту від болюсу фентанілу, кількість пропофолу для підтримання цього рівня седативності становила  $(0,035 \pm 0,015)$  мг/кг за 1 хв; пацієнтам, які досягли цільового рівня седативності, пропофол вводили в режимі  $(0,018 \pm 0,007)$  мг/кг за 1 хв, що майже вдвічі менше, а хворі, які досягли стану поверхневої седативності, отримали майже в 4 рази менше, а саме  $(0,009 \pm 0,002)$  мг/кг за 1 хв пропофолу під час основного етапу.

У групі з цільовим рівнем поверхневої седативності пацієнтам, які при введенні фентанілу не відчули відповідного ефекту, інфузували пропофол (у дозі  $(0,056 \pm 0,015)$  мг/кг за 1 хв); особам, які досягли рівня анкіолізу, пропофол вводили в дозі  $(0,029 \pm 0,011)$  мг/кг за 1 хв, що було на 42 % менше, а пацієнт, який після болюсного введення фентанілу був у стані поверхневої седативності, для підтримання запланованої глибини анестезії отримав пропофол у дозі 0,019 мг/кг за 1 хв.

Висвітлена закономірність у реакції на болюс фентанілу в дозі 1,5 мкг/кг та необхідність подальшого контролю глибини седативності гіпнотичним препаратом дозволяє зробити висновок, що ця проба відображає індивідуальну реакцію пацієнтів на опіоїд. Результати цієї «фентанілової проби» при повільному внутрішньовенному введенні 1,5 мкг/кг фентанілу протягом 1-ї хвилини:

1. Проба негативна, тому що після болюсу фентанілу пацієнт не відзначав седативного ефекту.
2. Проба слабо позитивна, тому що після болюсу фентанілу у хворого виникав стан анкіолізу або другий рівень седативності за шкалою Ramsey.
3. Проба позитивна, тому що після болюсу фентанілу пацієнт досяг рівня поверхневої седативності або третього рівня за шкалою Ramsey.

Таблиця 1  
Загальна характеристика груп дослідження

Показник	1-ша група (n = 30)	2-га група (n = 30)	3-тя група (n = 30)
Вік, роки	62,2 ± 10,6	61,6 ± 9,4	59,2 ± 10,1
Чоловіки / Жінки	21 (70 %)/9 (30 %)	22 (73 %)/8 (27 %)	20 (67 %)/10 (33 %)
Індекс маси тіла, кг/м <sup>2</sup>	28,4 ± 3,4	28,6 ± 4,4	30,9 ± 6,3
Артеріальна гіпертензія, %	26 (86,6 %)	29 (96,6 %)	29 (96,6 %)
Гемоглобін, г/л	136,1 ± 16,6	137,5 ± 17,2	131,3 ± 15,5
Гематокрит	41,1 ± 2,7	41,5 ± 4,1	40,7 ± 3,8
Тромбоцити, · 10 <sup>9</sup> /л	231,3 ± 38,1	227,7 ± 41,2	217,9 ± 40,3
Протромбіновий індекс	96,9 ± 12,3	96,6 ± 11,7	93,1 ± 11,2
Сечовина, ммоль/л	6,5 ± 1,3	6,3 ± 1,2	5,9 ± 1,0

Категорійні показники наведено як кількість випадків і частка, кількісні – як  $M \pm m$ .

Таким чином, наявність подібної закономірності дозволила нам сформулювати третю групу – з персоналізованим підходом введення фентанілу.

У пацієнтів цієї групи цільовою була поверхнева седация до третього рівня за шкалою Ramsey, якої досягали введенням розчину пропофолу. Дозування анальгетика змінювали відповідно до результатів «фентанілової проби». Так, при позитивній пробі для підтримання анальгезії вводили 0,5 мкг/кг за 1 год, при слабко позитивній пробі – 1,5 мкг/кг за 1 год, а при негативній – 2,5 мкг/кг за 1 год.

Слід зауважити, що методика доопераційного введення розчину пропофолу, аналіз якої і привів до формування «фентанілової проби», застосовувалася і в 2-й групі, проте інтраопераційне підтримання анальгезії відбувалося в цій групі за традиційною схемою.

Статистичне опрацювання даних проводили з використанням t-тесту Стьюдента або варіаційного аналізу; для порівняння даних застосовували тест  $\chi^2$ . Усі дані були проаналізовані за допомогою програмного забезпечення Statistica 6.0.

## Результати та обговорення

Пацієнти виділених груп статистично значуще не відрізнялися за основними клініко-лабораторними показниками до операції та антропометричними характеристиками (табл. 1).

Під час дослідження, окрім рівня свідомості, на етапах до початку оперативного втручання, під час встановлення стента і після завершення оперативного втручання оцінювали показники гемодинаміки, сатурації, газового й електролітного складу крові, рівні глікемії та кортизолу.

Основним цільовим показником для проведення анальгоседации в 2-й і 3-й групах була

глибина анестезії на рівні помірної седации, що відповідає третьому рівню за шкалою Ramsey. Оптимальність цього рівня доведено в попередніх дослідженнях [1]. Для об'єктивізації вимірювання рівня седации використовували BIS моніторинг. Його показники становили на етапі індукції в анестезію та досягнення клінічно рівня поверхневої седации в 2-й групі  $87,90 \pm 3,46$ , а в 3-й –  $86,40 \pm 4,12$  (різниця статистично не значуща;  $p = 0,237$ ).

Кількість розчину пропофолу, використаного на етапі індукції для досягнення цільового рівня анестезії, становила в 2-й групі ( $0,64 \pm 0,23$ ) мг/кг, а в 3-й – ( $0,62 \pm 0,19$ ) мг/кг (різниця статистично не значуща;  $p = 0,064$ ). Проте, порівнявши кількість пропофолу, витраченого на індукцію залежно від «фентанілової проби», відзначили, що в обох групах 3,3 % пацієнтів не потребували додаткового введення седативного препарату, оскільки після ін'єкції розчину фентанілу вони вже досягли необхідного рівня свідомості (зауважимо, що метод введення розчину фентанілу не відрізнявся в 2-й і 3-й групах). Серед пацієнтів, у яких проба була слабко позитивною, кількість розчину пропофолу, що знадобилася для коіндукції, в 2-й групі становила ( $0,51 \pm 0,11$ ) мг/кг, а в 3-й – ( $0,59 \pm 0,17$ ) мг/кг (різниця статистично не значуща;  $p = 0,079$ ), але у хворих, які мали негативну пробу, в 2-й групі цей показник дорівнював ( $0,78 \pm 0,22$ ) мг/кг, а в 3-й – ( $0,67 \pm 0,17$ ) мг/кг, тобто був статистично значуще нижчим – на 14 % ( $p = 0,032$ ).

Кількість пропофолу, використаного для підтримання цільового рівня анестезії під час основного етапу седации, становила в 2-й групі ( $0,043 \pm 0,021$ ) мг/кг за 1 хв, а в 3-й – ( $0,036 \pm 0,014$ ) мг/кг за 1 хв, тобто на 11,7 % менше (різниця статистично не значуща;

Таблиця 2

**Динаміка сатурації крові киснем у пацієнтів досліджуваних груп (M ± m)**

Сатурація	1-ша група (n = 30)	2-га група (n = 30)	3-тя група (n = 30)
До оперативного втручання, %	97,50 ± 1,96	97,40 ± 1,93	97,90 ± 2,07
Індукція, %	94,40 ± 2,76	94,90 ± 2,26	95,70 ± 2,74
Під час оперативного втручання, %	92,90 ± 3,78	93,60 ± 2,74	94,40 ± 3,62
Після оперативного втручання, %	95,70 ± 2,46	95,90 ± 2,83	96,30 ± 3,48

Таблиця 3

**Показники газового складу крові в пацієнтів досліджуваних груп під час операції (M ± m)**

Показник	1-ша група (n = 30)	2-га група (n = 30)	3-тя група (n = 30)
pH	7,354 ± 0,056	7,361 ± 0,073	7,365 ± 0,081
pO <sub>2</sub> , мм рт. ст.	103,67 ± 22,05	105,70 ± 31,64	109,42 ± 34,36
pCO <sub>2</sub> , мм рт. ст.	39,64 ± 6,85	37,68 ± 7,11	36,25 ± 6,52*

\* – різниця показника статистично значуща порівняно з таким у хворих 1-ї групи (p = 0,039).

p = 0,071). При порівнянні кількості застосованого пропофолу залежно від значення «фентанілової проби», встановлено, що в пацієнтів з негативним її значенням у 2-й групі вона дорівнювала (0,056 ± 0,016) мг/кг за 1 хв, у той час як у 3-й групі – (0,039 ± 0,012) мг/кг за 1 хв, що було статистично значуще менше – на 30 % (p = 0,0007). При порівнянні інших значень «фентанілової проби» статистично значущої різниці не спостерігали. Так, пацієнти зі слабою позитивною пробєю в 2-й групі отримували (0,029 ± 0,011) мг/кг за 1 хв пропофолу для цільової седації, а в 3-й групі – (0,032 ± 0,009) мг/кг за 1 хв. У пацієнтів з позитивною пробєю кількість препарату становила 0,019 мг/кг за 1 хв у 2-й групі та 0,022 мг/кг за 1 хв – у 3-й. Ці дані свідчать про те, що зміна дозування фентанілу впливала на дозу седативного компонента.

Окрім контролю за глибиною анестезії та створення комфортних умов як для пацієнта, так і для хірурга, одним із важливих параметрів анальгоседації є безпека хворого в періопераційний період [14]. З цієї точки зору при анестезії зі збереженням спонтанним диханням особливу увагу лікар-анестезіолог приділяє контролю сатурації та підтриманню адекватного газообміну на всіх етапах оперативного втручання.

Рівень сатурації крові киснем як при надходженні в операційну, так і протягом усіх етапів оперативного втручання статистично значуще між групами не відрізнявся (табл. 2), проте спостерігалася тенденція до вищих показників у групі з індивідуалізованою схемою введення анальгетика.

Об'єктивним методом контролю функції дихання є визначення показників газового складу крові. Так, до оперативного втручання не спостерігали статистично значущої різниці цих показників між групами, а під час основного етапу стентування відзначено тенденцію до вищого рівня насичення крові киснем у 3-й групі, порівняно з 1-ю, на 5,3 % (p = 0,057) та статистично значуще нижчий показник насичення вуглекислим газом – на 9 % (p = 0,039). Та ж тенденція зберігалася і при порівнянні 2-ї та 3-ї груп, але без статистично значущої різниці (табл. 3). Після оперативного втручання не спостерігали статистично значущої різниці показників газового складу крові між групами.

Також не спостерігали статистично значущої різниці між групами щодо результатів аналізів електролітного і кислотно-лужного стану як до, так і після оперативного втручання.

Одним із найважливіших аспектів ведення хворих під час стентування коронарних артерій є контроль показників гемодинаміки і запобігання гіпотензії та артеріальній гіпертензії під час стентування коронарних артерій.

Так, майже на всіх етапах періопераційного періоду між групами дослідження не спостерігали статистично значущої різниці, що дає аргументи на користь гемодинамічної стабільності пацієнтів під час оперативного втручання. Інтраопераційні показники гемодинаміки представлено в табл. 4.

У післяопераційний період, як в операційній, так і після переведення хворого в палату, статистично значущої різниці між групами щодо показників гемодинаміки не виявлено. Проте

Таблиця 4

## Показники гемодинаміки в пацієнтів досліджуваних груп під час операції (М ± m)

Показник	1-ша група (n = 30)	2-га група (n = 30)	3-тя група (n = 30)
САТ макс., мм рт. ст.	146,42 ± 10,51	148,56 ± 10,76	145,71 ± 11,83
САТ мін., мм рт. ст.	116,53 ± 11,71	118,38 ± 12,47	115,52 ± 14,37
ДАТ макс., мм рт. ст.	89,53 ± 7,68	91,63 ± 9,83	87,84 ± 11,37
ДАТ мін., мм рт. ст.	70,14 ± 8,27	71,59 ± 10,09	68,38 ± 9,53
ЧСС макс. за 1 хв	84,47 ± 10,77	85,37 ± 9,84	82,41 ± 8,73
ЧСС мін. за 1 хв	63,83 ± 8,61	64,57 ± 6,63	63,25 ± 7,38

САТ – систолічний артеріальний тиск; ДАТ – діастолічний артеріальний тиск; ЧСС – частота скорочень серця.

Таблиця 5

## Показники гемодинаміки після оперативного втручання (М ± m)

Показник	1-ша група (n = 30)	2-га група (n = 30)	3-тя група (n = 30)
САТ, мм рт. ст.	127,85 ± 9,87	129,48 ± 8,73	131,15 ± 10,64
ДАТ, мм рт. ст.	79,64 ± 8,62	81,05 ± 7,92	82,68 ± 9,72
ЧСС за 1 хв	72,57 ± 9,41	73,36 ± 9,73	73,96 ± 11,74

привертають увагу нижчі показники в пацієнтів 1-ї групи, що можна пов'язати із залишковою дією розчину діазепаму (табл. 5).

Комфорт перебування в операційній має для пацієнта важливе значення, особливо якщо брати до уваги серцево-судинну патологію, з приводу якої він потрапляє для лікування в стаціонар. Тому обмеження стрес-відповіді за рахунок оптимальної комбінації анальгезії та анестезії є першочерговим завданням для анестезіолога.

Стрес-маркером, найпростішим для визначення в інтраопераційних умовах, є рівень глікемії, який корелює з показниками стрес-відповіді [5]. Так, до оперативного втручання не спостерігали статистично значущої різниці між групами, але інтраопераційно цей показник був статистично значуще нижчим у пацієнтів 2-ї групи (на 13 %;  $p = 0,046$ ) та пацієнтів 3-ї групи (на 16 %;  $p = 0,037$ ) порівняно з таким у хворих 1-ї групи. Після оперативного втручання зберігалася та ж тенденція, але без статистично значущої різниці (табл. 6).

Одним із об'єктивних показників стрес-відповіді є рівень кортизолу крові [4]. Вимірювали його до операції та відразу після встановлення стента в коронарну артерію. До початку оперативного втручання не спостерігали статистично значущої різниці показника між групами. А після основного етапу оперативного втручання виявлено статистично значущу різницю щодо рівня кортизолу в пацієнтів 2-ї і 3-ї груп порівняно з таким у хворих 1-ї групи, у яких цей показник був вищим на 13 % ( $p = 0,042$ ) та 14 % ( $p = 0,024$ )

відповідно (статистично значущої різниці показника між 2-ю та 3-ю групами не спостерігали). Це підтверджує стрес-протективні властивості персоналізованої анестезії (табл. 7).

Відсутність інтраопераційних скарг є ще одним показником комфорту під час перебування в операційній [14]. Насамперед звертали увагу на наявність болю за грудниною як одну з найпоширеніших скарг при стентуванні коронарних артерій [24]. Так, під час основних етапів операції на біль за грудниною скаржилися 20 % осіб 1-ї групи та 6,7 % – 2-ї групи. Пацієнти 3-ї групи болю за грудниною не відзначали.

Одним із різновидів скарг під час операції був біль у спині чи попереку. Його реєстрували у 13,4 % пацієнтів 1-ї групи, у 6,7 % – 2-ї групи і значно рідше, у 3,3 %, – у хворих 3-ї групи.

Значно менша частота виявлення епізодів болю різного генезу свідчить про кращий антиноцицептивний захист у групі з персоналізованою схемою введення фентанілу.

Ще однією зі скарг були явища залишкової седатії, такі як сонливість після оперативного втручання, але вона виникала в основному в 1-й групі (у 36,7 % осіб), в якій застосовували діазепам. У 2-й групі на сонливість скаржилися 10 % пацієнтів, у 3-й – 3,3 %, що можна пов'язати з оптимізацією схем введення фентанілу.

Використання опіоїдів під час анестезії часто пов'язане з виникненням нудоти та блювання [21]. Так, у 1-й та 2-й групах це явище спостерігали відповідно у 13,4 та 10 % осіб, а в 3-й групі – у 3,3 %, що підтверджує ефективність персоналі-

Таблиця 6

**Динаміка рівня цукру крові в пацієнтів досліджуваних груп (M ± m)**

Цукор крові	1-ша група (n = 30)	2-га група (n = 30)	3-тя група (n = 30)
До оперативного втручання, ммоль/л	6,03 ± 1,23	6,28 ± 1,67	6,28 ± 1,67
Під час оперативного втручання, ммоль/л	6,26 ± 1,77	5,46 ± 1,71*	5,24 ± 2,07*
Після оперативного втручання, ммоль/л	6,19 ± 1,95	5,83 ± 1,92	5,62 ± 1,73

\* – різниця показника статистично значуща порівняно з таким у хворих 1-ї групи (p &lt; 0,05).

Таблиця 7

**Динаміка рівня кортизолу крові в пацієнтів досліджуваних груп (M ± m)**

Кортизол крові	1-ша група (n = 30)	2-га група (n = 30)	3-тя група (n = 30)
До оперативного втручання, ммоль/л	9,67 ± 3,69	10,02 ± 2,96	9,22 ± 3,47
Під час оперативного втручання, ммоль/л	8,83 ± 4,58	7,73 ± 2,79*	7,55 ± 4,35*

\* – різниця показника статистично значуща порівняно з таким у хворих 1-ї групи (p &lt; 0,05).

зованої схеми застосування опіатів і відповідне зменшення побічних ефектів.

## Висновки

Під час аналізу індивідуальної чутливості пацієнтів до фентанілу відзначено взаємозв'язок між реакцією на болосне введення опіату («фентанілову пробу») і кількістю розчину седативного препарату (пропофолу), необхідною для індукції та підтримання певного рівня седатії. На основі цього методу розроблено схему персоналізованої анестезії.

Використання стандартної схеми седатії за допомогою комбінації діазепаму та фентанілу має низку недоліків порівняно зі збалансованими методами анестезії із застосуванням фентанілу і пропофолу (гірші показники інтраопераційного

насичення крові киснем та вуглекислим газом, помірна гіпотензія після оперативного втручання, вищий рівень стрес-маркерів, а також більша кількість епізодів періопераційного болю різного генезу), що свідчить про гірший ноцицептивний ефект цієї анестезії.

Застосування персоналізованої схеми введення фентанілу під час стентування коронарних артерій зумовлює кращі показники ноцицептивного захисту за рахунок нижчого рівня стрес-маркерів та меншої кількості скарг на біль різного генезу.

Запропонована схема застосування опіатів є безпечною за рахунок оптимальних показників газообміну й гемодинаміки та меншої кількості побічних ефектів, таких як нудота і залишкова седатія, порівняно зі стандартною схемою седатії за допомогою комбінації діазепаму та фентанілу.

*Конфлікту інтересів немає.*

## Література

1. Дзюба Д.О., Бишовець С.М., Лоскутов О.А. Встановлення оптимальної глибини аналгоседатії під час стентування коронарних артерій // Біль, знеболення та інтенсивна терапія. – 2020. – № 3 (92). – С. 17–24. doi: 10.25284/2519-2078.3(92).2020.211432.
2. Дзюба Д.О., Журовська Ю.М., Лоскутов О.А. Питання анестезіологічного забезпечення в інтервенційній кардіології // Медицина неотложных состояний. – 2017. – № 1 (80). – С. 125–128. doi: 10.22141/2224-0586.1.80.2017.94464.
3. Зозуля І.С., Зозуля А.І. Епідеміологія цереброваскулярних захворювань в Україні // Укр. мед. часопис. – 2011. – № 5. – С. 38–41.
4. Козлов А.И., Козлова М.А. Кортизол как маркер стресса // Физиология человека. – 2014. – № 40. – С. 123–123. doi: 10.7868/5013116461402009X.
5. Armario A., Marti O., Molina T. et al. Acute stress markers in humans: response of plasma glucose, cortisol and prolactin to two examinations differing in the anxiety they provoke // Psychoneuroendocrinology. – 1996. – Vol. 21 (1). – P. 17–24. doi: 10.1016/0306-4530(95)00048-8.
6. Benjamin E.J., Virani S.S., Callaway C.W. et al. Heart disease and stroke statistics – 2018 update: A Report From the American Heart Association // Circulation. – 2018. – Vol. 137 (12). – P. 67–492. doi: 10.1161/CIR.0000000000000558.
7. Burns S.M., Cunningham, C.W., Mercer S.L. DARK classics in

- chemical neuroscience: fentanyl // ACS Chemical Neuroscience.– 2018.– Vol. 9 (10).– P. 2428–2437. doi: 10.1021/acschemneuro.8b00174.
8. Choi L., Ferrell B.A. Vasilevskis E.E. et al. Population pharmacokinetics of fentanyl in the critically ill // Critical Care Medicine.– 2016.– Vol. 44 (1).– P. 64. doi: 10.1097/CCM.0000000000001347.
  9. Dong H., Zhang F.J., Wang F.Y. et al. Simultaneous on-line monitoring of propofol and sevoflurane in balanced anesthesia by direct resistive heating gas chromatography // J. Chromatography.– 2017.– Vol. 1506.– P. 93–100. https://doi.org/10.1016/j.chroma.2017.05.001.
  10. Drummer O.H. Fatalities caused by novel opioids: a review // Forensic Sci. Res.– 2019.– Vol. 4 (2).– P. 95–110. doi: 10.1080/20961790.2018.1460063.
  11. Hagos, F.T., Horvat, C.M., Au, A.K. et al. Factors Contributing to Fentanyl Pharmacokinetic Variability Among Diagnostically Diverse Critically Ill Children. Clin Pharmacokinet 58, 1567–1576 (2019). doi: 10.1007/s40262-019-00773-1.
  12. Haslam P.J., Yap B., Mueller P.R., Lee M.J. Anesthesia practice and clinical trends in interventional radiology: a European survey // Cardiovasc. Intervent. Radiology.– 2000.– Vol. 23 (4).– P. 256–261. doi: 10.1007/s002700010065.
  13. Koolen S.L., Van der Rijt C.C. Is there a role for pharmacogenetics in the dosing of fentanyl? // Pharmacogenomics.– 2017.– Vol. 18 (5).– P. 417–419. doi: 10.2217/pgs-2017-0022.
  14. Michael M.L., Lennox P.H. Sedation and analgesia in the interventional radiology department // J. Vasc. Interv. Radiology.– 2003.– Vol. 14 (9).– P. 1119–1128.
  15. Movsisyan N.K., Vinciguerra M., Medina-Inojosa J.R., Lopez-Jimenez F. Cardiovascular Diseases in Central and Eastern Europe: A Call for Morge Surveillance and Evidence-Based Health Promotion // Annals of Global Health.– 2020.– Vol. 86 (1).
  16. Mueller P.R., Wittenberg K.H., Kaufman J.A., Lee M.J. Patterns of anesthesia and nursing care for interventional radiology procedures: a national survey of physician practices and preferences. // Radiology.– 1997.– Vol. 202 (2).– P. 339–343. doi: 10.1148/radiology.202.2.9015053.
  17. Norman E., Kindblom J.M., Rane A. et al. Individual variations in fentanyl pharmacokinetics and pharmacodynamics in preterm infants // Acta Paediatrica.– 2019.– Vol. 108 (8).– P. 1441–1446. doi: 10.1111/apa.14744.
  18. Schifano F., Chiappini S., Corkery J.M., Guirguis A. Assessing the 2004–2018 fentanyl misusing issues reported to an international range of adverse reporting systems // Front. Pharmacology.– 2019. doi: 10.3389/fphar.2019.00046.
  19. Schug S.A., Ting S. Fentanyl formulations in the management of pain: an update // Drugs.– 2017.– Vol. 77 (7).– P. 747–763. doi: 10.1007/s40265-017-0727-z.
  20. Sekhri N.K., Cooney M.F. Opioid metabolism and pharmacogenetics: clinical implications // J. Peri Anesthesia Nursing.– 2017.– Vol. 32 (5).– P. 497–505. doi: 10.1016/j.jopan.2017.07.005.
  21. Smith H.S., Laufer A. Opioid induced nausea and vomiting // Eur. J. Pharmacology.– 2014.– Vol. 722.– P. 67–78. doi: 10.1016/j.ejphar.2013.09.074.
  22. Solhaug V., Molden E. Individual variability in clinical effect and tolerability of opioid analgesics – importance of drug interactions and pharmacogenetics // Scandinavian J. Pain.– 2017.– Vol. 17 (1).– P. 193–200. doi: 10.1016/j.sjpain.2017.09.009.
  23. Vari A., Gangi A. Anesthesia practices for interventional radiology in Europe // Cardiovasc. Intervent. Radiology.– 2017.– Vol. 40.– P. 803–813. doi: 10.1007/s00270-017-1576-6.
  24. Versaci F., Gaspardone A., Tomai F. et al. Chest pain after coronary artery stent implantation // Amer. J. Cardiology.– 2002.– Vol. 89 (5).– P. 500–504. doi: 10.1016/s0002-9149(01)02287-1.
  25. Virani S.S., Alonso A., Benjamin E.J. et al. Heart disease and stroke statistics 2020 update: a report from the American Heart Association // Circulation.– 2020.– Vol. 141.– P. E139–E596. doi: 10.1161/CIR.0000000000000757.
  26. Yiannakopoulou E. Pharmacogenomics and opioid analgesics: clinical implications // Intern. J. Genomics.– 2015.– Vol. 2015. doi: 10.1155/2015/368979.
  27. Zawilska J.B. An expanding world of novel psychoactive substances: opioids // Front. Psychiatry.– 2017.– Vol. 8.– P. 110. doi: 10.3389/fpsy.2017.00110.

### Д.А. Дзюба

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

## Использование персонализированной схемы введения фентанила при стентировании коронарных артерий

**Цель работы** – разработать персонализированную схему применения фентанила при стентировании коронарных артерий.

**Материалы и методы.** В исследование включили 90 пациентов с ишемической болезнью сердца, которым в плановом порядке было проведено стентирование коронарных артерий. Больных равномерно разделили на три группы в зависимости от препаратов, которыми выполняли интраоперационную аналгоседацию, и подходов к анестезии. Первую группу сравнения составили пациенты, которым аналгоседацию проводили медленным внутривенным введением растворов диазепама и фентанила. Во вторую группу сравнения вошли больные, у которых для обеспечения аналгоседации на уровне поверхностной анестезии использовали сбалансированное введение растворов фентанила и пропофола. Третью, группу исследования, составили пациенты с персонализированным подходом к введению опиатов, у которых применяли разработанную нами «фентаниловую пробу». Аналгоседацию на третьем уровне поверхностной анестезии за Ramsey поддерживали инфузией пропофола.

**Результаты.** При использовании персонализированного подхода к введению опиатов по сравнению со стандартной схемой седации с помощью комбинации диазепама и фентанила, выявлены лучшие показатели интраоперационного насыщения крови кислородом и углекислым газом (соответственно  $(103,67 \pm 22,05)$  и  $(39,64 \pm 6,85)$  мм рт. ст. у больных 1-й группы,  $(105,70 \pm 31,64)$  и  $(37,68 \pm 7,11)$  у пациентов 2-й группы,  $(109,42 \pm 34,36)$  и  $(36,25 \pm 6,52)$  мм рт. ст. у пациентов 3-й группы), артериального давления после оперативного вмешательства ( $(127,85 \pm 9,87)/(79,64 \pm 8,62)$  мм рт. ст. у больных 1-й группы,  $(129,48 \pm 8,73)/(81,05 \pm 7,92)$  мм рт. ст. – 2-й группы и  $(131,15 \pm 10,64)/(82,68 \pm 9,72)$  мм рт. ст. у больных 3-й группы), более низкий уровень стресс-



маркеров (уровень кортизола крови во время оперативного вмешательства у пациентов 1-й группы составил  $(8,83 \pm 4,58)$  ммоль/л, у пациентов 2-й группы –  $(7,73 \pm 2,79)$  ммоль/л, у пациентов 3-й группы –  $(7,55 \pm 4,35)$  ммоль/л), а также меньшую частоту эпизодов периоперационной боли различного генеза.

**Выводы.** В работе предложен персонализированный подход к анестезии, в основе которого лежит индивидуальная схема введения фентанила («фентаниловая проба») при стентировании коронарных артерий. Ее использование является более безопасным (за счет оптимальных показателей газообмена и гемодинамики, меньшего количества побочных эффектов, таких как тошнота и остаточная седация) и эффективным (за счет меньшего уровня стресс-маркеров и количества жалоб на боль различного генеза) по сравнению с рутинной методикой.

**Ключевые слова:** анальгоседация, индивидуальная чувствительность, фентанил, диазепам, пропофол.

### D.O. Dziuba

Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

## The usage of personalized scheme of fentanyl administration during coronary artery stenting

**The aim** – to develop a personalized scheme of fentanyl administration for coronary artery stenting.

**Materials and methods.** Ninety patients with ischemic heart disease who underwent planned stenting of the coronary arteries were studied. The patients who underwent surgery were evenly divided into three study groups, depending on mode of the intraoperative analgesic sedation and the approaches to anesthesia. The first comparison group consisted of patients who received slow intravenous administration of diazepam and fentanyl solutions. The second comparison group consisted of patients with balanced administration of fentanyl and propofol solutions to provide analgesic sedation at the level of conscious anesthesia. The study group consisted of patients with a personalized approach to the administration of opiates, namely, we used the original fentanyl test described in the article. Analgesic sedation at the level of conscious anesthesia (III by Ramsey) was maintained by propofol infusion.

**Results.** The usage of a personalized scheme of fentanyl administration for stenting of the coronary arteries, compared to the standard sedation using combination of diazepam and fentanyl, was accompanied by better indicators of intraoperative blood saturation with oxygen and carbon dioxide (respectively  $(103.67 \pm 22.05)$  and  $(39.64 \pm 6.85)$  mm Hg in group 1,  $(105.70 \pm 31.64)$  and  $(37.68 \pm 7.11)$  in group 2 and  $(109.42 \pm 34.36)$  and  $(36.25 \pm 6.52)$  mm Hg in patients of the 3rd group), lower blood pressure after surgery ( $(127.85 \pm 9.87)/(79.64 \pm 8.62)$  mm Hg in patients of group 1,  $(129.48 \pm 8.73)/(81.05 \pm 7.92)$  mm Hg in group 2 and  $(131.15 \pm 10.64)/(82.68 \pm 9.72)$  mm Hg in group 3), lower level of stress markers (blood cortisol during surgery in patients of the 1st group  $(8.83 \pm 4.58)$  mmol/L, in patients of the 2nd group –  $(7.73 \pm 2.79)$  mmol/L, in patients of the 3rd group –  $(7.55 \pm 4.35)$  mmol/L), as well as lower frequency of detecting episodes of perioperative pain of various origins.

**Conclusions.** A method of personalized anesthesia was elaborated, based on individual scheme of fentanyl administration («fentanyl test») during coronary artery stenting. Its usage is safe (due to the optimal parameters of gas exchange and hemodynamics and fewer side effects, such as nausea and residual sedation) and effective (due to the lower level of stress markers and less frequent complaints of pain of various origins) than when the routine technique was used.

**Key words:** analgesic sedation, individual sensitivity, fentanyl, diazepam, propofol.