

Мониторинг внутривенного гипнотика пропофола в режиме реального времени

Андрей Юрьевич Елизаров¹, Тимофей Дмитриевич Ершов¹,
Александр Васильевич Козловский², Анатолий Ильич Левшанков³

¹ Учреждение Российской академии наук
Физико-технический институт им. А.Ф. Иоффе РАН,
Россия, 194021, Санкт-Петербург, ул. Политехническая, 26

² ЗАО «МЕТТЕК»,
Россия, 195220, Санкт-Петербург, ул. Гжатская, 27

³ Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова,
Россия, 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6,
E-mail: a.elizarov@mail.ioffe.ru

Поступила в редакцию 13.01.2011 г.; после переработки — 07.02.2011 г.

Предложен метод определения концентрации внутривенного гипнотика в крови на основе измерений его концентрации в выдыхаемой газовой смеси в условиях клиники. Проведено сравнение полученных результатов измерений относительной концентрации пропофола в выдыхаемой газовой смеси с измерениями концентрации пропофола в крови, полученными с помощью масс-спектрометрии. Продемонстрирована возможность неинвазивного мониторинга в режиме реального времени содержания в крови пропофола во время комбинированной анестезии при помощи масс-спектрометра с ионизацией электронами.

Ключевые слова: внутривенная анестезия, пропофол, масс-спектрометрия, концентрация.

Method for the determination of the concentration of intravenous gipnotic in blood by measuring its concentration in the exhaled gas mixture in a clinic has been suggested. A comparison of the results of measurements of the relative concentration of propofol in the exhaled gas mixture and in blood obtained by mass spectrometry has been made. The possibility of on-line noninvasive monitoring of propofol content in blood during combined anesthesia using a mass spectrometer with electron ionization has been demonstrated.

Keywords: intravenous anesthesia, propofol, mass spectrometry, concentration.

Введение

Ингаляционная и внутривенная анестезии — два основных конкурирующих между собой метода анестезии. Достоинством ингаляционной анестезии является возможность контроля анестезиологической защиты от операционного стресса по содержанию анестетика в дыхательном контуре аппарата ингаляционной анестезии (АИА) с использованием неинвазивной методики измерений. Внутривенная анестезия осуществляется в дозировках, рассчитанных исходя из массы тела пациента. Широко распространённой практикой при применении внутривенной анестезии является многократное болюсное введение анестетика. В этом случае используются автоматические шприцы, позволяющие вводить препарат в широком диапазоне инфузионных скоростей. Однако поддержание оптимальных условий анестезии в условиях постоянно меняющейся степени хирургической агрессии даже с применением управляемых вручную автоматических шприцов затруднительно ввиду отсутствия надежного контроля степени боли. В работе рассматривается возможность создания си-

стемы контроля на основе анализа контура кривой временной зависимости концентрации (F) одного из компонентов (m/z) газовой смеси ($F_{m/z}$) в дыхательном контуре АИА.

Последнее время уделяется большое внимание масс-спектрометрическому исследованию концентрации пропофола (2,6-диизопропилфенол, наиболее широко используемый гипнотик для многокомпонентной анестезии) в выдыхаемой пациентом газовой смеси во время анестезии. Основной задачей этих исследований является создание неинвазивной методики контроля концентрации пропофола в крови в режиме реального времени. Были получены экспериментальные результаты в клинических условиях, подтверждающие пропорциональное отношение концентрации пропофола в выдыхаемой газовой смеси и в крови [1–3]. В указанных работах использовался масс-спектрометр с химической ионизацией. Однако убедительные преимущества химической ионизации по сравнению с ионизацией электронами не были продемонстрированы. В то же время к недостаткам масс-спектрометров с химической ионизацией следует отнести сложность эксплу-

атации и габариты прибора, что пока исключает возможность их использования в клинических условиях. В настоящей работе приведены результаты исследования в клинических условиях содержания пропофола в выдыхаемой газовой смеси в режиме реального времени во время многокомпонентной анестезии методом масс-спектрометрии с ионизацией электронами.

Экспериментальная часть

Введение в анестезию осуществляли внутривенной инъекцией пропофола (2 мг кг^{-1}). Одновременно с пропофолом внутривенно вводили фентанил (0.5 мкг кг^{-1}). После интубации в дыхательный контур АИА подавали севофлуран в дозе, соответствующей показаниям минимальной альвеолярной концентрации, и оксид азота (N_2O). В течение всей анестезии с интервалом 20 мин внутривенно вводился фентанил. Масс-спектрометр подключался непосредственно к эндотрахеальной трубке при помощи Т-образного коннектора [4]. Перепад давлений между масс-спектрометром и дыхательным контуром АИА компенсировался при помощи системы дифференциальной откачки.

Вакуум в масс-спектрометре поддерживали при помощи турбомолекулярного насоса производительностью 60 л с^{-1} . Скорость вакуумирования дифференциальной камеры составляла 20 л с^{-1} . Перепад давлений ступеней дифференциальной откачки составлял $10^5 \text{ Па} - 3 \text{ Па} - 1.5 \times 10^{-4} \text{ Па}$ соответственно. Для измерения содержания пропофола в дыхательном контуре АИА использовали времяпролетный масс-спектрометр типа масс-рефлектор [5]. Разрешающая способность составляла $350 \text{ m}/\delta\text{m}$. Газовую смесь откачивали из дыхательного контура АИА со скоростью 0.01 мл мин^{-1} [4]. Поскольку номинальные m/z молекулярного иона пропофола и фрагментного иона севофлурана равны и составляют 178 Да , концентрацию пропофола в дыхательном контуре определяли по осколочному иону пропофола $m/z 163$ [2].

Обсуждение результатов

На рис. 1 представлена зависимость $F_{163}(t)$, полученная в режиме введения в анестезию пропофола. Доза вводимого пропофола составляла 100 мг . Поток свежей дыхательной смеси составлял 7 л мин^{-1} . Начальный этап ($2-3 \text{ мин}$) введения в анестезию (интубация) после внутривенной инъекции пропофола был недоступен для наблюдений, так как подсоединение масс-спектрометра к дыхательному контуру было затруднено из-за перехода режима искусственной вентиляции легких от носоротовой маски к эндотрахеальной трубке. При потоке свежей дыхательной смеси (замещает дыхательную смесь в дыхательном контуре) 7 л мин^{-1} наблюдается быстрое падение концентрации пропофола в выдыхаемой газовой смеси, что отличается от низкочастотной анестезии (поток свежей газовой смеси составляет 2 л мин^{-1} при введении в анестезию и 0.5 л мин^{-1} при последующей анестезии) по скорости спада интенсивно-

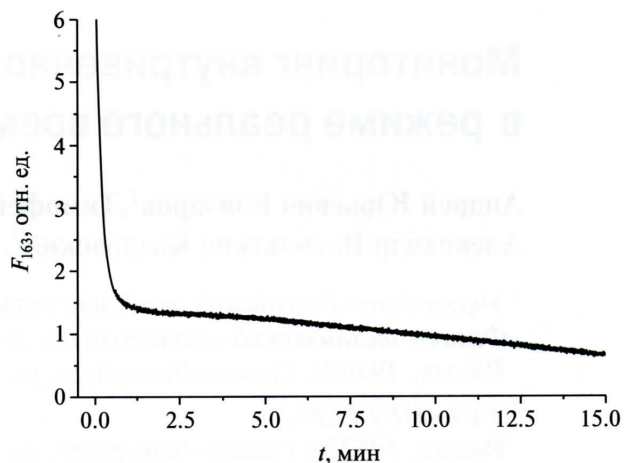


Рис. 1. Зависимость содержания пропофола F_{163} от времени, полученная при режиме введения в анестезию при высоком потоке свежей дыхательной смеси (7 л мин^{-1}) (комбинированная анестезия: оксид азота, фентанил).

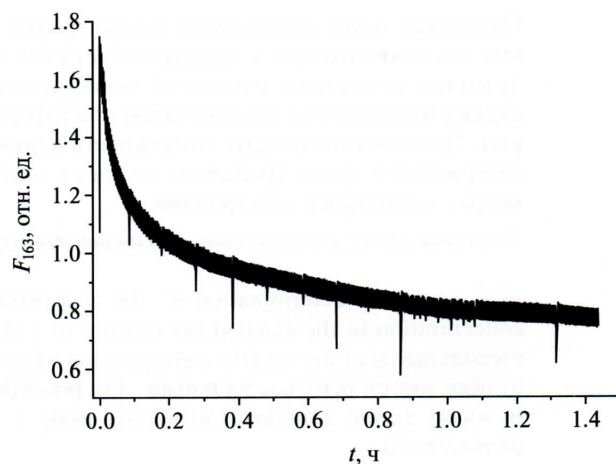


Рис. 2. Зависимость содержания пропофола F_{163} от времени, полученная при режиме введения в анестезию при потоке свежей дыхательной смеси 2 л мин^{-1} .

сти сигнала пропофола. На рис. 2 представлена зависимость $F_{163}(t)$ для низкочастотной анестезии. При низком потоке свежей дыхательной смеси заметны характерные выбросы на контуре $F_{163}(t)$, указывающие на недостаток потока свежей дыхательной смеси. На недостаток свежей дыхательной смеси указывают также отклонения от гладкого вида контуров вдох/выдох $F_{163}(t)$, которые встречаются по нашим наблюдениям в $40-50 \%$ случаев низкочастотных анестезий. Подавление указанного эффекта было обеспечено увеличением потока свежей дыхательной смеси с 0.5 до 0.7 л мин^{-1} (рис. 3). Отметим, что одной из возможных дополнительных причин появления подобного эффекта является окончание действия мышечных релаксантов [6].

На рис. 4 представлены результаты измерения относительного содержания пропофола в дыхательном контуре АИА в режиме вдох-выдох. Доза вводимого пропофола составляла 80 мг . Относительное содержание пропофола и севофлурана измеряли одновременно в течение всей анестезии. Согласно результатам измерений $F_{131}(t)$ и $F_{163}(t)$ для севофлурана и

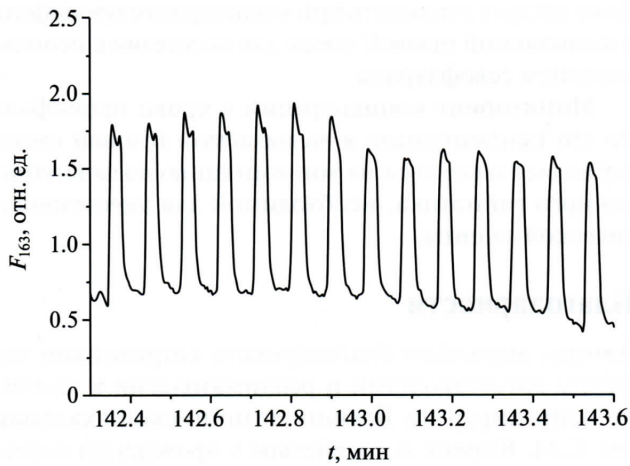


Рис. 3. Зависимость содержания пропофола F_{163} от времени в режиме вдох/выдох при увеличении потока свежей дыхательной смеси с 0.5 до 0.7 л мин⁻¹ (время от начала анестезии).

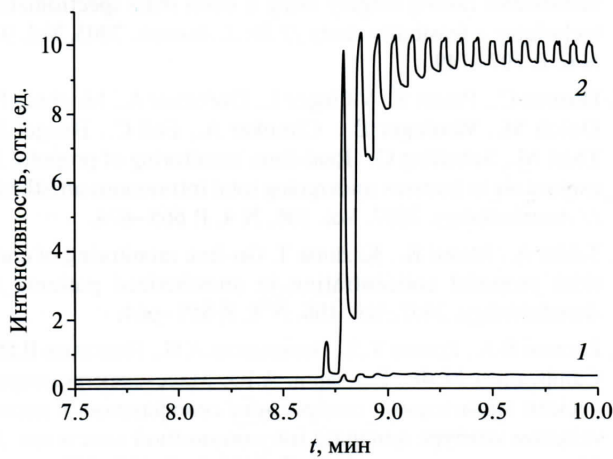


Рис. 4. Зависимость содержания пропофола F_{163} (1) и севофлурана F_{131} (2) от времени, полученная для введения в анестезию (время от начала анестезии) при потоке свежей дыхательной смеси 2 л мин⁻¹ (комбинированная анестезия: севофлуран, оксид азота, фентанил).

пропофола можно сделать вывод, что изменение интенсивности сигнала пропофола с m/z 163 зависит от содержания севофлурана в дыхательном контуре. Этот факт не был обнаружен ранее [2]. Влияние севофлурана на содержание пропофола в дыхательном контуре важно для оценки содержания пропофола в крови. При этом нужно учитывать, что некоторое количество севофлурана, как правило, присутствует в дыхательном контуре АИА. Аналогичный эффект проиллюстрирован на рис. 5. Здесь увеличение концентрации пропофола в дыхательном контуре вызвано началом подачи севофлурана в дыхательном контуре АИА на 17-й минуте анестезии. На 18-й минуте анестезии виден выброс в контуре $F_{163}(t)$. Он совпадает с моментом травматической реакции на хирургический разрез (диагноз пациента: ганглионейробластома).

Анализ контура $F_{163}(t)$ за время анестезии позволяет оценивать уровень анестезиологической защиты пациента от операционного стресса. Так, начало

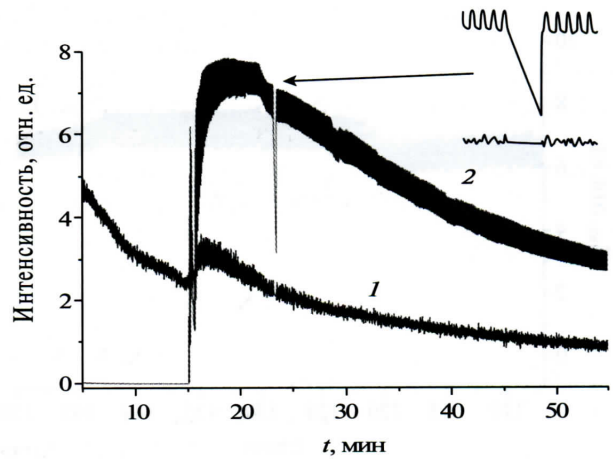


Рис. 5. Зависимость содержания пропофола F_{163} (1) и севофлурана (2) от времени для введения в анестезию (время от начала анестезии) при потоке свежей дыхательной смеси 2 л мин⁻¹ (комбинированная анестезия: оксид азота, фентанил, севофлуран подается в дыхательный контур на 17-й минуте анестезии).

операции (разрез) имеет характерную трансформацию контуров вдох/выдох $F_{163}(t)$. Эта зависимость для трех анестезий представлена на рис. 6а–6в. Из вида трансформации $F_{163}(t)$ можно делать вывод о степени анестезиологической защиты и вводить эмпирическую коррекцию на дозы используемых анестетиков. Так на рис. 6в отношение амплитуды выброса $F_{163}(t)$ к амплитуде дыхательного цикла превосходит аналогичный показатель для отношения амплитуд (рис. 6). Послеоперационный опрос показал, что анестезиологическая защита была выше в случаях, представленных на рис. 6а и 6б.

Согласно данным прямых измерений, повторное введение пропофола в объеме 50 мг через 40 мин после начала комбинированной анестезии приводит к увеличению концентрации пропофола в крови. Для определения относительного содержания пропофола в крови мы делали два внутривенных забора крови через 3 и 10 мин после внутривенной инъекции пропофола. Измерение относительного содержания пропофола в крови осуществляли по иону с m/z 163. Испарение плазмы крови с осажденным

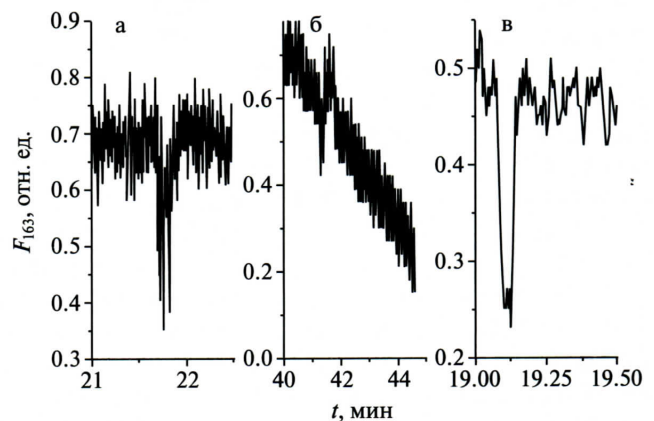


Рис. 6. Хирургический разрез. Диагноз: черепно-мозговая травма (а), гематома (б), менигиома (в). Время от начала анестезии.

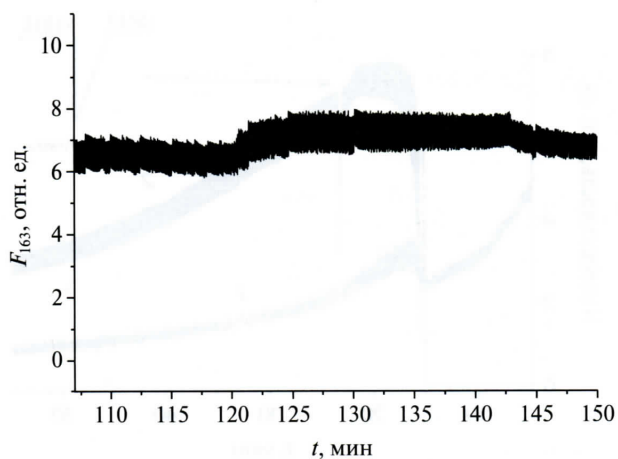


Рис. 7. Зависимость содержания пропофола F_{163} от времени после внутривенного введения 50 мг пропофола (время от начала анестезии).

белком осуществлялось в ионный источник масс-спектрометра с помощью термического нагрева. Обнаружено, что увеличение концентрации пропофола в выдыхаемой газовой смеси происходит с задержкой 13–15 мин после внутривенной инъекции пропофола (рис. 7), однако известно, что время действия пропофола составляет 5–7 минут после внутривенной инъекции, и для случая комбинированной анестезии механизм обнаруженной задержки требует дальнейших исследований.

Заключение

Проведенное исследование отношений содержания пропофола в выдыхаемой газовой смеси к его содержанию в крови подтвердило полученные ранее результаты [2] о совпадении отношений указанных концентраций для случая анестезии без использования севофлурана. Для анестезии с использованием севофлурана была обнаружена задержка 13–15 мин по отношению к времени внутривенной инъекции, после которой наблюдается увеличение содержания пропофола в выдыхаемой газовой смеси. Этот эф-

фект следует учитывать при мониторинге пропофола в выдыхаемой газовой смеси для анестезии с использованием севофлурана.

Мониторинг концентрации в крови пропофола по его концентрации в выдыхаемой газовой смеси позволяет надеяться на минимизацию дозы внутривенного гипнотика, необходимой для анестезиологической защиты.

Благодарности

Авторы выражают благодарность сотрудникам кафедры анестезиологии и реаниматологии и клиники нейрохирургии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова за содействие в проведении исследований.

Список литературы

1. Harrison G.R., Critchey A.D.J., Mayhew C.A., Nhompson J.M. Real-time breath monitoring of propofol and its volatile metabolites during surgery using a novel mass spectrometric technique: a feasibility study // *Br. J. Anaesth.* 2003. Vol. 91, N 6. P. 797–749.
2. Hornus C., Praun S., Villinger J., Dornauer A., Moehnle P., Dolch M., Weninger E., Chouker A., Feil C., Briegel J., Thiel M., Schelling G. Real-time monitoring of propofol in expired air in humans undergoing total intravenous anesthesia // *Anesthesiology*. 2007. Vol. 106, N 4. P. 665–674.
3. Takita A., Masui K., Kazama T. On-line monitoring of end-tidal propofol concentration in anesthetized patients // *Anesthesiology*. 2007. Vol. 106, N 4. P. 659–664.
4. Елохин В.А., Ершов Т.Д., Левшанков А.И., Николаев В.И., Сайфуллин М.Ф., Елизаров А.Ю. Масс-спектрометрический мониторинг содержания севофлурана в дыхательном контуре аппарата ингаляционной анестезии // *Масс-спектрометрия*. 2010. Т. 7, № 3. С. 107–109.
5. Козловский А.В. Масс-спектрометры на уровне мировых стандартов // *Автоматизация и приборостроение*. 2002. Т. 1. С. 30–31.
6. Елохин В.А., Ершов Т.Д., Левшанков А.И., Николаев В.И., Елизаров А.Ю. Использование масс-спектрометра в качестве капнографа в аппарате ингаляционной анестезии // *ЖТФ*. 2010. Т. 80, № 12. С. 107–112.