

## REMIFENTANILIO DOZAVIMO YPATUMAI LIGOTAI NUTUKUSIEMS PACIENTAMS

Aurika Karbonskienė<sup>1,2</sup>, Paulina Aldakauskaitė<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Medicinos akademija, Medicinos fakultetas,

<sup>2</sup>Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninė Kauno klinikos

**Raktažodžiai:** nutukimas, remifentanilis, tikslinis infuzinis režimas.

### Santrauka

Ligotas nutukimas – aktuali XXI amžiaus problema. Nutukusių pacientų populiacija sparčiai didėja, todėl gydytojai juos vis dažniau sutinka savo kasdienėje praktikoje. Daugelio vaistų farmakokinetika šiems pacientams yra nestandartinė dėl ypatingos jų kūno konstitucijos, organų sistemų funkcijos bei medžiagų apykaitos. Tai ypač sunkina anesteziloginę praktiką, nes šioje srityje vaistų dozę įprasta skaičiuoti pagal kūno svorį. Galiojančios vaistų dozavimo rekomendacijos ligotai nutukusiems pacientams yra neišsamios. Šiame straipsnyje aptariami nutukusių pacientų farmakokinetikos ypatumai, aktualūs anesteziloginėje praktikoje, akcentuojant sintetinio opioido remifentanilio dozavimo būdus.

### Įvadas

Ligotas nutukimas diagnozuojamas, kai žmogaus kūno masės indeksas (toliau – KMI) didesnis už 40, arba už 35, tačiau pasireiškia su nutukimu susijusios komplikacijos: padidėjęs kraujospūdis arba cukrinis diabetas [1]. Pasaulinės sveikatos organizacijos duomenimis, 2016 m. antsvorio turėjo apie 2 milijardai žmonių (39% visų suaugusiųjų), iš kurių apie 0,5 milijardo buvo nutukę (15% moterų ir 11% vyrų) [2]. Pastaraisiais metais šios ligos dažnumas sparčiai auga, o didėjantis pacientų kūno masės indeksas (KMI) bei su tuo susijusios komplikacijos tampa svarbia sveikatos priežiūros sistemos problema [3]. Dar 1998 m. JAV Nacionalinis sveikatos institutas bariatrinę chirurgiją rekomendavo kaip pirmo pasirinkimo gydymo metodą ligotai nutukusiems pacientams, todėl didesnę už norminį KMI turintys asmenys vis dažniau patenka ant operacinės stalo [4]. Sunkus uždavinys tenka gydytojui anestezilogui – remiantis galiojančiomis rekomendacijomis, parinkti saugiausią vaistų dozę

ir užtikrinti efektyvią perioperacinę analgeziją, sedaciją, relaksaciją bei sklandžią pooperacinę eigą. Anestetinius vaistus įprasta dozuoti pagal paciento svorį, tačiau ši taisyklė netinka ligotai nutukusiems pacientams. Neproporcingai didelis riebalinio audinio, ypač visceralinių riebalų kiekis organizme lemia gausesnę uždegiminių peptidų sekreciją [5]. Šios medžiagos bei didėjantis energijos poreikis didina minutinį širdies tūrį ir bendrą kraujo tūrį organizme, o tai gali keisti vaisto pasiskirstymą, maksimalią koncentraciją ir klirenso [6-7]. Nustatyti vaisto pasiskirstymo tūrio ir klirenso sąsają su asmens antropometriniais duomenimis yra pagrindinis farmakokinetikos uždavinys ligotai nutukusių asmenų anestezijos metu [5]. Praktika rodo, jog šių pacientų, net ir turinčių tokį pat KMI, kraujotakos, kvėpavimo sistemų būklė ir metabolizmas gali labai skirtis, todėl reikia ieškoti papildomų kriterijų parinkti tinkamą dozę.

**Tyrimo tikslas** – apžvelgti remifentanilio, kaip vieno iš optimaliausių anestetinių vaistų, dozavimo ypatumus ligotai nutukusiems pacientams užtikrinant saugią ir efektyvią intraoperacinę analgeziją.

**Tyrimo metodas:** literatūros apžvalga.

### Tyrimo medžiaga ir metodai

Pagal raktinius žodžius atrinkti straipsniai iš PubMed duomenų bazės. Iš jų, pasinaudojus geriausio atitikimo (angl. Best Match) funkcija, atrinkti tyrimo temą atitinkantys darbai.

### Tyrimo rezultatai

**Remifentanilio reikšmė.** Bariatrinės chirurgijos metu anestezijai naudojami vaistai turi atitikti keletą kriterijų: veikti trumpai, greitai bei turėti mažiausią kumuliacijos galimybę. Anestetiniam miegui sukelti labiausiai tinkami propofolis bei modernūs inhaliuojamieji anestetikai (sevofluranas ir desfluranas), analgezijai – remifentanilis. Pastarasis išsiskiria savo farmakokinetinėmis savybėmis. Tai trumpo

veikimo sintetinis opioidinis analgetikas, naudojamas intraoperacinei analgezijai ir sedacijai (deriniuose su kitais medikamentais). Vaistą organizme suskaido nespecifinės kraujo ir audinių esterazės, šio proceso rezultatas – karboksirūgšties metabolitas, kuris yra 4600 kartų silpnesnis už jo pirmtaką. Remifentanilis yra lipofilinis preparatas ir plačiai pasiskirsto organizmo audiniuose. Lyginant su kitais opioidais, šio vaisto išskirtinis metabolizmo kelias, todėl jo terapinis efektas labiausiai priklauso ne nuo pasiskirstymo, o nuo klirensu [8]. Remifentanilio skilimo greičio nelėtina kepenų ar inkstų funkcijos nepakankamumas, o tai dar labiau išplečia preparato panaudojimo galimybes [9]. Šių savybių visuma lemia minimalią preparato kaupimosi organizmo audiniuose tikimybę [10]. Yra ir neigiamų šio trumpai veikiančio opioido naudojimo ypatumų: 1) liofilizuotą preparatą būtina maišyti su skiedžiamąja medžiaga, 2) vaistas turi būti skiriamas nenutrūkstama infuzija, 3) nelaiku nutraukus infuziją, opioido analgezinis poveikis labai greitai išnyksta, 4) naudojant šį vaistą, sunkiau numatyti kito opioido dozę, reikalingą pooperacinio skausmo malšinimui, 5) nutraukus infuziją, galima opioidinė hiperalgezija [9].

**Remifentanilio dozavimo principai.** Įgyvendinti nenutrūkstamos infuzijos principą padeda automatinės švirkštinės pompos (toliau – AŠP) naudojimas. Jis garantuoja tikslesnį

**1 lentelė.** Lieknosios kūno masės (LKM) skaičiavimas

LKM skaičiavimo formulės	
1.	<b>Boer formulė*</b>
	Vyrams: $LKM = 0,407 \text{ svoris (kg)} + 0,267 \text{ ūgis (cm)} - 19,2$
	Moterims: $LKM = 0,252 \text{ svoris (kg)} + 0,473 \text{ ūgis (cm)} - 48,3$
2.	<b>James formulė**</b>
	Vyrams: $LKM = 1,1 \text{ ūgis (kg)} - 128 \text{ (svoris (kg)/ūgis (cm}^2\text{)}$
	Moterims: $LKM = 1,07 \text{ ūgis (kg)} - 148 \text{ (svoris (kg)/ūgis (cm}^2\text{)}$
3.	<b>Hume formulė***</b>
	Vyrams: $LKM = 0,32810 \text{ svoris (kg)} + 0,33929 \text{ ūgis (cm)} - 29,5336$
	Moterims: $LKM = 0,29569 \text{ svoris (kg)} + 0,41813 \text{ ūgis (cm)} - 43,2933$
4.	<b>Janmahasatian formulė****</b>
	Vyrams: $LBW = (9270 \text{ svoris(kg)} / (6680 + (216 \text{ KMI (kg/m}^2\text{)}))$
	Moterims: $LBW = (9270 \text{ svoris (kg)} / (8780 + (244 \text{ KMI (kg/m}^2\text{)}))$

\* Boer P. Estimated body mass as an index for normalisation of body fluid volumes in man. *Am J Physiol* 1984;24:F632-5.

\*\* Absalom AR, Mani V, DeSmet T, et al. Pharmacokinetic models for propofol-defining and illuminating the devil in the detail. *Br J Anaesth* 2009;103:26-37.

\*\*\* Hume R. Prediction of lean body mass from height and weight. *J Clin Pathol* 1966;19(4):389-91.

\*\*\*\* Janmahasatian S, Duffull SB, Ash S, et al. Quantification of lean bodyweight. *Clin Pharmacokinet* 2005;44(10):1051-65.

vaisto dozavimą ir lengvesnį dozės titravimą. Dozuoti remifentanilį, naudojant AŠP, galima dviem metodais: klasiškie rankinės kontrolės infuzija (toliau – RKI) ir tiksliniu infuziniu režimu (toliau – TIR). RKI dozės skaičiavimui rekomenduojama naudoti idealią kūno masę (toliau – IKM) [11]. Tikslinis infuzinis režimas – tai sąlyginai naujas ir modernus metodas, plačiai naudojamas anestezijų metu [12]. Jo išskirtinumas – numatoma siektina vaisto koncentracija paciento kraujyje, kuria vadovaujama dozuojant preparatą. TIR metodui reikalingas farmakokinetikos modelis, susijęs su amžiaus ir lieknosios kūno masės pokyčiais, yra standartiškai įdiegiamas AŠP [11]. Ligotai nutukusiems pacientams dozuojant remifentanilį pagal faktinę kūno masę (toliau – FKM), koncentracija kraujyje viršija norimą, todėl rekomenduojama rinktis lieknąją kūno masę (toliau – LKM) [13]. Tokie principai rekomenduojami Valstybinės vaistų kontrolės tarnybos prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos pateiktose dozuočių rekomendacijose [11], tačiau kaip skaičiuoti LKM, nenurodyta. Yra keletas formulų, naujausia iš jų – Janmahasatian formulė (1 lentelė). Šio LKM skaičiavimo, naudojant Minto modelį, rezultatai geriausi, tačiau oficialioms rekomendacijoms patvirtinti reikalingi detalesni tyrimai.

**Naujausios mokslinės išvalgos.** Dėl trumpo veikimo laiko bei minimalios kumuliacijos galimybės, remifentanilis yra labai saugus preparatas. Perdozuoti sudėtinga, tačiau per operaciją skirta neadekvačiai didelė remifentanilio dozė gali dažniau sukelti hiperalgeziją ir sunkinti skausmo valdymą po jos. Tai patvirtina A. Albertini ir bendraautorių (2006) aprašyta 22 pacientų studija, radusi ligotai nutukusių pacientų polinkį į toleranciją remifentaniliui. Išvadose teigiama, jog ši būseną minėtajai populiacijai pasireiškia dažnai, todėl tai turėtų atspindėti klinikinėje praktikoje [14]. Šios savybės, tikėtina, lėmė, jog specializuotų tyrimų ligotai nutukusių pacientų populiacijai atlikta itin mažai. Tendenciją pastebėjo ir grupė tyrėjų, vadovaujamų Tae Kyun Kim. Jų 2017 m. atliktas tyrimas ieškojo ligotai nutukusiems pacientams pritaikyto farmakokinetikos modelio, skirto dozuoti remifentanilį. Mokslininkų tikslas buvo įtraukti į formulę amžiaus bei kūno masės parametrus. Tyrimo metu buvo analizuoti 4455 iki tol skelbti remifentanilio koncentracijos tyrimai, surinkti iš 229 asmenų. Lūkesčiai pasitvirtino – rastas modelis pagrįstas kūno svoriu, amžiumi ir lieknąja kūno mase. Tyrime metodas lygintas su Minto ir La Colla, o rezultatai parodė naujojo modelio pranašumą. Tai rodo linijinę kūno svorio ir remifentanilio kiekio priklausomybę lieknų ir nutukusių pacientų grupėse. Priklausomybė nebūdinga ligotai nutukusiems pacientams, kuriems remifentanilio dozės yra didesnės. Tiriama remifentanilio koncentracijas pacientų

kraujyje, nuokrypiausiai nuo tikslinių verčių buvo nežymūs. Šis dozavimo metodas yra saugus ir patogesnis naudoti, nes kliniciškai nereikalingi papildomi kūno masės parametrai skaičiavimams. Tae Kyun Kim farmakokinetikos modelis gali būti naudojamas TIR dozavimo tobulinimui [15].

### Išvados

Bariatrinėje chirurgijoje būtina pasirinkti gilia anestezija, sudaranti tinkamas sąlygas laparoskopinei operacijai, greitai ir lengvai prognozuojamam pabudimui bei gerai sąmonės kokybei po operacijos, užtikrinančiai ankstyvąją reabilitaciją. Remiantis Lietuvoje galiojančiomis remifentanilio rekomendacijomis, galima teigti, jog šiandieninėje praktikoje bendrosios neįtakojamos ligotai nutukusiems pacientams priklauso nuo gydytojo anestezijologo įgūdžių. Literatūroje aprašyti vos keli bandymai koreguoti remifentanilio skaičiavimo metodus ligotai nutukusiems pacientams, tačiau norint keisti galiojančią klinikinę praktiką, reikalingi detalesni platesnių imčių tyrimai.

### Literatūra

1. University of Rochester, Medical Center Rochester, NY. Bariatric Surgery Center. <https://www.urmc.rochester.edu/highland/obesity-surgery-center/questions/morbid-obesity.aspx>
2. World Health Organisation. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>.
3. Body - mass index. Evaluation of BMI overtime. <http://ncdrisc.org/morbid-obesity-prevalence-ranking.html>
4. Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults - the evidence report. National Institutes of Health. *Obes Res* 1998; 6 (suppl 2):51S-209S.
5. Cortnez LI, Anderson BJ. Current opinion in anaesthesiology 2018; 31(4):415-422. <https://doi.org/10.1097/ACO.0000000000000619>
6. Cheymol G. Effects of obesity on pharmacokinetics implications for drug therapy. *Clin Pharmacokinet* 2000; 215-231. <https://doi.org/10.2165/00003088-200039030-00004>
7. Adams JP, Murphy PG. Obesity in anaesthesia and intensive care. *Br J Anaesth* 2000;85:91-108. <https://doi.org/10.1093/bja/85.1.91>
8. Egan TD. Remyfentanil pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Clin Pharmacokinet* 1995; 29:80. <https://doi.org/10.2165/00003088-199529020-00003>
9. Michelsen LG, Hug CC. The pharmacokinetics of remifentanil. *Br J Anaesth* 1996; 679- 682. [https://doi.org/10.1016/S0952-8180\(96\)00179-1](https://doi.org/10.1016/S0952-8180(96)00179-1)
10. Egan TD, Kern SE, Muir KT, White J. Remifentanyl by bolus injection: a safety, pharmacocinetic, pharmacodynamic, and age effect investigation in human volunteers. *Br J Anaesth* 2004; 92:335-343. <https://doi.org/10.1093/bja/ae075>
11. Valstybinė vaistų kontrolės tarnyba prie LR sveikatos apsaugos ministerijos. Remifentanil Kabi. <https://vapris.vvkt.lt/vvkt-web/public/medications/view/20375>.
12. Šalčiūtė E, Karbonskienė A. Tikslinis infuzinis režimas anestezijologijoje. *Sveikatos mokslai*, 2014;24(2):83-86. <https://doi.org/10.5200/sm-hs.2014.029>
13. Coetzee JF. Dose scaling for the morbidly obese. *South Afr J Anaesth Analg* 2014;20(1):69-72. <https://doi.org/10.1080/22201173.2014.10844571>
14. Albertin A, La Colla G, La Colla L, Bergonzi PC, Deni F, Moizo E. Effect site concentrations of remifentanil maintaining cardiovascular homeostasis in response to surgical stimuli during bispectral index guided propofol anesthesia in seriously obese patients. *Minerva Anestesiol* 2006;72(11):915-24.
15. Kim TK, Obara S, et al. The remifentanil pharmacokinetics in obesity investigators. Disposition of remifentanil in obesity: a new pharmacokinetic model incorporating the influence of body mass. *Anesthesiology* 2017;126(6):1019-1032. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000001635>

### DOSAGE OF REMIFENTANIL IN MORBID OBESITY

A. Karbonskienė, P. Aldakauskaitė

Keywords: obesity, remifentanil, target control infusion.

Summary

Morbid obesity is an important problem of the 21st century. The population of overweight patients is increasing dramatically, therefore physicians increasingly face them in daily practice. Pharmacokinetics of many medications in these individuals is variable due to unique constitution, organ functions and metabolism. It may cause uncertainties in anaesthesiological practice, as dosage of anaesthetic medications is usually based on the body weight. Current dosage guidelines are inconsistent for morbid obesity. This article discusses the pharmacokinetic features of obese patients relevant to anaesthesiological practice, emphasizing the dosing regimens of the synthetic opioid remifentanil.

Correspondence to: aurika.karbonskiene@kaunoklinikos.lt

Gauta 2020-04-20