

І.І. Лісний, Х.А. Закальська

Реміфентаніл — сучасний анестетик у сучасній анестезіології та інтенсивній терапії

Державне некомерційне підприємство «Національний інститут раку», Київ, Україна

Отримано 23.02.2024

Підписано до друку 10.03.2024

DOI: 10.32471/clinicaloncology.2663-466X.53-1.31991

Статтю присвячено можливостям використання реміфентанілу в анестезіологічній практиці. Завдяки фармакологічним властивостям цей опіоїд ультракороткої дії дозволяє впродовж 1–2 хв досягнути максимального ефекту, при цьому сам препарат швидко гідролізується під дією неспецифічних естераз. Він забезпечує добру анальгезію і седативний ефект. Може застосовуватися в комбінації з іншими лікарськими засобами для загальної анестезії, зокрема пропофолом, знижуючи цільову концентрацію останнього. Виявлено, що реміфентаніл, на відміну від опіоїдів на основі морфіну, викликає менше гемодинамічних побічних ефектів. На основі численних досліджень, проведених у багатьох країнах, створено широку базу щодо клінічного застосування реміфентанілу в інтенсивній терапії, а також у різних напрямках хірургії, зокрема нейро- та кардіохірургії, гінекології тощо.

Ключові слова: реміфентаніл; анестетики; опіоїди; хірургія; інтенсивна терапія.

Сучасна анестезіологія диктує низку вимог до анестетиків, які застосовуються при хірургічних втручаннях різної складності та тривалості: препарати повинні бути ефективними, не нести загрози життю пацієнта, а також добре переноситися. Це може забезпечити стратегія «м'яких ліків» (Soft drug), яка передбачає розробку нових анестетиків зі швидкою біотрансформацією в неактивні метаболіти та ультракороткою дією [1]. Сьогодні клінічна фармакологія в анестезіології є абсолютно унікальною, якщо порівнювати її з іншими медичними спеціальностями. У більшості терапевтичних галузей медицини простір для ухвалення рішень щодо раціонального дозування може бути концептуалізовано за осями «ефективності та безпеки», при цьому часто вони можуть значно перекриватися (тобто йдеться про високі терапевтичні індекси) [1, 2].

Концепція «м'яких ліків» передбачає розв'язання унікальних проблем фармакології в анестезії, особливо з урахуванням вимог ефективності. Завдяки метаболічній нестабільності «м'які препарати» можуть швидко виводитися з організму, що дозволяє анестезіологам залежно від потреби коригувати (підвищувати чи знижувати) їхню концентрацію під час анестезії [1, 3].

Усі розроблені для анестезіології «м'які препарати» за хімічною природою є складними ефірами, а їхній метаболізм базується на ферментативному гідролізі. Естерази, що каталізують гідроліз, експресуються в різних тканинах ссавців, зокрема найбільш активно — в печінці [1, 4]. Кінцевим продуктом ферментативного гідролізу більшості «легких опіоїдів» є карбонова кислота. Для реалізації парадигми «м'яких опіоїдів» суттєво, щоби метаболіт мав мінімальну фармакологічну активність. Важливо також, щоби ефірна частина цих сполук була доступною для дії ферменту. Зауважимо, що наявність складноефірної групи не завжди забезпечує швидкий метаболізм: існують ефірні препарати, для яких не характерний особливо швидкий кліренс, якщо порівняти їх із «м'якими» аналогами (наприклад цимідат) [1, 4].

Реміфентаніл є сучасним прототипом концепції «м'якого препарату» в анестезіології. З огляду на високий кліренс, зумовлений швидким метаболізмом естерази, він був обраний для розробки серії 4-анілідопиперидинових анальгетиків, синтезованих відповідно до парадигми «м'яких ліків» [1, 5]. Ранні фармакокінетичні дослідження підтвердили короткий контекстно-залежний період напіввиведення, пов'язаний із «м'якими препаратами», серед яких реміфентаніл [6].

Реміфентаніл почав широко застосовуватися в анестезіологічній практиці ще з 1996 р.: спершу як компонент загальної анестезії, а згодом, під час коротких малоінвазивних операцій та в акушерстві — як спеціалізований додаток при помірній седатії та болюсному введенні [7]. Якщо реміфентаніл — сучасний прототип «м'яких препаратів» в анестезіології, то його попередником вважають сукцинілхолін [1].

Реміфентаніл є високопотужним опіоїдним анальгетиком, селективним агоністом мю-опіоїдних рецепторів. Його ефективність приблизно у 20–30 разів вища, ніж в альфентанілу [8]. Реміфентаніл зберігає всі фармакодинамічні характеристики свого класу (анальгезія, гемодинамічна стабільність, пригнічення дихання, м'язова ригідність, нудота, блювання та свербіж), але має унікальний фармакокінетичний профіль, що, як зазначалося вище, є результатом швидкого метаболізму неспецифічних тканинних і плазматичних естераз [9]. Такі характеристики забезпечують часте застосування реміфентанілу в анестезіологічній практиці, що привертає увагу дослідників і клініцистів. Це підтверджується швидким зростанням публікацій щодо цього препарату.

Особливістю фармакокінетики реміфентанілу полягає в можливості його впливу на кліренс креатиніну при нирковій недостатності, що може спричинити підвищення його концентрації у плазмі крові при тривалій інфузії, особливо в комбінації з пропофолом [10, 11]. У поєднанні з останнім реміфентаніл досягає набагато вищих концентрацій упродовж перших 15 хв інфузії, ніж коли його вводять окремо. Це викликано зменшенням центрального об'єму розподілу та початкового кліренсу реміфентанілу, при цьому швидкість підтримувальної інфузії та час відновлення не змінюються [12].

Реміфентаніл викликає помірне зниження периферичного судинного опору [13], не пов'язане з вивільненням гістаміну. У дослідженнях на щурах виявлено, що вазодилатація пов'язана з вивільненням простагліцину та оксиду азоту з ендотелію судин [12, 14].

Уведення реміфентанілу викликає дозозалежну помірну зміну мозкового кровотоку в ділянках, що беруть участь у сприйнятті болю [15]. На відміну від дорослих, у дітей мозковий кровотік у відповідь на інтубацію збільшується здебільшого при введенні реміфентанілу, а не фентанілу [12]. При болюсному введенні до 2 мкг/кг⁻¹ реміфентаніл спричинює мінімальні гемодинамічні зміни [16]. У вищих дозах або в разі поєданого застосування з препаратами з вазодилатувальним ефектом, зокрема пропофолом, можуть розвиватися брадикардія та ар-

теріальна гіпотензія. Такі побічні ефекти найчастіше можна зафіксувати у хворих із гіповолемією [17].

На відміну від інших опіоїдів, реміфентаніл містить складноестерний зв'язок, що робить його більш чутливим до дії неспецифічних естераз у тканинах і крові, під дією яких гідролізує до реміфентанілової кислоти. Цей основний продукт метаболізму реміфентанілу близько у 800–2000 разів менш активний, ніж сама вихідна сполука [16].

Рівновага концентрації реміфентанілу в плазмі крові та головному мозку досягається доволі швидко — від 1 до 1,5 хв. Час зниження концентрації реміфентанілу в точці застосування на 50% дорівнює 3–5 хв, а на 80%, за результатами комп'ютерного моделювання, становить менше 15 хв, і в обох випадках не залежить від тривалості інфузії [18]. Отже, швидкий початок та припинення ефекту препарату дозволяє легко титрувати його в клінічних умовах. Хоч швидке припинення ефекту може знизити частоту пригнічення дихання, воно також призводить до припинення анальгезії в період відміни.

Реміфентаніл легко проникає через плаценту та метаболізується в тканинах плоду [19]. Доступна в цей час лікарська форма містить гліцин, тому її не варто вводити епідурально [20].

Унікальний шлях метаболізму реміфентанілу дозволяє застосовувати його в інтенсивній терапії хворих з ураженням печінки та нирок, оскільки ці захворювання не впливають на кліренс препарату [21]. При захворюванні нирок зміна дози не потрібна. Пацієнти з порушенням функції печінки можуть бути більш чутливими до опіоїдів і, отже, потребувати нижчої дози, але швидкість кліренсу при цьому не змінюється. При кровотечах в стані шоку виникає необхідність зниження дози реміфентанілу [20].

Седация є центральним компонентом ведення пацієнтів у відділеннях інтенсивної терапії. Мета полягає в тому, щоб забезпечити анальгезію, амнезію, релаксацію, анксиолізис та адаптацію до штучної вентиляції легень. Отже, адекватна анальгезія є ключовим моментом у досягненні задовільної седативності, а згодом амнезії, гіпнозу та анксиолізу. Для досягнення цієї мети часто рекомендують інфузію реміфентанілу. Встановлено, що швидкість інфузії $1 \text{ мкг/кг}^{-1}/\text{хв}^{-1}$ була більш якісною, ніж швидкість $0,5 \text{ мкг/кг}^{-1}/\text{хв}^{-1}$, причому одна з них не асоціювалася із серйозною респіраторною депресією [22].

Реміфентаніл може відігравати важливу роль як анальгетичний компонент седативності у відділеннях інтенсивної терапії для проведення штучної вентиляції легень, оскільки він забезпечує дуже прогнозований ефект із швидким відновленням після припинення інфузії. Група авторів, у складі якої T.N. Evans та G.R. Park, повідомляли про успішний досвід застосування реміфентанілу для тривалої анальгоседативності у 6 пацієнтів відділення інтенсивної терапії [23]. Усі пацієнти перебували на штучній вентиляції легень та раніше отримували стандартні седативні препарати. Для знеболення процедур хворим болюсно вводили дозу 1 мкг/кг^{-1} . Тривалість інфузії реміфентанілу варіювала від 3 до 33 днів, а доза — від $0,082$ до $0,430 \text{ мкг/кг}^{-1}/\text{хв}^{-1}$. Автори повідомляли, що седация була адекватна у всіх випадках і дозволяла переносити різні види респіраторної підтримки, які раніше потребували використання нервово-м'язової релаксації. У всіх пацієнтів відновлення свідомості спостерігалось протягом 10 хв після припинення інфузії реміфентанілу.

Реміфентаніл може застосовуватися в нейрохірургії, оскільки швидке закінчення його дії дозволяє проводити часті огляди пацієнтів для оцінки неврологічного статусу. Ба більше, препарат може спричинити зниження як швидкості мозкового метаболізму, так і внутрішньочерепного тиску з мінімальними змінами церебрального перфузійного тиску та мозкового кровотоку [24–26].

У дослідженні [20, 27] повідомлялося про застосування реміфентанілу у 6 пацієнтів у відділенні нейроінтенсивної терапії. Пацієнтам вводили болюсні дози реміфен-

танілу від $0,05$ до $1,00 \text{ мкг/кг}^{-1}$ з подальшою інфузією від $0,03$ до $0,26 \text{ мкг/кг}^{-1}/\text{хв}^{-1}$ до досягнення ефекту. Усі пацієнти відновлювалися від реміфентанілу протягом 3 хв після припинення інфузії, що дозволяло проводити часті неврологічні обстеження. Такі маніпуляції, як санация трахеї, виконували без підвищення внутрішньочерепного тиску або зниження середнього артеріального або перфузійного церебрального тиску. Тривалість інфузії варіювала від 1 до 7 днів без розвитку побічних ефектів.

Позитивні ефекти реміфентанілу виявлені у хворих на ішемічну хворобу серця. Фундаментальною метою анестезії за наявності фактичної чи потенційної ішемії міокарда є запобігання подальшим ішемічним ушкодженням міокарда. Ця мета досягається завдяки зменшенню потреби міокарда в кисні, яка зростає при артеріальній гіпертензії та тахікардії. Для раннього реперфузійного періоду рекомендують анальгезію з високими дозами кардіостабільних опіоїдів [28]. «Розплатою» за цю передбачувану перевагу є тривала депресія дихання та необхідність у штучній вентиляції легень. Справа в тому, що при помірному передозуванні опіоїду потрібен час для відновлення самостійного дихання. Донедавна цей аспект був відносно неважливим. Однак нині така тактика призводить до значного збільшення витрат на лікування таких хворих. Поява більш керованих анестетиків (зокрема і реміфентанілу) забезпечує можливість раннього відновлення спонтанної вентиляції легень у перші години після кардіохірургічних та інших серйозних операцій. Фармакокінетика реміфентанілу забезпечує глибоку інтраопераційну анальгезію та зниження рівня стресу й одночасно дозволяє контролювати час відновлення спонтанної вентиляції. Це зафіксовано у 2 багатоцентричних дослідженнях у пацієнтів, які вперше перенесли планове аортокоронарне шунтування [29].

Перше дослідження охоплювало 132 пацієнти, які перенесли планове аортокоронарне шунтування. Реміфентаніл вводився у вигляді продовженої інфузії протягом всієї операції 3 різними дозами (1 , $1,5$ або $2 \text{ мкг/кг}^{-1}/\text{хв}^{-1}$). Седация здійснювалася введенням пропофолу в дозі $3 \text{ мг/кг}^{-1}/\text{год}^{-1}$. У кожній досліджуваній дозі анестезія на основі реміфентанілу ефективно зменшувала вираженість реакції на болісні подразники. Дослідження виявило, що артеріальна гіпертензія та тахікардія не розвивалися у 95% і 72% хворих.

У 2-му дослідженні пацієнти отримували реміфентаніл у комбінації з внутрішньовенним лоразепамом (50 мкг/кг^{-1}) та ізофлураном для підтримки анестезії. При такому поєднанні анестетиків у пацієнтів була відсутня гемодинамічна відповідь на інтубацію та хірургічне втручання. Встановлено, що концентрації адреналіну та норадреналіну в зразках крові, взятих у 40 пацієнтів після аортокоронарного шунтування, які отримували інфузію реміфентанілу в дозі 1 , 2 або $3 \text{ мкг/кг}^{-1}/\text{хв}^{-1}$, були значно нижчими після стернотомії. Передопераційний рівень зазначених гормонів був вищим лише в кінці шунтування у пацієнтів, які отримували найнижчу з цих 3 швидкостей інфузії. Для забезпечення післяопераційної анальгезії після припинення інфузії реміфентанілу вводили морфін у дозі $0,1$ – $0,2 \text{ мг/кг}$ маси тіла приблизно за 30 хв до будь-якого зниження швидкості інфузії реміфентанілу. Подальший досвід виявив, що поліпшення комфорту пацієнтів та полегшення екстубації досягалися у хворих, яким морфін вводили за 60 – 90 хв до відміни реміфентанілу та у яких застосовували нестероїдні протизапальні препарати як компоненти мульти-модальної анальгезії [20, 29].

Розрахункова вартість терапії реміфентанілом протягом 24 год, виходячи з дози $0,1 \text{ мкг/кг}^{-1}/\text{хв}^{-1}$, становила близько 90 дол. США порівняно зі 168 дол. за інфузію пропофолу тієї ж тривалості в дозі $50,0 \text{ мкг/кг}^{-1}/\text{хв}^{-1}$ [30]. Однак вартість анестезії або седативності не можна розраховувати, виходячи лише з вартості препарату. Наприклад, у стаціонарних пацієнтів, які перенесли холецистектомію із використанням внутрішньовенної анестезії за цільовою концентрацією, абсолютна вар-

тість застосування реміфентанілу компенсувалася швидшим виходом з анестезії, найменшою кількістю післяопераційних побічних ефектів і більш ранньою випискою з відділення післянаркового пробудження.

Також необхідно брати до уваги, що реміфентаніл зберігає ефект комбінації седативних препаратів. Комбіноване застосування мідазоламу на 50% знижувало швидкість інфузії реміфентанілу для забезпечення оптимальних умов контрольованої анестезії [31]. А інфузія $0,2 \text{ мкг/кг}^{-1}/\text{хв}^{-1}$ реміфентанілу знижувала потребу в пропофолі на 60% для досягнення того ж рівня седатії після операції на серці [20, 32].

Автори [33] провели порівняння реміфентанілу з фентанілом під час анестезії ізофлураном у пацієнтів, які перенесли абдомінальні та гінекологічні операції, щодо ефективності контролю реакції на хірургічний стрес, ефективності анальгезії та безпеки реміфентанілу при продовженій інфузії. Встановлено, що комбінація ізофлурану з безперервною інфузією реміфентанілу була значно ефективнішою, ніж фентаніл, у контролі реакції на хірургічний стрес. Значно менше пацієнтів реагували на інтубацію трахеї з використанням реміфентанілу в дозі $0,4 \text{ мкг/кг}^{-1}/\text{хв}^{-1}$ порівняно з фентанілом. І реміфентаніл, і фентаніл добре переносялися, однак при цьому повідомлялося про розвиток побічних ефектів, типових для агоністів мю-опіоїдних рецепторів.

Сьогодні для проведення процедурної седатії використовуються різні методи, але все ж метод внутрішньовенної седатії використовується найчастіше, оскільки забезпечує найбільш відомі фармакокінетичні та фармакодинамічні ефекти. Це дозволяє уникнути потенційного несприятливого впливу седативних і анальгезивних препаратів на прохідність дихальних шляхів, функцію дихання та гемодинамічний баланс, що є наріжним каменем доброї переносимості седатії. Ускладненням під час процедурної седатії можна запобігти шляхом попереднього обстеження пацієнта, внутрішньопроцедурного моніторингу фізіологічних функцій, раннього втручання при виявленні побічних ефектів і вибору оптимального препарату для седатії [34–36].

Серед опіоїдів реміфентаніл є потужним анальгетиком [15] з відмінним фармакокінетичним профілем, зокрема коротким періодом напіввиведення [16]. Пригнічення дихання може розвиватися дозозалежно після одноразового застосування реміфентанілу в дозі вище $0,2 \text{ мкг/кг}^{-1}/\text{хв}^{-1}$ або $0,1 \text{ мкг/кг}^{-1}/\text{хв}^{-1}$ поєднано з пропофолом [17]. Прийом реміфентанілу як самостійного седативного засобу вивчено в обсерваційному дослідженні французькими авторами [18], які дійшли висновку, що цільова контрольована інфузія (ЦКІ) реміфентанілу підходить для седатії навіть у ослаблених пацієнтів або для тривалих процедур. Однак вони наголосили на необхідності постійного моніторингу. До дослідження залучений 91 пацієнт, кожному з яких була потрібна седатія зі спонтанною вентиляцією легень. Кожен пацієнт отримував ЦКІ реміфентанілу з початковою дозою 2 мкг/мл , доза підвищувалася, якщо пацієнт скаржився на біль або перебував у збудженому стані. У 37% пацієнтів фіксували принаймні 1 епізод зниження частоти дихання менше 8 вдихів за хвилину, але в більшості випадків вона була дуже короткочасною і могла бути попереджена вербальною командою, легкою стимуляцією або зниженням швидкості введення реміфентанілу.

Як і у випадку з пропофолом, необхідна доза реміфентанілу підвищується у пацієнтів із тяжкою формою ожиріння, але не лінійно зі збільшенням загальної маси тіла [37]. Т.Д. Egan та співавт. [38] виявили, що фармакокінетика реміфентанілу істотно не відрізняється між пацієнтами з помірною формою ожиріння (з індексом маси тіла (ІМТ) до 42,9) та пацієнтами без ожиріння. Необхідно керуватися інструкцією до застосування препарату з дозування на основі ІМТ. Т.К. Kim та співавт. [37] описали фармакокінетичну модель реміфентанілу, яка охоплює широкий діапазон ожиріння аж до ІМТ 70 і побудована з використанням набору фармакокінетич-

них даних, опублікованих на основі численних досліджень. Для визначення відповідної цільової концентрації в плазмі крові реміфентанілу для інфузії необхідно використовувати рекомендований інструкцією спосіб застосування препарату (тобто індукційна доза $0,5\text{--}1 \text{ мкг/кг}$ маси тіла, початкова підтримувальна швидкість інфузії $0,25 \text{ мкг/кг}^{-1}/\text{хв}^{-1}$). D.J. Eleveld та співавт. [39] дійшли висновку, що цільова концентрація в плазмі крові близько 4 нг/мл призводить до того, що введення препарату відповідає рекомендованому в інструкції щодо його застосування для пацієнтів із тяжким ступенем ожирінням, за деякими винятками (тяжка форма ожиріння у осіб віком <30 років: швидкість інфузії $>40\%$ буде надто високою) [40].

Комбіноване застосування реміфентанілу з пропофолом у низьких концентраціях є стандартом сучасної анестезії. Зафіксовано, що при поєднаному застосуванні реміфентанілу та пропофолу не відмічається суттєвої зміни гемодинаміки, реміфентаніл у комбінації з пропофолом незначно впливав на біспектральний індекс (Bispectral index — BIS) поєднано з пропофолом. Помітнішим був синергічний ефект препаратів на дихання, що може призводити до тяжкої форми депресії дихання [41]. Тому можна говорити, що додавання пропофолу до реміфентанілу має опіоїд-зберігаючий ефект.

Широкі межі діапазону доз реміфентанілу забезпечують можливість його застосування при збільшенні тривалості операції. Ба більше, реміфентаніл може бути особливо показаним у ситуаціях, де потрібна швидка інтубація трахеї, необхідний потужний анальгетик із коротким початком та швидким припиненням дії. З урахуванням фармакологічних властивостей лікарського засобу єдиним раціональним способом його введення вважається подовжена інфузія за цільовою концентрацією, особливо у хворих із ожирінням, серцево-судинними захворюваннями та у пацієнтів літнього віку [12]. Ділянкою застосування реміфентанілу також може бути седатія для оцінки тяжкої інтубації трахеї, інтубації хворого у свідомості за допомогою прямої ларингоскопії [42].

Реміфентаніл може викликати гостру толерантність, яка може спричинити труднощі досягнення адекватної післяопераційної анальгезії, особливо після високих доз [43]. Проте дослідження на добровольцях не виявило будь-якої гострої толерантності до реміфентанілу під час 3-годинної інфузії у дозі $0,08 \text{ мкг/кг}^{-1}/\text{хв}^{-1}$ [44].

Сьогодні реміфентаніл отримав широке визнання в багатьох клінічних умовах: від амбулаторної анестезії до кардіохірургії. Особливо цінується керована подовжена інфузія у складних і критичних ситуаціях, а також у випадках рідкісної патології [45].

У кардіохірургії реміфентаніл забезпечує найкращий гемодинамічний контроль, якщо порівнювати з фентанілом або суфентанілом [12, 46]. Після застосування штучного кровообігу час до екстубації не залежить від опіоїдів. Проте швидке відновлення після припинення введення опіоїдів дозволяє значно скоротити час екстубації при мінімально інвазивних операціях [47, 48]. Важливо, що застосування реміфентанілу не підвищує загальні лікарняні витрати, пов'язані з кардіохірургією.

Отримано великий досвід застосування реміфентанілу в нейрохірургії, де інтенсивність больових подразників може бути значною, при цьому титроване введення реміфентанілу може дозволити ранню оцінку післяопераційного неврологічного статусу. Добра керованість препарату забезпечує різну глибину анестезії при нейрохірургічних маніпуляціях, які потребують цього, а також комунікації з пацієнтом під час принаймні частини операції: краніотомії у свідомості, стереотаксичної нейрохірургії та хірургії епілепсії. Хоча в ретроспективних дослідженнях зазвичай не виявляють відмінностей у результатах внутрішньовенного та інгаляційного введення анестетиків у пацієнтів із черепно-мозковою травмою, існують фундаментальні відмінності у впливі анестетиків на цереброваскулярну ауторегуляцію [49, 50]. Застосування реміфентанілу в комбінації з пропофолом викликає дозозалежне та пов'язане

з метаболізмом зниження мозкового кровотоку зі збереженням ауторегуляції мозкових судин. Встановлено, що поєднане застосування анестезії пропофолом та реміфентанілу зберігає серцево-судинну регуляцію та ауторегуляцію мозкового кровообігу [51].

Завдяки фармакологічним властивостям реміфентанілу його також можна застосовувати в акушерстві для знеболення пологів, особливо коли є протипоказання для епідуральної анальгезії. Новонароджені здатні метаболізувати реміфентанілі а тому не наражаються на ризик тривалого пригнічення дихання при народженні. Фармакокінетика цього препарату у дітей та дорослих суттєво не відрізняється, а отже, його застосування у пацієнтів різного віку схоже [52]. Оптимальним способом введення реміфентанілу під час пологів є базальна анальгезія за допомогою постійної інфузії низьких доз лікарського засобу в комбінації з контрольованою пацієнтом анальгезією (КПА). При використанні цієї методики потрібен дихальний моніторинг. Однак деякі автори також повідомляли і про розвиток побічних, властивих опіоїдним анальгетикам загалом ефектів застосування реміфентанілу в акушерстві [53].

Сьогодні все більше пацієнтів, які потребують хірургічного втручання, мають хронічні або термінальні захворювання печінки. Ведення цих пацієнтів потребує від анестезіологів глибоких знань про наслідки печінкової дисфункції, вплив на інші органи, ризики хірургічного втручання та анестезії. При виборі типу та дози анестетика необхідно враховувати знижену здатність печінки метаболізувати ліки та підвищену сприйнятливості до опіоїдних анестетиків при наявній енцефалопатії. У пацієнтів із печінковою недостатністю потреба в анестетиках є меншою [54, 55]. Отже, доза анестетика, необхідна для глибокої анестезії, може змінюватися і, ймовірно, здебільшого бути завищеною при печінковій недостатності. Печінковий кліренс деяких анестетиків знижується, що зумовлює збільшення періоду напіввиведення [56]. Більшість опіоїдів метаболізуються в печінці, при цьому альфентаніл, морфін та оксикодон мають тривалий період напіввиведення. Застосування фентанілу або суфентанілу у вигляді одноразової дози, а також подовжена інфузія реміфентанілу добре переносяться при дисфункції печінки.

З урахуванням раніше отриманих даних взаємодії пропофол-альфентанілу оптимальну концентрацію пропофолу, яка забезпечує адекватну хірургічну анальгезію і найбільш швидке відновлення в комбінації з альфентанілом, суфентанілом, фентанілом і реміфентанілом, визначено за допомогою комп'ютерної симуляції. Визначали оптимальну концентрацію пропофолу та тривалість інфузії залежно від вибраного опіоїду: оптимальна концентрація пропофолу була найнижчою саме при комбінації з реміфентанілом. Час відновлення після пропофол/реміфентанілової анестезії був суттєво коротшим і менше змінювався тривалістю інфузії, ніж комбінація з фентанілом, суфентанілом та альфентанілом [57].

ВИСНОВКИ

Реміфентаніл є першим опіоїдом ультракороткої дії. На основі численних досліджень, проведених у багатьох країнах, створено широку базу щодо клінічного застосування цього препарату. Досліджено порівняння ефективності реміфентанілу з іншими опіоїдними анальгетиками. Доведено можливість застосування реміфентанілу в різних галузях хірургії та в інтенсивній терапії.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

- Birgenheier, N. M., Stuart, A. R., & Egan, T. D. (2020). Soft drugs in anesthesia: remifentanyl as prototype to modern anesthetic drug development. *Current Opinion in Anesthesiology*, 33(4), 499–450. doi: 10.1097/ACO.0000000000000879.
- Kuck, K., & Egan, T. D. (2017). Getting the dose right: anaesthetic drug delivery and the postological sweet spot. *British Journal of Anaesthesia*, 119, 862–864. doi: 10.1093/bja/aex320.
- Egan, T. D., & Shafer, S. L. (2003). Target-controlled infusions for intravenous anesthetics: surfing USA not! *Anesthesiology*, 99, 1039–1041. doi: 10.1097/0000542-200311000-00003.

- Buchwald, P., & Bodor, N. (1999). Quantitative structure-metabolism relationships: steric and nonsteric effects in the enzymatic hydrolysis of noncongener carboxylic esters. *Journal of Medicinal Chemistry*, 42, 5160–5168. doi: 10.1021/jm990145k.
- Feldman, P. L., James, M. K., Brackeen, M. F., Bilotta, J. M., Schuster, S. V., Lahey, A. P., ... Leighton, H. J. (1991). Design, synthesis, and pharmacological evaluation of ultrashort- to long-acting opioid analgesics. *Journal of Medicinal Chemistry*, 34(7), 2202–2208. doi: 10.1021/jm00111a041.
- Egan, T. D., Lemmens, H. J., Fiset, P., Hermann, D. J., Muir, K. T., Stanski, D. R., & Shafer, S. L. (1993). The pharmacokinetics of the new short-acting opioid remifentanyl (GI87084B) in healthy adult male volunteers. *Anesthesiology*, 79, 881–892. doi: 10.1097/0000542-199311000-00004.
- Johnson, K. B., Swenson, J. D., Egan, T. D., Jarrett, R., & Johnson, M. (2002). Midazolam and remifentanyl by bolus injection for intensely stimulating procedures of brief duration: experience with awake laryngoscopy. *Anesthesia & Analgesia*, 94, 1241–1243. doi: 10.1097/0000539-200205000-00035.
- Glass, P. S., Hardman, D., Kamiyama, Y., Quill, T. J., Marton, G., Donn, K. H., ... Hermann, D. (1993). Preliminary pharmacokinetics and pharmacodynamics of an ultra-short-acting opioid: remifentanyl (GI87084B). *Anesthesia & Analgesia*, 77, 1031–1040. doi: 10.1213/0000539-199311000-00028.
- Glass, P. S. (1995). Remifentanyl: a new opioid. *Journal of Clinical Anesthesia*, 7, 558–563. doi: 10.1016/0952-8180(95)00127-1.
- Cranks, D. P., Chan, C., Leslie, K., & Bjorksten, A. R. (2002). Remifentanyl concentration during target-controlled infusion of propofol. *Anaesthesia and Intensive Care*, 30, 578–583. doi: 10.1177/0310057X0203000505.
- Bouillon, T., Bruhn, J., Radu-Radulescu, L., Bertaccini, E., Park, S., & Shafer, S. (2002). Non-steady state analysis of the pharmacokinetic interaction between propofol and remifentanyl. *Anesthesiology*, 97, 1350–1362. doi: 10.1097/0000542-200212000-00005.
- Servin, F. S. (2003). Remifentanyl: an update. *Current Opinion in Anesthesiology*, 16, 367–372. doi: 10.1097/01.aco.0000084479.59960.3f.
- Elliott, P., O'Hare, R., Bill, K. M., Phillips, A. S., Gibson, F. M., & Mirakhor, R. K. (2000). Severe cardiovascular depression with remifentanyl. *Anesthesia & Analgesia*, 91, 58–61. doi: 10.1097/0000539-200007000-00011.
- Unlugenc, H., Itegin, M., Ocal, I., Ozalevli, M., Guler, T., & Isik, G. (2003). Remifentanyl produces vasorelaxation in isolated rat thoracic aorta strips. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, 47, 65–69. doi: 10.1034/j.1399-6576.2003.470111.x.
- Lorenz, I. H., Kolbitsch, C., Hinteregger, M., Bauer, P., Spiegel, M., Luger, T. J., ... Benzer, A. (2003). Remifentanyl and nitrous oxide reduce changes in cerebral blood flow velocity in the middle cerebral artery caused by pain. *Br. J. Anaesth*, 90, 296–299. doi: 10.1093/bja/aeg055.
- Glass, P. S., Gan, T. J., & Howell, S. (1999). A review of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanyl. *Anesthesia & Analgesia*, 89(4), 7–14. doi: 10.1097/0000539-199910001-00003.
- Hogue, C. W., Bowdle, T. A., O'Leary, C., Duncaif, D., Miguel, R., Pitts, M., ... Batenhorst, R. (1996). A multicenter evaluation of total intravenous anesthesia with remifentanyl and propofol for elective inpatient surgery. *Anesthesia & Analgesia*, 83, 279–285. doi: 10.1097/0000539-199608000-00014.
- Kapila, A., Glass, P. S., Jacobs, J. R., Muir, K. T., Hermann, D. J., Shirashi, M., ... Smith, R. L. (1995). Measured context-sensitive half-times of remifentanyl and alfentanil. *Anesthesiology*, 83, 968–975. doi: 10.1097/0000542-199511000-00009.
- van de Velde, M. (2015). Patient-controlled intravenous analgesia remifentanyl for labor analgesia: time to stop, think and reconsider. *Current Opinion in Anesthesiology*, 28, 237–239. doi: 10.1097/ACO.0000000000000191.
- Cohen, J., & Royston, D. (2001). Remifentanyl. *Current Opinion in Critical Care*, 7, 227–231. doi: 10.1097/00075198-200108000-00003.
- Hoke, J. F., Shlugman, D., Dershwitz, M., Michalowski, P., Malthouse-Dufore, S., Connors, P. M., ... Glass, P. S. (1997). Pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanyl in persons with renal failure compared with healthy volunteers. *Anesthesiology*, 87, 533–541. doi: 10.1097/0000542-199709000-00012.
- Calderon, E., Pernia, A., De Antonio, P., Calderon-Pla, E., & Torres, L. M. (2001). A comparison of two constant dose continuous infusions of remifentanyl for severe postoperative pain. *Anesth. Analg.*, 92, 715–719. doi: 10.1097/0000539-200103000-00031.
- Evans, T. N., & Park, G. R. (1997). Remifentanyl in the critically ill. *Anesthesia*, 52, 800–801.
- Baker, K. Z., Ostapovich, N., Sisti, M. B., Warner, D. S., & Young, D. L. (1997). Intact cerebral blood flow reactivity during remifentanyl/nitrous oxide anesthesia. *Journal of Neurosurgical Anesthesiology*, 9, 134–140. doi: 10.1097/0008506-199704000-00005.
- Guy, J., Hindman, B. J., Baker, K. Z., Borel, C. O., Maktabi, M., Ostapovich, N., ... Warner, D. S. (1997). Comparison of remifentanyl and fentanyl in patients undergoing craniotomy for supratentorial space-occupying lesions. *Anesthesiology*, 86, 514–524. doi: 10.1097/0000542-199703000-00002.
- Ostapovich, N. D., Baker, K. Z., Fogarty-Mack, P., Sisti, M. B., & Youn, W. L. (1998). Cerebral blood flow and CO₂ reactivity is similar during remifentanyl/N₂O and fentanyl/N₂O anesthesia. *Anesthesiology*, 89, 358–363. doi: 10.1097/0000542-199808000-00011.
- Tipps, L. B., Coplin, W. M., Murry, K. R., & Rhoney, D. H. (2000). Safety and feasibility of continuous infusion of remifentanyl in the neurosurgical intensive care unit. *Neurosurgery*, 46, 596–601. doi: 10.1097/00006123-200003000-00015.
- Smith, R. C., Leung, J. M., & Mangano, D. T. (1991). Postoperative myocardial ischemia in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. The Study of Perioperative Ischemia (SPI) Research Group. *Anesthesiology*, 74, 464–473.
- Camu, F., & Royston, D. (1999). Inpatient experience with remifentanyl. *Anesthesia & Analgesia*, 89(4), 15–21. doi: 10.1097/0000539-199910001-00004.
- Suttner, S., Boldt, J., Schmidt, C., Piper, S., & Kumle, B. (1999). Cost analysis of target-controlled infusion-based anesthesia compared with standard anesthesia regimens. *Anesthesia & Analgesia*, 88, 77–82. doi: 10.1097/0000539-199901000-00015.
- Gold, M. I., Watkins, W. D., Sung, Y. F., Yarmush, J., Chung, F., Uy, N. T., ... Jamerson, B. D. (1997). Remifentanyl versus remifentanyl/midazolam for ambulatory surgery during monitored anesthesia care. *Anesthesiology*, 87, 51–57. doi: 10.1097/0000542-199707000-00007.
- Quinton, P., Fletcher, N., Royston, D., Farrimond, J., & Reidel, B. (2000). Propofol sparing effect of remifentanyl when added to propofol for sedation in the intensive care unit. *Intensive Care Med*, 26(3), S304.
- Sneyd, J. R., Camu, F., Doenicke, A., Mann, C., Holgersen, O., Helmers, J. H., ... Upadhyaya, B. K. (2001). Remifentanyl and fentanyl during anaesthesia for major abdominal and gynaecological surgery. An open, comparative

study of safety and efficacy. *European Journal of Anaesthesiology*, 18, 605–614. doi: 10.1046/j.1365-2346.2001.00929.x.

34. Lamperti, M. (2015). Adult procedural sedation: an update. *Current Opinion in Anesthesiology*, 28, 662–667. doi: 10.1097/ACO.0000000000000244.

35. Homberg, M. C., Bouman, E. A. C., & Joosten, B. A. J. (2023). Optimization of procedural sedation and analgesia during atrial fibrillation ablation. *Current Opinion in Anesthesiology*, 36, 354–360. doi: 10.1097/ACO.0000000000001263.

36. Parashchanka, A., Scheffout, S., & Coppens, M. (2014). Role of novel drugs in sedation outside the operating room: dexmedetomidine, ketamine and remifentanyl. *Current Opinion in Anesthesiology*, 27, 442–447. doi: 10.1097/ACO.0000000000000086.

37. Kim, T. K., Obara, S., Egan, T. D., Minto, C. F., Colla, L. L., Drover, D. R., ... Mertens, M. (2017). Disposition of remifentanyl in obesity: a new pharmacokinetic model incorporating the influence of body mass. *Anesthesiology*, 126, 1019–1032. doi: 10.1097/ALN.0000000000001635.

38. Egan, T. D., Huizinga, B., Gupta, S. K., Jaarsma, R. L., Sperry, R. J., Yee, J. B., & Muir, K. T. (1998). Remifentanyl pharmacokinetics in obese versus lean patients. *Anesthesiology*, 89, 562–573. doi: 10.1097/0000542-199809000-00004.

39. Eleveld, D. J., Colin, P., Absalom, A. R., & Struys, M. M. R. F. (2020). Target-controlled-infusion models for remifentanyl dosing consistent with approved recommendations. *British Journal of Anaesthesia*, 125, 483–491. doi: 10.1016/j.bja.2020.05.051.

40. Obara, S., Yoshida, K., & Inoue, S. (2023). How obesity affects the disposition of intravenous anesthetics. *Current Opinion in Anesthesiology*, 36, 414–421. doi: 10.1097/ACO.0000000000001280.

41. Nieuwenhuijs, D. J., Olofson, E., Romberg, R. R., Sarton, E., Ward, D., Engbers, F., ... Dahan, A. (2003). Response surface modeling of remifentanyl-propofol interaction on cardiorespiratory control and bispectral index. *Anesthesiology*, 98, 312–322. doi: 10.1097/0000542-200302000-00008.

42. Johnson, K. B., Swenson, J. D., Egan, T. D., Jarrett, R., & Johnson, M. (2002). Midazolam and remifentanyl by bolus injection for intensely stimulating procedures of brief duration: experience with awake laryngoscopy. *Anesthesia & Analgesia*, 94, 1241–1243. doi: 10.1097/0000542-200205000-00035.

43. Guignard, B., Bossard, A. E., Coste, C., Sessler, D. I., Lebrault, C., Alfons, P., ... Chauvin, M. (2000). Acute opioid tolerance: intraoperative remifentanyl increases postoperative pain and morphine requirement. *Anesthesiology*, 93, 409–417. doi: 10.1097/0000542-200008000-00019.

44. Gustorff, B., Nahlik, G., Hoerauf, K. H., & Kress, H. G. (2002). The absence of acute tolerance during remifentanyl infusion in volunteers. *Anesthesia & Analgesia*, 94, 1223–1228. doi: 10.1097/0000539-200205000-00032.

45. Gande, A. R., Ambler, J. J., Haw, M. P., & Gill, R. S. (2003). Remifentanyl for phaeochromocytoma resection. *Anaesthesia*, 58, 196–197.

46. Gerlach, K., Uhlig, T., Huppe, M., Kraatz, E., Saager, L., Schmit, A., ... Schmucker, P. (2002). Remifentanyl-clonidine-propofol versus sufentanyl-propofol anesthesia for coronary artery bypass surgery. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, 16, 703–708. doi: 10.1053/jcan.2002.128415.

47. Reddy, P., Feret, B. M., Kulicki, L., Donahue, S., & Quercia, R. A. (2002). Cost analysis of fentanyl and remifentanyl in coronary artery bypass graft surgery without cardiopulmonary bypass. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 27, 127–132. doi: 10.1046/j.1365-2710.2002.00401.x.

48. Straka, Z., Brucek, P., Vanek, T., Votava, J., & Widimsky, P. (2002). Routine immediate extubation for off-pump coronary artery bypass grafting without thoracic epidural analgesia. *The Annals of Thoracic Surgery*, 74, 1544–1547. doi: 10.1016/s0003-4975(02)03934-6.

49. Grathwohl, K. W., Black, I. H., Spinella, P. C., Sweeney, J., Robalino, J., Helminiak, J., ... Wade, C. E. (2008). Total intravenous anesthesia including ketamine versus volatile gas anesthesia for combat-related operative traumatic brain injury. *Anesthesiology*, 109, 44–53. doi: 10.1097/ALN.0b013e31817c02e3.

50. Dagal, A., & Lam, A. M. (2009). Cerebral autoregulation and anesthesia. *Current Opinion in Anesthesiology*, 22, 547–552. doi: 10.1097/ACO.0b013e32833020be.

51. Cole, C. D., Gottfried, O. N., Gupta, D. K., & Couldwell, W. T. (2007). Total intravenous anesthesia: advantages for intracranial surgery. *Neurosurgery*, 61(2), 369–377. doi: 10.1227/01.neu.0000303996.74526.30.

52. Kan, R. E., Hughes, S. C., Rosen, M. A., Kessin, C., Preston, P. G., & Lobo, E. P. (1998). Intravenous remifentanyl: placental transfer, maternal and neonatal effects. *Anesthesiology*, 88, 1467–1474. doi: 10.1097/0000542-199806000-00008.

53. Owen, M. D., Poss, M. J., Dean, L. S., & Harper, M. A. (2002). Prolonged intravenous remifentanyl infusion for labor analgesia. *Anesthesia & Analgesia*, 94, 918–919. doi: 10.1097/0000539-200204000-00027.

54. Kang, J. G., Ko, J. S., Kim, G. S., Gwak, M. S., Kim, Y. R., & Lee, S. K. (2010). The relationship between inhalational anesthetic requirements and the severity of liver disease in liver transplant recipients according to three phases of liver transplantation. *Transplantation Proceedings*, 42, 854–857. doi: 10.1016/j.transproceed.2010.02.057.

55. Song, J. C., Sun, Y. M., Zhang, M. Z., Yang, L. Q., Tao, T. Z., & Yu, W. F. (2011). The etomidate requirement is decreased in patients with obstructive jaundice. *Anesthesia & Analgesia*, 113, 1028–1032. doi: 10.1213/ANE.0b013e31822dac4a.

56. Hoetzel, A., Ryan, H., & Schmidt, R. (2012). Anesthetic considerations for the patient with liver disease. *Current Opinion in Anesthesiology*, 25, 340–347. doi: 10.1097/ACO.0b013e3283532b02.

57. Mertens, M. J., & Vuyk, J. (1996). Does infusion duration affect the optimal propofol and opioid concentration? *Anesthesiology*, 86, A327.

Remifentanyl is an effective anesthetic in modern anesthesiology and intensive care

I.I. Lisnyi, K.A. Zakalska

Nonprofit Organization National Cancer Institute, Kyiv, Ukraine

Resume. The article is devoted to the possibilities of using remifentanyl in anesthetic practice. Due to its pharmacological properties, this ultra-short-acting opioid allows achieving the maximum effect within 1–2 minutes, while the drug itself is rapidly hydrolyzed by nonspecific esterases. It provides good analgesia and sedation. It can be used in combination with other drugs for general anesthesia, in particular propofol, reducing the target concentration of the latter. Unlike morphine-based opioids, remifentanyl has been shown to cause fewer hemodynamic side effects. An extensive database for the clinical use of remifentanyl in intensive care, as well as in various areas of surgery, including neuro- and cardiac surgery, gynecology, etc. has been created based on numerous studies conducted in many countries.

Key words: remifentanyl; anesthetics; opioids; surgery; intensive care

Адреса для листування:

Лісний Іван Іванович

03022, Київ, вул. Здановської Юлії, 33/43

Державне некомерційне підприємство «Національний інститут раку»

E-mail: woodmanivan@yahoo.com

Correspondence:

Ivan Lisnyi

33/43 Yulia Zdanovskaya Str., Kyiv, 03022

Nonprofit Organization National Cancer Institute

E-mail: woodmanivan@yahoo.com