



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **121285** (13) **C2**
(51) МПК (2020.01)

A61M 21/00
A61K 31/167 (2006.01)
A61K 31/135 (2006.01)
A61K 31/515 (2006.01)
A61K 31/4468 (2006.01)
A61K 31/08 (2006.01)
A61K 31/4174 (2006.01)
A61P 23/00

МІНІСТЕРСТВО РОЗВИТКУ
ЕКОНОМІКИ, ТОРГІВЛІ ТА
СІЛЬСЬКОГО ГОСПОДАРСТВА
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(21) Номер заявки: **а 2018 11900**
(22) Дата подання заявки: **03.12.2018**
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: **27.04.2020**
(41) Публікація відомостей про заяву: **10.04.2019, Бюл.№ 7**
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: **27.04.2020, Бюл.№ 8**

(72) Винахідник(и):
**Лоскутов Олег Анатолійович (UA),
Данчина Таїсія Андріївна (UA),
Колесников Володимир Геннадійович (UA),
Дружина Олександр Миколайович (UA),
Тодуров Борис Михайлович (UA)**

(73) Власник(и):
**ДЕРЖАВНА УСТАНОВА "ІНСТИТУТ
СЕРЦЯ МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ
ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ",
вул. Братиславська, 5-а, м. Київ, 02166 (UA)**

(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:
UA 127115 U, 10.07.2018
Wang, D, Wu, X, Li, J, Xiao, F, Liu, X, Meng, M: The effect of lidocaine on early postoperative cognitive dysfunction after coronary artery bypass surgery. Anesth Analg. 2002; 95:1134–41
Овечкин А. М., Беккер А.А. Внутривенная инфузия лидокаина как перспективный компонент мультимодальной анальгезии, влияющий на течение раннего послеоперационного периода // Регионарная анестезия и лечение острой боли. 2017. №2. С. 73-83
Lauren K. Dunn, Marcel E. Durieux; Perioperative Use of Intravenous Lidocaine. Anesthesiology 2017;126(4):729-737

(54) СПОСІБ АНЕСТЕЗІОЛОГІЧНОГО ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ПРИ КАРДІОХІРУРГІЧНИХ ОПЕРАЦІЯХ У ПАЦІЄНТІВ ПОХИЛОГО ВІКУ

(57) Реферат:

Винахід належить до галузі медицини, а саме до способу анестезіологічного забезпечення при кардіохірургічних операціях у пацієнтів похилого віку, що включає виконання аналгетичного, гіпнотичного та седативного впливу із застосуванням лідокаїну, кетаміну, севофлурану та фентанілу, індукцію в наркоз, потенціювання анальгезії, та виведення із наркозу, причому перед початком оперативного втручання внутрішньовенно вводять кетамін 0,5 мг/кг та лідокаїн 1 мг/кг

UA 121285 C2

болюсно, з одночасним виконанням безперервної внутрішньовенної інфузії лідокаїну у дозі 1,5-2 мг/кг/год., при цьому внутрішньовенну інфузію лідокаїну продовжують по ходу всієї операції до надходження пацієнта в палату інтенсивної терапії, а індукцію в наркоз проводять шляхом внутрішньовенного введення тіопенталу натрію в дозі $2,5 \pm 0,5$ мг/кг, який вводять по 50 мг з проміжком 10-15 сек., після введення тіопенталу натрію, здійснюють потенціювання аналгезії, шляхом внутрішньовенного введення фентанілу у дозі 0,7-1,6 мкг/кг, і м'язовий релаксант, потім проводять інтубацію трахеї шляхом введення трубки в трахею; підтримують анестезію шляхом інгаляції севофлурану по напівзакритому контуру; потім виконують інфузію дексметомідину гідрохлориду зі швидкістю інфузії 0,2-1,4 мкг/кг/год. шляхом безперервної внутрішньовенної інфузії.

Винахід належить до медицини, конкретно до анестезіології і може знайти використання при проведенні анестезіологічного забезпечення при кардіохірургічних операціях у пацієнтів похилого віку.

5 Відомий спосіб проведення анестезії (патент України 22356, МПК А61М 19/00, опублікований 25.04.2007, бюл. № 5) включає внутрішньовенне (в/в) введення кетаміну, фентанілу, лідокаїну 2 мг/кг протягом 15-20 хвилин, натрію оксибутирату 20 % - 30 мг/кг і бензогексоній 2,5 % - 0,25 мг/кг.

Недоліками даного способу є те, що він не дозволяє забезпечити помірний темп знеболення та седативного впливу та ефективно мінімізувати негативні наслідки етапів анестезіологічного забезпечення, при проведенні кардіохірургічних операцій у пацієнтів похилого віку, а разом з тим, зменшити кількість післяопераційних ускладнень.

10 Відомий спосіб проведення комбінованої анестезії (патент України 89773, МПК А61М 16/01, опублікований 25.04.2014, бюл. № 8) включає проведення індукції на основі пропофолу в дозі 3-5 мг/кг та фентанілу в дозі 5-8 мг/кг, а також додатково вводять дексметомедин із розрахунку 15 0,5-2,0 мг/кг, підтримуючу анестезію виконують введенням пропофолу в дозі 3-6 мг/кг/год., фентанілу в дозі 1-2 мг/кг/год., клофеліну в дозі 0,5-1,0 мг/кг/год. та дексметомедину в дозі 0,3 мг/кг/год.

Недоліками даного способу є те, що він не дозволяє забезпечити помірний темп знеболення та седативного впливу та ефективно мінімізувати негативні наслідки етапів анестезіологічного забезпечення, при проведенні кардіохірургічних операцій у пацієнтів похилого віку, а разом з тим, зменшити кількість післяопераційних ускладнень.

20 Відомий спосіб анестезіологічного забезпечення при операціях аортокоронарного шунтування, що проводяться в умовах штучного кровообігу (патент України 127115, МПК А61М 21/00, А61К 31/167, А61Р 23/00, опублікований 10.07.2018, бюл. № 13) який включає 25 проведення мультимодальної анестезії на основі лідокаїну, кетаміну, севофлурану та фентанілу. Лідокаїн є базовим анальгетиком, який вводять внутрішньовенно, а фентаніл застосовують як допоміжний опіоїд у дозуванні 1,2-1,5 мг/кг на весь час анестезіологічного забезпечення.

Недоліками даного способу є те, що він не дозволяє забезпечити помірний темп знеболення та седативного впливу та ефективно мінімізувати негативні наслідки етапів анестезіологічного забезпечення, при проведенні кардіохірургічних операцій у пацієнтів похилого віку, а разом з тим, зменшити кількість післяопераційних ускладнень. Режим введення опіоїдів, може призвести до негативних наслідків таких як, індуковане пригнічення дихання, слабкість м'язів глотки, що сприяє розвитку обструкції дихальних шляхів пацієнта, ретенції сечопускання, післяопераційна нудота та блювота.

35 Задачею розробки є створення способу анестезіологічного забезпечення при кардіохірургічних операціях у пацієнтів похилого віку, у якому за рахунок зміни препаратів, порядку їх введення та доз, забезпечується зменшення кількості опіоїдів та, відповідно, запобігається виникнення побічної дії опіоїдів, покращення седації пацієнта та потенціювання 40 анальгетичної дії анестезії.

Для вирішення задачі спосіб анестезіологічного забезпечення при кардіохірургічних операціях у пацієнтів похилого віку включає виконання анальгетичного, гіпнотичного та седативного впливу із застосуванням лідокаїну, кетаміну, севофлурану та фентанілу, індукцію в наркоз, потенціювання анальгезії та виведення із наркозу.

45 Новим у способі є те, що перед початком оперативного втручання в/в вводять кетамін (0,5 мг/кг) та лідокаїн 1 мг/кг болюсно, з одночасним виконанням безперервної внутрішньовенної інфузії лідокаїну у дозі 1,5-2 мг/кг/год., при цьому внутрішньовенну інфузію лідокаїну продовжують по ходу всієї операції до надходження пацієнта в палату інтенсивної терапії, а індукцію в наркоз проводять шляхом внутрішньовенного введення тіопенталу натрію в дозі 50 2,5±0,5 мг/кг, який вводять по 50 мг з проміжком 10-15 сек., після введення тіопенталу натрію, здійснюють потенціювання анальгезії, шляхом внутрішньовенного введення фентанілу у дозі 0,7-1,6 мг/кг, і м'язовий релаксant, потім проводять інтубацію трахеї шляхом введення в гортань через рот трубки, підтримують анестезію шляхом інгаляції севофлурану по напівзакритому контуру; потім виконують інфузію дексмететомідину гідрохлориду зі швидкістю інфузії 55 мг/кг/год. шляхом безперервної внутрішньовенної інфузії.

Технічний результат полягає у зменшенні негативних наслідків введення опіоїдів, таких як, індуковане пригнічення дихання, слабкість м'язів глотки, що сприяє розвитку обструкції дихальних шляхів пацієнта, ретенції сечопускання, післяопераційна нудота та блювота, індукованому гальмуванню рухливості кишечника, гіпералгезії, що нерідко приводить до 60 формування хронічного больового синдрому. Режимми застосування - лідокаїн є базовим

анальгетиком. Дозволяє забезпечити адекватне знеболення та ефективно проводити анестезіологічне забезпечення, а разом з тим, зменшити кількість післяопераційних ускладнень, прискорити реабілітацію пацієнтів та скоротити термін їх знаходження у лікарні.

У прикладах спосіб здійснюється таким чином:

- 5 - індукція в наркоз проводиться шляхом внутрішньовенного введення тіопенталу натрію в дозі $2,5 \pm 0,5$ мг/кг, який вводиться по 50 мг з проміжком 10-15 сек.;
- після введення гіпнотика, в/в вводиться фентаніл в дозі 0,8-1,6 мкг/кг і м'язовий релаксант;
- проводиться інтубація трахеї шляхом введення спеціальної трубки в трахею з метою захисту дихальних шляхів пацієнта;
- 10 - для підтримання анестезії використовується інгаляція севофлурану по напівзакритому контуру з цільовим підтриманням його концентрації згідно з віковим показником мінімальної альвеолярної концентрації (МАК). Цільову концентрацію севофлурану розраховують за формулою:
- $МАК_{awake} = 0,34 \times МАК_{табл.} \times 2$, де
- 15 $МАК_{awake}$ - мінімальна альвеолярна концентрація, при якій припиняється продуктивний контакт з 50 % пацієнтів,
- $МАК_{табл.}$ - середній показник МАКу для різних вікових груп.
- перед початком оперативного втручання в/в додається субнаркоотична доза кетаміну (0,5 мг/кг) та лідокаїн 1 мг/кг болюсно, з одночасним налагодженням безперервної внутрішньовенної інфузії останнього у дозі 1,5-2 мг/кг/год. Внутрішньовенну інфузію лідокаїну продовжують по ходу всієї операції до надходження пацієнта в палату інтенсивної терапії;
- 20 - та дексмететомідину гідрохлориду зі швидкістю інфузії 0,2-1,4 мкг/кг/год. безперервної внутрішньовенної інфузії; що значно покращило седацію пацієнта та потенціувало аналгетичну дію анестезії;
- 25 - потенціування анальгезії під час оперативного втручання проводиться введенням фентанілу у дозі 0,7-1,6 мкг/кг (в середньому $358,3 \pm 27,1$ мкг на весь час оперативного втручання).

Приклад.

30 Хворий М.А. 69 років, зріст 172 см, вага 75 кг. Був прийнятий в ДУ "Інститут серця МОЗ України" на планове оперативне втручання з приводу основного захворювання.

Скарги на загальну слабкість, підвищення артеріального тиску до 185/100 мм рт. ст., часті болі у грудній клітці. Має постійну форму фібриляції передсердь. Об'єктивно: загальний стан хворого середньої важкості, шкірні покриви та видимі слизові оболонки бліді, тургор шкіри знижений, артеріальний тиск 140/90 мм рт. ст., частота серцевих скорочень 103 уд./хв.

35 Аускультативно тони серця ясні, ритмічні, дихання везикулярне, проводиться однаково з обох сторін. ЕХО - КГ: виражена мітральна недостатність 3 ст., трикуспідальна недостатність 3 ст., незначна аортальна недостатність; дилатація обох порожнин передсердь, правого шлуночка (ПШ).

40 Хворому виконано аортокоронарне шунтування з накладанням трьох аорто-коронарних анастомозів в умовах штучного кровообігу.

Анестезіологічне забезпечення: індукція в наркоз складалася з внутрішньовенного введення (в/в) тіопенталу натрію в дозі $2,5 \pm 0,5$ мг/кг, який вводився по 50 мг з проміжком 10-15 сек. Після введення гіпнотика, хворий в/в отримав фентаніл в дозі 0,73 мкг/кг за одночасне введення. Доза фентанілу, яка була використана на весь час анестезіологічного забезпечення склала 0,9 мкг/кг/год. Після досягнення адекватного рівня анестезії, м'язова релаксація досягалася в/в введенням піпекуронія броміду в дозі 0,1 мг/кг.

Для підтримання анестезії використовували інгаляцію севофлурану по напівзакритому контуру з цільовим підтриманням його концентрації згідно з віковим показником МАК. Цільову концентрацію севофлурану розраховували за формулою: $МАК_{awake} = 0,34 \times АС_{табл.} \times 2$.

50 $МАК_{awake} = 0,34 \times 1,6 \times 2$. При дозуванні севофлурану орієнтувалися на показники моніторингу біспектрального індексу (BIS) підтримуючи їх у межах 40-50 %.

Перед початком оперативного втручання в/в хворому ввели субнаркоотичну дозу кетаміну (0,5 мг/кг) та лідокаїн 1 мг/кг болюсно, з одночасним налагодженням безперервної внутрішньовенної інфузії останнього у дозі 1,5-2 мг/кг/год. Внутрішньовенну інфузію лідокаїну продовжували по ходу всієї операції до надходження пацієнта в палату інтенсивної терапії. Доза кетаміну на весь час анестезіологічного забезпечення склала - 45 мг, тобто та 0,2 мг/кг/год. Доза лідокаїну на весь час анестезіологічного забезпечення склала - 400 мг, тобто 1,45 мг/кг/год.

Також, було налагоджено безперервну внутрішньовенну інфузію дексметомідину гідрохлориду зі швидкістю інфузії 0,2-1,4 мкг/кг/год. безперервної внутрішньовенної інфузії протягом всього часу анестезіологічного забезпечення.

5 Підтримання аналгезії під час оперативного втручання проводилося введенням фентанілу. Доза фентанілу, яка була використана на весь час анестезіологічного забезпечення склала 0,9 мкг/кг/год.

Штучна вентиляція легень проводилась повітряно - кисневою сумішшю ($FiO_2=50\%$) у режимі нормовентиляції (потік 2 л/хв.), під контролем газового складу крові.

10 Штучний кровообіг проводився в умовах помірної гіпотермії (центральна температура дорівнювала $+32\text{ }^\circ\text{C}$). Продуктивність апарата штучного кровообігу в період перфузії становила 2,5 л/хв./ m^2 .

Під час індукції в анестезію, відмічалось зниження частота серцевих скорочень (ЧСС) до 58,11 \pm 7,29 уд. за хв. (на 19,8 \pm 1,4 % щодо вихідних значень) ($p=0,01272$). На етапі інтубації трахеї відзначалось збільшення ЧСС щодо попередніх значень на 25,8 \pm 2,6 % ($p=0,01136$).

15 Динаміка показників артеріального тиску на етапі індукції, демонструвала тенденцію до зниження. Так, показники середнього артеріального тиску у порівнянні з вихідними даними зменшувалися на 35,1 \pm 3,2 % ($p=0,00104$).

20 На етапі підтримування анестезії до хірургічного розрізу, після в/в введення субнаркоотичних доз кетаміну і вищевказаних доз лідокаїну, ЧСС реєструвався у межах 65,5 \pm 6,21 уд. за хв., що було менше попередніх значень на 16,4 \pm 2,3 %. При цьому показники середнього артеріального тиску (АТср.) були меншими, щодо відповідних значень, зареєстрованих на попередньому етапі, на 10,1 \pm 1,7 %. Показники індексу периферійної перфузії (ІПП) становили 1,95 \pm 0,131 ОД, що перевищувало попередні значення на 43,6 \pm 2,5 % ($p=0,000121$), що свідчило про подальше зниження рівня загальнопериферичного судинного опору.

25 При цьому показники BIS знаходилися в межах 43,6 \pm 4,2 ОД. На ЕКГ ми не спостерігали проявів додаткових ішемічних змін, щодо вихідної картини.

Під час хірургічного доступу, стернотомії та підтримування анестезії до штучного кровообігу, динаміка досліджуваних показників (ЧСС, АТ, ІПП, BIS) не мала достовірних змін ($p>0,1$).

30 При цьому ми спостерігали зростання показників ІПП, які на етапі підтримування анестезії до початку штучного кровообігу, становили 2,12 \pm 0,09 ОД, що було більше відповідних значень, які ми фіксували після інтубації, на 48,11 \pm 1,4 % ($p=0,00132$).

Під час проведення штучного кровообігу і в ранньому постперфузійному періоді, показники кровообігу у хворого відповідали гемодинамічному профілю патології, що оперували.

35 Позитивний вербальний контакт був зафіксований через 19 хв. після закінчення анестезії та припинення інгаляції севофлурану.

Пацієнт був екстубований через 2 години після закінчення операції. Біохімічні показники газів крові були задовільними, був відсутній метаболічний або дихальний ацидоз, достовірних змін в аналізах газового складу крові не спостерігалось.

40 Пацієнт не повідомляв про інтраопераційні події і не пред'являв скарг на будь-які побічні ефекти, які могли бути пов'язані з використанням лідокаїну (аритмія, металевий присмак, шум у вухах і зорові порушення).

45 Рівень кортизолу в ранньому п/о періоді складав 479,3 нмоль/л, що не перевищувало показників норми (до 700 нмоль/л) і свідчило про відсутність стресової активації функції кори надниркових залоз на хірургічне втручання на тлі анестезіологічного забезпечення, що проводилося.

Середні показники інтраопераційного рівня лактату так само не виходили за межі референтних значень і становили 1,61 ммоль/л, що свідчило про нормальний рівень тканинної перфузії і тканинного газообміну.

50 Застосування способу, що заявляється дозволяє забезпечити адекватне знеболення та ефективно проводити анестезіологічне забезпечення, а разом з тим, зменшити кількість післяопераційних ускладнень, прискорити реабілітацію пацієнтів та скоротити термін їх знаходження у лікарні.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

55 Спосіб анестезіологічного забезпечення при кардіохірургічних операціях у пацієнтів похилого віку, який включає виконання аналгетичного, гіпнотичного та седативного впливу із застосуванням лідокаїну, кетаміну, севофлурану та фентанілу, індукцію в наркоз, потенціювання аналгезії та виведення із наркозу, який **відрізняється** тим, що перед початком
60 оперативного втручання внутрішньовенно вводять кетамін 0,5 мг/кг та лідокаїн 1 мг/кг болюсно,

з одночасним виконанням безперервної внутрішньовенної інфузії лідокаїну у дозі 1,5-2 мг/кг/год., при цьому внутрішньовенну інфузію лідокаїну продовжують по ходу всієї операції до надходження пацієнта в палату інтенсивної терапії, а індукцію в наркоз проводять шляхом внутрішньовенного введення тіопенталу натрію в дозі $2,5 \pm 0,5$ мг/кг, який вводять по 50 мг з проміжком 10-15 сек., після введення тіопенталу натрію, здійснюють потенціювання аналгезії, шляхом внутрішньовенного введення фентанілу у дозі 0,7-1,6 мкг/кг, і м'язовий релаксант, потім проводять інтубацію трахеї шляхом введення трубки в трахею; підтримують анестезію шляхом інгаляції севофлурану по напівзакритому контуру; потім виконують інфузію дексмететомідину гідрохлориду зі швидкістю інфузії 0,2-1,4 мкг/кг/год. шляхом безперервної внутрішньовенної інфузії.

Комп'ютерна верстка О. Гергіль

Міністерство розвитку економіки, торгівлі та сільського господарства України,
вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601