*Вестник интенсивной* *терапии. Диприван.*

ДИПРИВАН (ПРОПОФОЛ): ФАРМАКОКИНЕТИКА, ФАРМАКОДИНАМИКА, ПРИМЕНЕНИЕ

В.М.Мизиков

Отдел анестезиологии МОНИКИ, Отдел анестезиологии НИХ РАМП

Москва

В январе 1993 г. Фармкомитетом МЗ РФ был зарегистрирован и, таким образом, разрешен к клиническому применению в нашей стране новый в отечественной анестезиологии препарат - диприван.

Диприван (пропофал) был синтезирован в 1976 г. английским химическим концерном "IСI" в рамках реализации специальной программы по разработке внутривенных средств для анестезии короткой и ультракороткой длительности действия. Следует отметить, что фармацевтический департамент этого концерна, ныне именуемый фирмой "2епеса", имеет славную историю и известную заслугу перед мировой анестезиологией: именно там был синтезирован в 1956 г. широко известный галогенсодержащий ингаляционный анестетик флюотан (прообраз отечественного фторотана и других его аналогов - галотана и наркотана). Там же был создан и первый в мире бета-блокатор - индерал.

По своей химической структуре препарат представляет собой 2,6 - диизопропилфенад, выпускаемый в виде водно-масляной эмульсии белого цвета с нейтральным рН. Препарат прекрасно сохраняется при комнатной температуре и не подлежит замораживанию. Форма выпуска - ампулы по 20 мл и флаконы по 50 и 100 мл. Кроме основного вещества (10 мг/мл) он содержит в своем составе воду, NaОН, глицерин, очищенные яичные фосфатиды, соевое масло.

Последнее обстоятельство дало основание ряду исследователей не рекомендовать диприван для пациентов, имеющих в анамнезе идиосинкразию к яйцам. Однако стопроцентного подтверждения на практике это не имеет. Несмотря на наличие масляных компонентов в составе препарата, он полностью соответствует требованиям международной конвенции по допущению к введению в кровеносное русло жиросодержащих веществ: случаев возникновения жировой эмболии вследствие применения дипривана в литературе не описано.

Механизм действия препарата, как и большинства средств для внутривенной анестезии, не известен. Однако доказано, что имеет место ингибирование ГАМК-медиаторной трансмиссии, как, например, при действии бензодиазепиновых препаратов.

Столь широкому применению препарат в значительной мере обязан уникальности своей фармакокинетики, которая может быть описана с помощью трехкамерной модели. Однако прежде следует отметить высокое сродство препарата к белкам плазмы - с ними связывается до 98% введенной дозы. В фазу распределения пропофол поступает из крови в ткани (t1/2=2-4 мин.); затем, в фазу элиминации, происходит быстрый клиренс (в основном за счет печеночного метаболизма) (t1/2=30-60 мин.); в заключительную фазу клиренс несколько сдерживается вследствие медленного возврата пропофола в кровь из недостаточно перфузируемых тканей. Быстрому влиянию на ЦНС способствует высокая липофильность дипривана, в результате чего выключение сознания наступает очень быстро, через 30-40 сек от начала введения препарата, а

его концентрация в плазме крови уже через 10 мин составляет лишь около 40% от начальной, последовательно снижаясь к исходу первого часа до 14%.

Следует подчеркнуть, что фармакокинетические параметры пропофола схожи независимо от того, вводится он посредством повторных болюсов или методом постоянной инфузии. Пробуждение наступает обычно при достижении им уровня концентрации в крови порядка 0,01mg*/ml**.*

Рядом исследователей убедительно доказано, что клиренс пропофола напрямую связан со скоростью печеночного кровотока и даже превышает ее. Это дает основание думать о возможности внепеченочных механизмов его метаболизма. Около 0,3%, введенного препарата выделяется в неизмененном виде с мочой, а естественными метаболитами являются глюкоронидные конъюгаты пропофола, утратившие свою биологическую активность. Величина клиренса пропофола (дипривана) примерно в 3-8 раз оказалась выше таковых у этомидата и производных барбитуровой кислоты.

Разрабатывая диприван, фармакологи исходили из ряда заранее предъявляемых к нему фармакокинетических требований. Известно, что скорость и эффективность действия любого лекарственного средства в значительной мере определяется величиной клиренса и объемами распределения. Линейность фармакокинетики препарата обеспечивает предсказуемость его действия. Неактивность продуктов метаболизма является залогом того, что препарат не будет обладать нежелательными эффектами.

По времени наступления гипнотического эффекта диприван мало отличается от альтезина или сомбревина. По поводу последнего следует сказать, что его высокая гистаминогенность привела к тому, что в большинстве развитых стран этот препарат либо вовсе не был допущен к клиническому использованию (как, например, в США), либо был запрещен или не рекомендован к практике (как сейчас в Европе). В результате - сегодня этот препарат, к сожалению, используется в нашей стране и, похоже, что только в расчете на наш рынок его и производит Венгрия. Правда, несколько лет назад по лицензии сомбревин стал вырабатываться и в Бангладеш, откуда тоже поступал в СССР, однако у меня нет сведений сегодня о том, насколько он используется там.

"Терапевтическое окно", т.е. пределы клинически эффективных концентраций во времени, дипривана меньше, чем у этомидата и тиопентона. Исследования показали, после З-х часовой инфузии этих препаратов снижение клинически эффективной концентрации пропофола до минимального уровня происходило быстрее - примерно за 10 минут. В силу этого же обстоятельства диприван не обладает выраженной способностью к кумуляции. Данные эксперимента показали, что последовательное введение 10 повторных болюсных доз пропофола не оказывало сколько-нибудь существенного влияния на увеличение продолжительности медикаментозного сна у мышей, в то время как лишь 3 дозы производного барбитуровой кислоты приводили к выраженному кумулятивному эффекту - значительному возрастанию длительности сна.

Все это наглядно убеждает в высокой скорости метаболизма дипривана.

Известно также, что концентрация препарата в плазме крови возрастает пропорционально увеличению скорости его введения и, стало быть, его дозы. Экспериментальные и клинические наблюдения подтвердили линейность фармакокинетики дипривана, что обусловливает предсказуемость его клинического действия.

Основным органом, в котором осуществляется метаболизм препарата, большинство исследователей считают печень. Причем обращают внимание на то обстоятельство, что ведущая роль принадлежит не функциональному состоянию этого органа, а скорости печеночного кровотока. В этой же связи интерес вызывают исследования, проведенные во время анестезии с применением дипривана у больных, которым производилась трансплантация печени. Использование дипривана в так называемый "беспеченочный период", т.е. в отсутствие собственной печени и до включения в кроваток донорской, не отразилось на течении восстановительного периода у этих больных, что дало возможность исследователям предположить наличие внепеченочных механизмов метаболизма пропофола в организме человека. По-видимому, это и делает сегодня диприван одним из средств для анестезии, охотно применяемыми зарубежными анестезиологами в трансплантологии, а также при работе с пациентами, имеющими органические поражения печени и почек.

Коротко резюмируя, можно считать очевидным, что диприван реально обладает уникальными фармакокинетическими характеристиками.

В зарубежной литературе все внутривенно вводимые во время анестезии средства имеют один общий термин - "intravenosus anaestetics". В строгом понимании этого термина диприван внутривенным анестетиком не является, т.к. не обладает сколько-нибудь выраженными анальгетическими свойствами, а лишь способен снижать порог болевой чувствительности как, например, большинство атарактиков и транквилизаторов. Поэтому, с точки зрения фармакологии, диприван является не анестетиком, а гипнотиком.

Весьма ценными качествами дипривана являются способность вызывать хорошую миорелаксацию и отсутствие раздражающего ткани действия (при случайном паравенозном или внутриартериальном введении), хотя и возможны неприятные ощущения при использовании вен малого диаметра. Отсутствие раздражающего влияния на ткани можно не комментировать - мы знаем слишком много других примеров, чтобы не понимать ценность этого свойства. Вспомните о виадриле, бензодиазепинах, например, реланиуме. С некоторых пор он стал водорастворимым; этим обусловлено и снижение частоты венозного дискомфорта и, кстати сказать, снижение аллергических проявлений. Несмотря на то, что тканевых некротических реакций в ответ на диприван не бывает, все-таки неприятные ощущения во время введения отмечаются значительной частью пациентов.

Отмечена четкая зависимость: чем меньше диаметр венозного сосуда, тем выше вероятность неприятных ощущений. Введение дипривана через хорошую пластиковую канюлю снижает риск болевых ощущений в сравнении с его введением через установленную в вену иглу. Известно также еще одно эффективное средство предупреждения этого нежелательного эффекта - применение лидокаина либо перед введением препарата, либо в смеси с ним. При этом следует обращать внимание на то, что при смешивании лидокаина с диприваном их соотношение не должно превышать 1:20. Иначе оно может оказаться неэффективным.

Миорелаксирующий эффект дипривана существует реально - это подтверждается значительным количеством публикаций, в ряде которых сообщается даже о возможности интубации трахеи без применения миорелаксантов. Кстати, говоря об этом, следует заметить и хорошую способность препарата подавлять гортаноглоточные рефлексы. Этим обстоятельством объясняется и тот факт, что зарубежные анестезиологи считают пропофол "идеальным" средством для введения так называемой "ларингеольной маски" - современного средства поддержания проходимости дыхательных путей как в условиях самостоятельного дыхания, так и ИВЛ. Известна и другая сторона миорелаксирующего действия дипривана - его способность снимать мышечный гипертонус и даже судорожный синдром.

**Обсудим теперь влияние препарата на основные жизненно важные функции организма**.

Диприван способен вызывать угнетение самостоятельного дыхания вплоть до апноэ в процессе вводной анестезии. Правда, анестезиологи вряд ли знают какое-либо другое внутривенное средство для анестезии, которое в той или иной степени не влияло бы на функцию дыхания. Даже кетамин, который, как полагали прежде, не вызывает угнетения дыхания, успел за долгие годы применения в этом смысле себя скомпрометировать. Иногда можно услышать, что сомбревин не угнетает дыхание, так как вызывает гипервентиляцию после введения. Но следует напомнить, что этот препарат обладает двухфазным действием на дыхательную функцию, и вслед за фазой гипервентиляции всегда наступает фаза выраженной, вплоть до апноэ, гиповентиляции.

Здесь хотелось бы обратить внимание на то, что в фармакодинамических эффектах дипривана большое значение имеет технология его использования. Пожалуй, это одно из немногих средств для анестезии, где правильное, технологически выдержанное его введение в значительной степени определяет отсутствие или выраженность возможных негативных проявлений. Гиповентиляционный эффект дипривана может волновать анестезиолога лишь при необходимости сохранения спонтанного дыхания. Точное дозирование препарата, как правило, позволяет избежать связанных с этим проблем даже при сочетании дипривана с анальгетиками.

**Важным** *гемодинамическим свойством* *дипривана является его способность вызывать* *гипотензию,* обусловленную, по-видимому, снижением общего периферического сопротивления. Возможна кратковременная тахикардия, которую не всегда можно уловить, особенно если не осуществляется постоянный мониторинг. Кстати, возникновение тахикардии подтверждается далеко не всеми исследователями.

Гемодинамические эффекты дипривана в значительной мере схожи с влиянием большинства средств для внутривенной анестезии на сердечно сосудистую систему. При использовании пропофола для индукции в обычных дозах (1,5-2,0 мг/кг), как правило, отмечают снижение артериального давления. Диапазон этого снижения достаточно широк - от 10% у детей до 25-30%, у взрослых (18-65 лет) нормотоников и до 35%, у пожилых (старше 65 лет). Таким образом, имеется четкая прямо пропорциональная зависимость между степенью снижения АД и возрастом пациентов. Наряду с возрастными различиями между объемами распределения у молодых и пожилых людей это, по-видимому, связано с распространенностью у людей старших возрастов сопутствующей сердечно-сосудистой патологии: по данным Kling et al , у больных с ишемической болезнью сердца среднее снижение АД составляет 20%. Kling et al. (1987), сравнивавшие гемодинамические эффекты дипривана и других средств во время вводной анестезии у больных, подвергаемых аорто-коронарному шунтированию, выявили, что индукция диприваном (через 5 мин после введения) приводила к наиболее выраженному снижению показателей АД: на 41% систолического и на 35% - диастолического.

**К специфическим характеристикам** **дипривана можно отнести** **урежение частоты сердечных сокращений,** которое всегда сопровождает введение препарата в клинически эффективной дозе. В обсуждении возможных механизмов развития брадикардии большинство исследователей сходятся в одном: причина брадикардии - в ваготоническом действии пропофола. Отсюда напрашивается естественный вывод - перед применением первой дозы дипривана целесообразно использование атропина или метацина. Ваготония обусловливает и еще одну специфическую особенность - отсутствие компенсаторной тахикардии в ответ на снижение артериального давления. Как правило, когда тот или иной препарат вызывает гипотензию, возрастание частоты сердечных сокращений направлено на поддержание сердечного выброса. В случае с пропофолом этого обычно не происходит. Однако выход есть: он состоит в своевременном использовании атропина.

В ряде случаев ваготонический эффект дипривана может намеренно использоваться анестезиологом, например, при исходной выраженной тахикардии.

В частности, мы располагаем интересным наблюдением: 4-летнему ребенку с врожденным пороком сердца необходимо было провести анестезию при зондировании полостей сердца. Анестезиолог в соответствии с рутинной практикой внутримышечно ввели кетамин, была катетеризирована периферическая вена и подключен монитор. Однако при исходной частоте сердечных сокращений около 130/мин произошло ее возрастание до 160. Те, кто работает с детьми, знают, что проблема трудно купируемой тахикардии у детей младшего возраста весьма актуальна. Так и здесь, применение медикаментозных средств различной направленности было неэффективным. Поскольку зондирование полостей сердца на фоне подобной тахикардии было бы мало информативным, ангиографисты от проведения исследования отказались. Однако необходимость в исследовании сохранялась. Через два дня, решив попытаться задействовать**ваготонический** эффект дипривана, мы вновь занялись этим ребенком. Вновь была проведена внутримышечная премедикация кетамином, установлен периферический катетер. Частота сердечных сокращений опять возросла до 165/мин. На этом фоне была начата инфузия дипривана. В течение 15-20 мин ЧСС снизилась до 115-120/мин и зондирование успешно выполнено.

Рассматривая другие вероятные причины гипотензивного эффекта дипривана, следует обратить внимание на снижение общего периферического сопротивления и увеличение венозной емкости. Сокращение минутного объема сердца различные исследователи связывают как с ваготонией на фоне нарушенного венозного возврата, так и с возможностью прямого действия на инотропную функцию сердца. В конечном счете, при отсутствии компенсаторной тахикардии это и реализуется в гипотонии.

Хотелось бы обратить внимание еще на некоторые обстоятельства, обусловленные фармакокинетическими особенностями дипривана, о которых уже было сказано. Степень гипотензии, как, впрочем, и выраженность других его фармакодинамических эффектов, напрямую связана с дозой и темпом введения препарата, а также, безусловно, с возрастом больного. Известно, что объемы распределения у людей с возрастом сокращаются, а, стало быть, эффекты препарата могут быть достигнуты быстрее и носить более выраженный характер. Этим и продиктованы соображения осторожности при применении сильнодействующих средств в отношении людей пожилого возраста.

Однако ценно то, что диприван ослабляет прессорную реакцию гемодинамики в ответ на интубацию трахеи. Кроме того, обусловливая гиподинамическую реакцию кровообращения, диприван опосредованно действует и на внутричерепное и, кстати сказать, внутриглазное давление. В значительной мере это и определяет успех применения препарата при анестезии в нейро- и офтальмохирургии, а также в интенсивной терапии черепно-мозговой травмы, где диприван используется для медикаментозной седатации и адаптации пациентов к аппаратам искусственной вентиляции легких.

Многочисленные экспериментальные и клинические исследования свидетельствуют о негистаминогенности пропофола. Имеются лишь единичные сообщения об анафилактоидных реакциях, которые связывают с его использованием. Диприван сегодня лишен кремофора - стабилизирующего компонента сомбревина, с которым связывают освобождение гистамина, хотя при первоначальных разработках он также содержал кремофор в своем составе. Отказ от кремофора принципиально изменил ситуацию. Поэтому диприван успешно находит применение у больных с неблагополучным аллергоанамнезом. В своей практике мы неоднократно имели возможность убедиться в этом, применяя пропофол для анестезии у страдающих бронхиальной астмой, у больных с поливалентной непереносимостью лекарственных средств.

Вот одно интересное клиническое наблюдение: 9-летней девочке с подозрением на бронхоэктазы необходимо было осуществить бронхографию для уточнения показаний к оперативному лечению (решить вопрос об объеме резекции легкого). В анамнезе у ребенка аллергические реакции на большое количество препаратов, включая некоторые иммуносупрессоры. Трехкратная попытка проведения анестезин по различным методикам приводила на стадии индукции к бронхоспазму, требовавшему интесивной терапии. Девочка была выписана из стационара без уточненного диагноза, вопрос об операции был отложен на полгода. Спустя 6 месяцев она вновь поступила в стационар. С учетом невысокой травматичности манипуляции проведена моноанестезия диприваном без каких-либо проблем, и диагностичесчкая задача была решена.

Учитывая сказанное, а также весьма важное обстоятельство, которое всегда нужно учитывать при сравнении различных препаратов - отсутствие побочных эффектов в период пробуждения, становится совершенно очевидным, что диприван (пропофол) - это новый внутривенный гипнотический агент, обладающий уникальными фармакокинетическими и достаточно удовлетворительными фармакодинамическими свойствами, обеспечивающий быстроту и кратковременность клинического действия, хорошую управляемость и предсказуемость своих эффектов.

*Диприван - это мягкий и краткосрочно действующий* *гипнотик*, т.е. препарат, способный применительно к задачам общей анестезии обеспечивать один из ее компонентов - медикаментозный сон. Другие компоненты общей анестезии (анальгезия, нейро-вегетативное торможение, миорелаксация) могут достигаться только путем использования специально существующих для этого препаратов.

Особо отметим восстановительный период: ясное сознание с быстрой активизацией моторных функций, что характеризует Диприван как уникальный препарат по сравнению со всеми известными анестетиками и гипнотиками, делая его применение выигрышным особенно в амбулаторной практике и при кратковременных вмешательствах.

Принципиально важным является то обстоятельство, что диприван прекрасно комбинируется с анальгетиками наркотического и ненаркотического ряда, нейролептиками и внутривенными анестетиками, мышечными релаксантами, а также ингаляционными анестетиками. Причем отмечают, что выраженного синергизма препаратов при их сочетанием применении нет. В то же время сочетание дипривана с другими гипнотиками или анестетиками позволяет снизить их общие дозы. В силу особенностей кинетики пропофола (высокий клиренс и неактивные метаболиты) высшей его суммарной дозы нет. Это означает, что он может применяться как индукционное средство, так и для поддержания анестезии любой продолжительности.

Этим и определяется то, что препарат успешно применяется сегодня для анестезиологического обеспечения вмешательств в любых областях хирургии: общей, абдоминальной, торакальной, сосудистой, сердечной, травматологии, нейрохирургии, офтальмологии, гинекологии и т.д. Особую популярность препарат приобрел как средство для анестезии в амбулаторной хирургии, где большое значение имеет быстрое восстановление психомоторных функций пациентов. А это означает, что практически вся "малая" хирургия и диагностические манипуляции, требующие анестезии - сфера использования дипривана.

Сфера клинического использования препарата постоянно расширяется. В начале знакомства с препаратом мы использовали его, как правило, в качестве базисного гипнотического средства в схемах тотальной внутривенной анестезии (ТВА) при бронхоскопических исследованиях. Затем Диприван стали использовать как компонент ТВА при более травматичных и продолжительных эндоскопических операциях на трахео-бронхиальном дереве (ТЕД) по поводу стенозирующих заболеваний трахеи и главных бронхов, при лапароскопических операциях, а в последнее время - для индукции и поддержания анестезии в кардиохирургии.

Существенно, что применение Дипривана при эндоскопических вмешательствах значительно снизило потребность в наблюдении за больными в условиях ОРИТ, так как большинство больных переводится сразу же после операции в клиническое отделение.

Следует особо высказаться в пользу Дипривана при лапароскопических холецистэктомиях у больных с сопутствующими заболеваниями сердечно-сосудистой системы, в том числе планируемых на кардиохирургическое вмешательство. Убедительный опыт накоплен при использовании Дипривана у больных пожилого возраста (максимальный возраст 85 лет) при операциях, не требующих применения миорелаксантов и ИВЛ.

Интересные перспективы открывает Диприван в обеспечении седативного аффекта у больных ИБС при ренчгенэндоваскулярных вмешательствах. Так, при коронарографии, особенно при дилатации коронарных артерий (коронарная ангиопластика), безопасность пациентов во многом зависит от степени эмоционального торможения, которое эффективно достигается субгипнотическими дозами Дипривана. При этом сохраняется возможность контакта врача с пациентом. Имеет определенное значение (особенно у детей при зондировании полостей сердца) ваготоническое действие Дипривана, эффективно снижающего ЧСС.

**Важно, что** **диприван можно применять и у взрослых, и у детей.**

Имеется лишь два относительных противопоказания к применению дипривана: ранний детский возраст (до З-х лет) и акушерство, т.е. анестезия при кесаревом сечении.

Справедливости ради следует отметить, что эти ограничения к использованию дипривана выставляет фирма-производитель препарата. В частности потому, что диприван, как и большинство медикаментозных средств для анестезии, проходит через плацентарный барьер. Этот факт и вызвал рекомендацию производителей не применять препарат в 1 и 3 триместрах беременности, а также при родоразрешающих операциях. В то же время большое количество работ в зарубежной печати сввдетеяьствует об успешном использовании дипривана при операциях кесарева сечения. При этом отмечается отсутствие выраженного угнетающего действия на основные жизненнные функции плода, высокая оценка по шкале Ангар. Кстати сказать, экспериментальные исследования не выявили тератогенных воздействий пропофола.

Имеются также положительные данные о применении дипривана у детей раннего возраста. Естественен вопрос: чем же вызваны подобные рекомендации, ограничивающие использование препарата у названных групп пациентов? Вероятен такой ответ - разумным и серьезным отношением разработчиков дипривана, не проводивших и не поддерживавших подобных исследований в клинических условиях. На первый взгляд, это кажется нелогичным, но нужно вспомнить о той мере ответственности, которую несут западные фармацевтические фирмы в случаях негативных проявлений их продукции. Подобных примеров за пару последних десятилетий было достаточно. Таким образом, эта мера защищает фармацевтическую фирму от "клинического авантюризма", с которым мы все часто встречаемся.

В заключении следует высказаться о том, что внедрение Дипривана в повседневную практику улучшает качество анестезиологического обеспечения в целом, повышает безопасность пациентов. В свете внедрения системы страховой медицины и уже существующей коммерческой медицины становится понятно, что Диприван нужен нам уже сегодня.