

## Краткие сообщения

10;12

### Мониторинг пропофола и его метаболита во время тотальной внутривенной анестезии

© А.Ю. Елизаров,<sup>1</sup> Т.Д. Ершов,<sup>1</sup> А.И. Левшанков<sup>2</sup><sup>1</sup> Физико-технический институт им. А.Ф. Иоффе РАН,  
194021 Санкт-Петербург, Россия<sup>2</sup> Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова,  
194044 Санкт-Петербург, Россия

e-mail: a.elezarov@mail.ioffe.ru

orienteer@yandex.ru

anlev@inbox.ru

(Поступило в Редакцию 28 февраля 2011 г. В окончательной редакции 27 апреля 2011 г.)

Использован масс-спектрометрический метод с электронной ионизацией (ЭИ МС) для регистрации внутривенного гипнотика пропофола и его метаболита во время тотальной внутривенной анестезии в режиме реального времени. Масс-спектрометр был подключен непосредственно к дыхательному контуру аппарата ингаляционной анестезии. Проведены измерения отношения между концентрациями пропофола в выдыхаемом воздухе и в плазме крови. Из полученных результатов сделан вывод о возможности неинвазивного мониторинга в режиме реального времени содержания пропофола в крови при помощи ЭИ МС-метода.

#### Введение

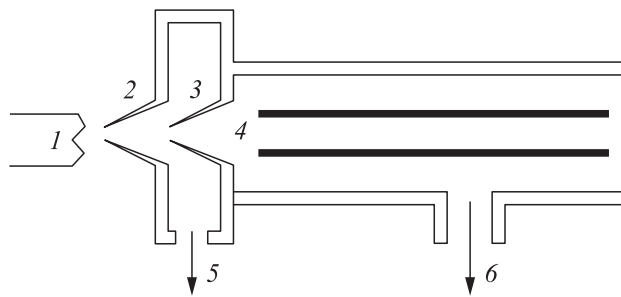
В настоящее время при проведении коротких по времени (до 1 h) операций широко используется тотальная внутривенная (ВВ) анестезия (ТВВА). Компоненты ТВВА менее токсичны для пациента по сравнению с компонентами комбинированной общей анестезии, основанной на использовании ингаляционного анестетика и анальгетика [1,2]. Метод ТВВА заключается в сочетаном использовании — гипнотика пропофола (2,6-di-isopropyl phenol) и фентанила (N-(1-(2-feniletil)-4-piperidinil)N-fenil-propanamide) — опиоидного анальгетика. В отличие от комбинированной общей анестезии, где имеется возможность неинвазивного измерения концентрации ингаляционного анестетика в дыхательном контуре (ДК) аппарата ингаляционной анестезии (АИА) при помощи встроенного инфракрасного (ИК) спектрометра, ТВВА осуществляется в соответствии с концентрациями анестетиков, основанных на показаниях mg/kg (массы тела). Широко распространенной практикой является непрерывная ВВ инфузия анестетика при помощи автоматического шприца. В этом случае имеется возможность введения анестетика в широком спектре инфузионных скоростей. Однако поддержание оптимальных условий анестезии в условиях постоянно меняющейся степени хирургической агрессии затруднительно из-за отсутствия надежного контроля степени боли. В работе рассмотрена возможность контроля уровня хирургической агрессии на основе анализа зависимости концентрации от времени ( $F_{m/z}(t)$ , где  $m/z$  — безразмерное массовое число,  $t$  — время от начала анестезии) одного из компонентов газовой смеси в ДК АИА.

В последнее время уделяется много внимания масс-спектрометрическим исследованиям возможности измерения концентрации пропофола в выдыхаемом воздухе во время ТВВА. Основная цель этих исследований заключалась в создании неинвазивной методики мониторинга концентрации пропофола в крови [3–6]. В этих работах были получены экспериментальные результаты, подтверждающие пропорциональное отношение концентрации пропофола в крови и выдыхаемом воздухе во время анестезии. Эти результаты были получены масс-спектрометрическим методом. Для ионизации газовой смеси использовалась химическая ионизация. Однако решающих преимуществ химической ионизации по сравнению с электронной ионизацией в указанных работах продемонстрировано не было. К недостаткам масс-спектрометров с химической ионизацией следует отнести сложность в эксплуатации и размер прибора, что пока исключает возможность их использования в клинических условиях.

В работе приведены результаты исследования при помощи масс-спектрометрии с электронной ионизацией (ЭИ МС) относительной концентрации пропофола в выдыхаемой газовой смеси в режиме реального времени во время проведения операций и в плазме крови, которая забиралась во время ТВВА.

#### Экспериментальная часть

Вводная анестезия осуществлялась ВВ инъекцией пропофола в дозе 2 mg/kg. Одновременно с пропофолом ВВ вводился фентанил в дозе 50  $\mu$ g/kg. В течение всей

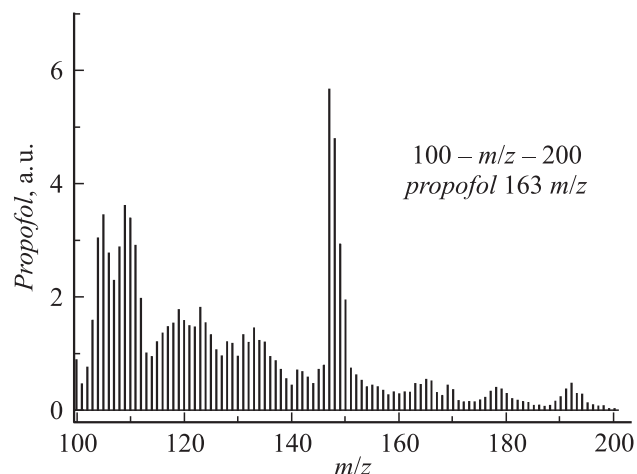


**Рис. 1.** Схема интерфейса для анализа плазмы крови: 1 — испаритель образца, 2 — сопло, 3 — скиммер, 4 — квадрупольный масс-спектрометр, 5 — откачка дифференциальной камеры, скорость вакуумирования составляла 25 l/min, 6 — камера масс-спектрометра, скорость вакуумирования составляла 80 l/min.

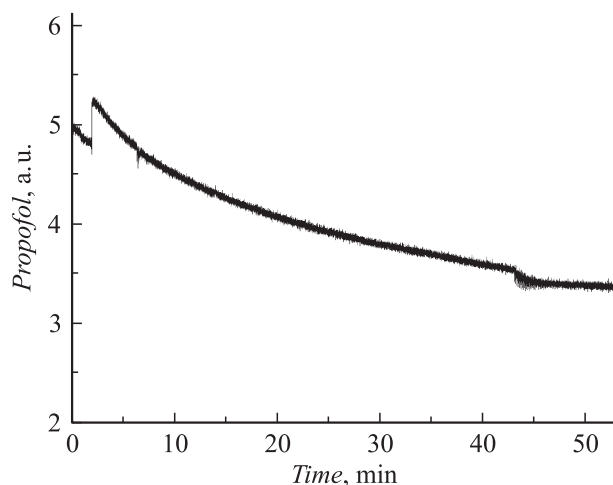
анестезии с интервалом 20 min ВВ вводился фentanil (0.1 mg). Поддержание ТВВА достигалось посредством постоянной инфузии пропофола по управляемой целевой концентрации (ИУКЦ) в крови 3 μg/ml с помощью автоматического шприца Diprifusor (Greseby Medical, England). Забор пробы газовой смеси из ДК осуществлялся при помощи двухступенчатой системы вакуумной дифференциальной откачки непосредственно из „Y“-образного коннектора АИА (Draeger, Germany), присоединенного к эндотрахеальной трубке при помощи кварцевого капилляра с внутренним диаметром 100 μm [7]. Вакуум в масс-спектрометре поддерживался при помощи турбомолекулярного насоса производительностью 60 l/s. Скорость вакуумирования дифференциальной камеры составляла 20 l/s. Перепад давлений ступеней дифференциальной откачки составлял 1000–3.0 · 10<sup>-2</sup>–1.6 · 10<sup>-5</sup> mb. Для измерения концентрации пропофола использовался квадрупольный масс-спектрометр „Prisma Plus“ (Pfeiffer-vacuum, Germany) с ионным источником закрытого типа. Разрешающая способность ЭИ МС составляла 300 m/dm. Газовую смесь из дыхательного контура откачивали со скоростью 0.1 ml/min [8]. Начальный этап (2–3 min) анестезии (интубация) после ВВ инъекции пропофола был недоступен для наблюдений, так как подсоединение масс-спектрометра к ДК было затруднено из-за перевода наркоза из ларингеальномасочного в эндотрахеальный режим. Измерения концентрации пропофола в выдыхаемом воздухе осуществлялись во время трансфеноидального эндоскопического удаления аденомы гипозиза. Длительность операций составляла 40–50 min. Было выполнено 6 наблюдений. Во время операции осуществлялся забор крови и выполнялось измерение концентрации пропофола в плазме. Интерфейс для анализа плазмы представлен на рис. 1. Он состоял из двухступенчатой системы дифференциальной откачки. Диаметр отверстий в сопле и скиммере составляли 50 μm. Углы расширения сопла и скиммера составляли 120°. Образцы плазмы во всех измерениях испарялись при помощи нагрева вольфрамовой спирали до фиксированной температуры. Использовался токовый контроль температуры нагрева спирали.

## Результаты и обсуждения

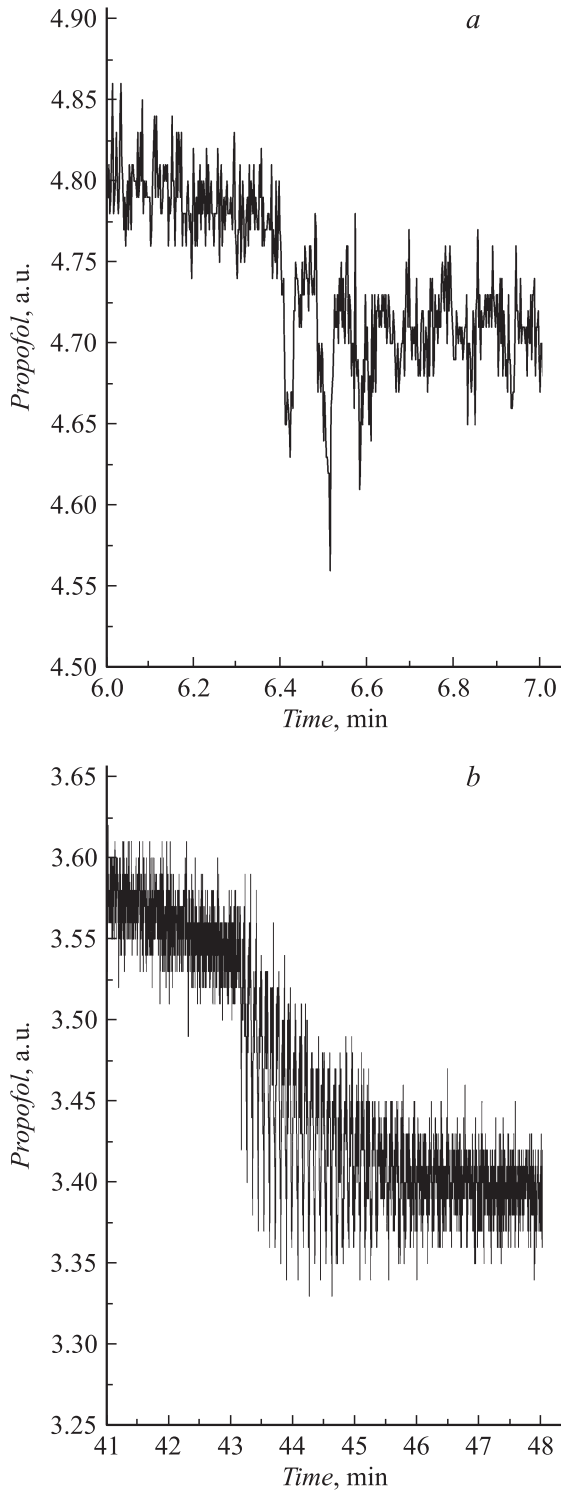
Масс-спектр газовой смеси в ДК АИА представлен на рис. 2. Известно, что массовый пик  $M^+$  пропофола ( $m/z$  178) и иона фрагмента севофлурана совпадают [4]. Следы севофлурана всегда присутствуют в ДК АИА, поэтому концентрация пропофола определялась по его окончательному иону  $m/z$  163. На рис. 3 представлена зависимость от времени концентрации пропофола в ДК АИА, которая была получена при проведении ТВВА. Относительно высокая интенсивность сигнала пропофола вначале анестезии объясняется использованием пропофола для вводной анестезии (80 mg). На рис. 4, a показана зависимость  $F_{163}(t = 5 \text{ min})$  начала операции (разрез хряща носовой перегородки). Указанная зависимость имеет характерную трансформацию амплитуды концентрации  $F_{163}(t)$  на вдохе и выдохе. Из ее величины делался вывод о степени анестезиологической защиты от хирургической агрессии, и была проведена эмпирическая коррекция доз используемых анестетиков. Подобные изменения контура  $F_{163}(t)$  наблюдались на 23–30% иссле-



**Рис. 2.** Масс-спектр газовой смеси в ДК АИА.



**Рис. 3.** Зависимость концентрации пропофола в ДК АИА от времени для ТВВА.

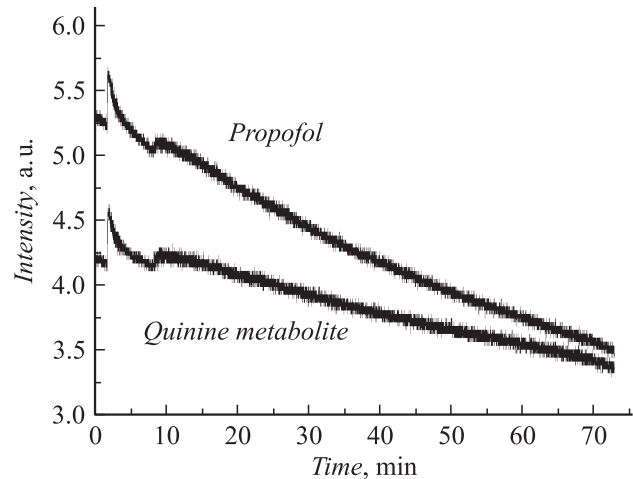


**Рис. 4.** *a* — вид функции  $F_{163}$  для начала хирургической стимуляции (диагнозминингиома). Время указано от начала. *b* — то же для окончания ТВВА.

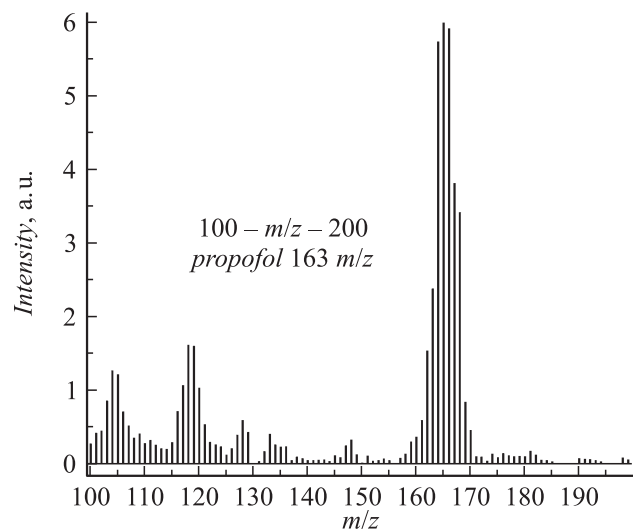
двумя нами операциями и могли быть квалифицированы как неадекватность анестезии. Отметим, что во всех зарегистрированных случаях не наблюдалось изменения частоты сердечных сокращений и артериального давления. Окончание инфузии пропофола на 43 min анестезии

в увеличенном временном масштабе представлено на рис. 4, *b*. Изменение концентрации пропофола сопровождалось увеличением амплитуды вдоха и выдоха. Аналогичный эффект был обнаружен и для ингаляционного анестетика в случае комбинированной сбалансированной анестезии (фетанил/пропофол/ингаляционный анестетик) [8].

На рис. 5 представлена зависимость  $F_{163}(t)$  и  $F_{192}(t)$  для низкопоточной анестезии (поток свежей дыхательной смеси составлял 0.5 l/min). Зависимость  $F_{192}(t)$  соответствует продукту метаболизма пропофола — алколоиду хинина (2,6 di-isopropyl quinine) [4], который из фармакокинетических данных метаболизируется преимущественно путем конъюгации в печени и на 97% связывается с белками плазмы. Динамика изменений контуров  $F_{163}(t)$  и  $F_{192}(t)$  совпадает между собой, что объясняется фармакокинетическими данными — фаза полураспада пропофола составляет 2–3 min.



**Рис. 5.** Зависимость концентрации пропофола и его метаболита от времени в ДК АИА для ТВВА.



**Рис. 6.** Масс-спектр образца плазмы крови.

Концентрация пропофола в плазме измерялась при помощи термического испарения плазмы в ионный источник масс-спектрометра (см. рис. 1). Образец плазмы наносился на вольфрамовую спираль. Во всех измерениях на спираль наносилось одинаковое по объему количество плазмы. Нагрев спирали осуществлялся до 90°С. Полученный масс-спектр плазмы представлен на рис. 6. В этом случае образцы крови забирались во время анестезии 3 раза на 23, 38 и 48 min после интубации пациента. Отношение амплитуд сигналов, соответствующих иону пропофола  $m/z$  163, составляет 1.0/1.2/1.1. Точность измерений составляла  $\pm 10\%$ , что подтверждает пропорциональное отношение интенсивности сигнала пропофола для выдыхаемого воздуха и для плазмы.

Предложенная в работе методика измерений концентрации пропофола в выдыхаемом воздухе позволяет осуществлять его неинвазивный мониторинг в режиме реального времени при помощи ЭИ МС.

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

## Список литературы

- [1] Лихванцев В.В. Анестезия в малоинвазивной хирургии. М.: Миклош, 2005. 351 с.
- [2] Grossherr M., Hengstenberg A., Meier T., Dibbelt L., Inl B.W., Ziegler A., Schmucker P., Gehring H. // Br. J. Anesth. 2009. Vol. 102. N 5. P. 608–613.
- [3] Harrison G.R., Critchey A.D., Mayhew C.A., Thompson J.M. // Br. J. Anesth. 2003. Vol. 91. N 3. P. 797–799.
- [4] Hornus C., Praun S., Villinger J., Dornauer A., Moehnle P., Dolch M., Weninger E., Chouker A., Feil C., Briegel J., Thiel M., Schelling G. // Anesthesiology. 2007. Vol. 106. N 4. P.665–674.
- [5] Takita A., Masui K., Kazama T. // Anesthesiology. 2007. Vol. 106. N 3. P. 659–664.
- [6] Perl T., Carstens E., Hirn A., Quintel M., Vaulz W., Nolte J., Junger M. // Br. J. Anaesth. 2009. P. 103. N 5. P. 833–837.
- [7] Елохин В.А., Еришов Т.Д., Левшанков А.И., Николаев В.И., Сайфуллин М.Ф., Елизаров А.Ю. // ЖТФ. 2010. Т. 80. Вып. 8. С. 107–112.
- [8] Елохин В.А., Еришов Т.Д., Левшанков А.И., Николаев В.И., Сайфуллин М.Ф., Елизаров А.Ю. // Масс-спектрометрия. 2010. № 3. С. 201–204.