

DOI: 10.31636/prmd.v6i2.2

Реміфентаніл: огляд його знеболювального та седативного застосування в періопераційний період

Дмитрієв Д., Назарчук О., Бабіна Ю., Дмитрієва К.

Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова

Анотація. Адекватне періопераційне знеболювання є невід'ємною частиною ведення анестезії. Опіоїдні анальгетики посідають одне з ключових місць у купіруванні гострого та хронічного болю у світі. Враховуючи велику кількість побічних дій та розвиток гіпералгезії/ толерантності до опіоїдних анальгетиків, нині розробляється багато методик безопіоїдної або малоопіоїдної анестезії. У статті наводяться сучасні дані клінічної ефективності реміфентанілу — похідного препарату від фентанілу, який є селективним агоністом μ -опіоїдних рецепторів ультракороткої дії при використанні у періопераційний період для лікування гострого та хронічного болю. Наводяться порівняння терапевтичної активності та фізико-хімічних властивостей, фармакокінетичних і фармакодинамічних особливостей реміфентанілу з іншими опіоїдами (фентанілом, суфентанілом, алфентанілом). Його унікальні властивості (наприклад, незалежний від функції органів метаболізм, відсутність накопичення, швидкий початок дії та короткочасна дія) відрізняють його від інших опіоїдних агентів. Реміфентаніл є принаймні таким само ефективним, як і опіоїди порівняння, такі як фентаніл, суфентаніл, щодо полегшення болю та седації у пацієнтів в періопераційний період. Крім того, він забезпечує швидку та передбачувану екстубацію, а також асоціюється з меншою тривалістю ШВЛ і скороченням тривалості госпіталізації, ніж препарати порівняння в деяких дослідженнях. Крім того, реміфентаніл загалом добре переноситься як дорослими, так і в дитячому віці. Таким чином, реміфентаніл є бажаним доповненням до наявних на даний момент фармакологічних засобів, які використовуються для лікування болю у пацієнтів в періопераційний період.

Ключові слова. Опіоїдні анальгетики, реміфентаніл, загальна анестезія

Вступ

Періопераційне введення опіоїдів протягом тривалого часу було одним із трьох основних компонентів “збалансованої анестезії” [1], впровадження якого на практиці спрямоване на вирішення подвійних

цілей: періопераційного полегшення болю та превентивної аналгезії. У 2020 році Міжнародною асоціацією з вивчення болю (International Association for the Study of Pain — IASP) вперше з 1979 року було

оновлене загальне визначення болю та його розуміння. Отже, згідно з IASP, біль — неприємне сенсорне й емоційне переживання, пов'язане або таке, що здається пов'язаним з дійсним або потенційним пошкодженням тканин [2]. На даний час мультимодальні підходи до анестезії стають все більш популярними, проте опіоїди залишаються найпоширенішими допоміжними засобами, які використовуються під час хірургічних процедур для індукції та підтримки анестезії. Було продемонстровано, що мультимодальний підхід зменшує частоту і тяжкість побічних ефектів, які зазвичай супроводжують вживання опіоїдів [1, 3].

Внутрішньовенні опіоїди найчастіше використовуються для забезпечення знеболення та додаткової седатії під час процедур, що вимагають загальної анестезії або контрольованої анестезії. Загальне використання опіоїдів було схвалено Управлінням з продовольства та медикаментів США (FDA), зокрема для анестезії на кожному етапі операції, включаючи використання під час індукції анестезії, підтримки анестезії, а також для зменшення негайного післяопераційного болю та зменшення збудження; ці засоби є найширше використовуваними для контролю післяопераційного гострого болю. Довгостроковий післяопераційний контроль болю за допомогою опіоїдів також схвалений FDA [5]. Оскільки популярність регіонарних блоків зростає, важливо зазначити, що опіоїдні анестетики також отримали схвалення для додаткового знеболення у техніках регіонарної анестезії [4, 8]. Дослідження використання опіоїдів у комбінації з місцевими анестетиками, що використовуються під час спінальних блоkad, показали їх ефективність у покращенні контролю післяопераційного болю та зменшення потреби і використання додаткової інтраопераційної аналгезії [3].

Незважаючи на те, що опіоїди є найбільш ефективними антиноцицептивними препаратами, вони мають небажані побічні ефекти, такі як депресія дихання, слабкість м'язів глотки, післяопераційна нудота і блювання, затримка сечі, запор, свербіж, толерантність та гіпералгезія, які можуть прогресувати до хронічного больового синдрому [5, 6]. Крім того, у пацієнтів, які отримують опіоїди як частину загальної анестезії та потребують подальшого післяопераційного знеболення, виявляється підвищений ризик опіоїдної залежності [7]. Опіоїдна епідемія призвела до відмови від вживан-

ня опіоїдів так часто, як це було раніше; постійне вживання опіоїдів після операції є складовою опіоїдної епідемії, що викликає серйозне занепокоєння у клініцистів після операції по всьому світі [4, 5]. Протоколи та методики, що сприяють безопіоїдним або опіоїдно-зберігаючим методам періопераційного лікування болю, призвели до скорочення введення опіоїдів в операційній.

Проте, згідно з науковими дослідженнями, повна відмова від опіоїдних анестетиків при періопераційному лікуванні болю може бути пов'язана з негативними наслідками для пацієнтів. Неконтрольований біль може перешкоджати післяопераційному відновленню, збільшуючи смертність, тривалість перебування та ризик хронічного болю, що, у свою чергу, збільшує ймовірність хронічного вживання опіоїдів [9–11]. Тому наразі розробка опіоїдних анальгетиків для використання під час загальної або регіональної анестезії зосереджена на препаратах з підвищеною ефективністю, зниженими серцево-судинними побічними ефектами та фармакологічним профілем, який дозволяє легко титрувати фармакологічний ефект [12].

У цьому відношенні відомі опіоїдні агенти, які включають фентаніл, суфентаніл і алфентаніл, не тільки не мають принаймні однієї з цих особливо бажаних властивостей, але й мають потенційно кумулятивний ефект. Повторне або безперервне дозування призводить до кумуляції препарату, причому зниження концентрації препарату продовжує тривалість анестезії з можливістю затримки відновлення через пригнічення дихання. З огляду на це, дані препарати не завжди використовують у достатніх оптимальних анальгетичних дозах протягом всього лікування, що в подальшому може призводити до хронізації післяопераційного болю [13].

У даному огляді було розглянуто інтраопераційну та післяопераційну ефективність і безпеку реміфентанілу як анальгетика під час загальної анестезії, порівняно з іншими опіоїдами, які зараз використовуються як препарати для мультимодальної збалансованої анестезії.

Реміфентаніл є чистим агоністом μ -опіоїдних рецепторів. Введений на початку 1990-х років; його швидкий початок та елімінація в поєднанні з його синергічним ефектом з іншими загальними анестетиками роблять його ідеальним варіантом для анестезії та седатії [14].

Реміфентаніл

Фізико-хімічні властивості

Структура реміфентанілу, як і алфентанілу та суфентанілу, базується на вихідному препараті фентанілі (рис. 1). Вирішальною відмінністю є додавання складноєфірної групи, що дозволяє їм швидко метаболізуватися неспецифічними естеразами плазми крові та тканин. Це призводить до його характерної надшвидкої елімінації та дозволяє швидко титрувати препарат.

Незважаючи на те, що реміфентаніл розщеплюється естеразами, його можна безпечно застосовувати пацієнтам із дефіцитом псевдохолінестерази [15]. Його основний метаболіт, реміфентанілова кислота, виводиться нирками та накопичується у пацієнтів зі зниженою функцією нирок [15, 16]. Незважаючи на це, дозу реміфентанілу не потрібно коригувати при порушенні функції нирок, оскільки реміфентанілова кислота майже повністю неактивна [15, 16].

Однією з найбільш відмітних особливостей реміфентанілу є його швидкий період напіввиведення, або час, необхідний для зниження концентрації препарату в плазмі крові на 50 % після припинення інфузії. Період напіввиведення для реміфентанілу становить 3,2 хвилини і не залежить від тривалості інфузії, що відрізняє його від усіх інших μ -агоністів [17]. Для порівняння, після 3-годинної інфузії альфентанілу період напіввиведення становив 47,3 хвилини. 50 % відновлення ефекту препарату також порівнювали для реміфентанілу та альфентанілу після 3-годинної інфузії. Дія препарату, виміряна віднов-

ленням після пригнічення дихання, становила 5,4 хв для реміфентанілу та 54,0 хв для альфентанілу [18].

Реміфентаніл є слабкою основою з рН 7,07. Ця хімічна властивість робить його препаратом, який сильно зв'язується з білками — приблизно на 70 %, дві третини яких зв'язуються з альфа-1-кислим глікопротеїном.

Фармакодинаміка

Фармакодинамічно реміфентаніл подібний до інших похідних фентанілу. Препарат викликає анальгезію та має седативний ефект, що відповідає потужній агоністичній активності μ -рецепторів. Дослідження з використанням зниження мінімальної альвеолярної концентрації продемонструвало подібну дію реміфентанілу та фентанілу [19]. В іншому дослідженні ефективність реміфентанілу та альфентанілу порівнювали з використанням вентиляційної відповіді на повторне вдихання вуглекислого газу; було встановлено, що реміфентаніл у 40–70 разів ефективніший та стійкіший [20]. У 2008 році *Maurtua et al.* у проспективному рандомізованому клінічному дослідженні визначали ступінь ефективності різних швидкостей інфузії реміфентанілу в комбінації з ізофлураном (інгаляційним анестетиком-ІА). Вони продемонстрували, що реміфентаніл зі швидкістю 0,13 мкг/кг/хв має ефективність, еквівалентну половині МАС (одна мінімальна альвеолярна концентрація або одна МАС — це концентрація ІА в легенях, необхідна для запобігання рухам у 50 % пацієнтів у відповідь на хірургічний розріз). Ця інформація є важливою для клініциста не тільки тому, що вона дозволяє краще зрозуміти дозування та ефектив-

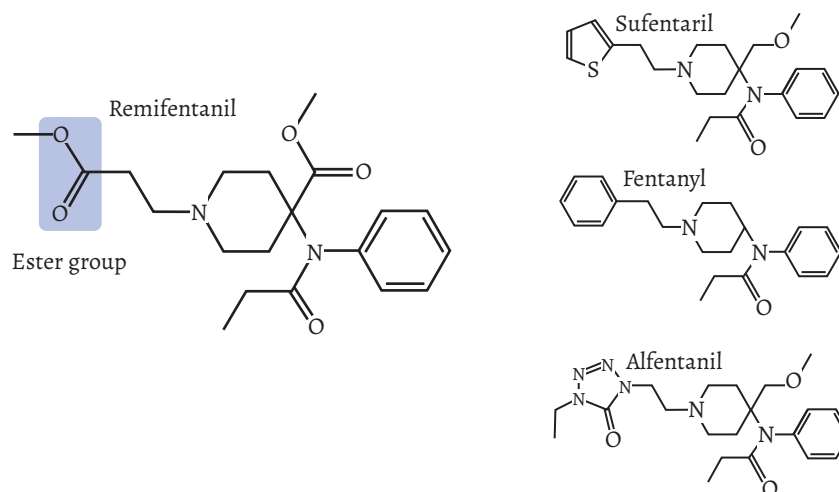


Рис. 1. Структура реміфентанілу порівняно з іншими опіоїдами

ність, але й тому, що вона дозволяє визначити ступінь нерухомості пацієнта, який очікується при певній дозі реміфентанілу в поєднанні з ІА без використання міорелаксантів [21].

Іншою важливою фармакодинамічною характеристикою реміфентанілу є його вплив на пацієнтів літнього віку. Було досліджено вплив змін електроенцефалограми (ЕЕГ), викликаних опіоїдами, на основі спектрального краю як міри ефекту. За результатами ЕЕГ у людей похилого віку EC_{50} знизився на 50% порівняно з молодшими. Виходячи з результатів, ми можемо очікувати, що людям похилого віку знадобиться зниження швидкості інфузії на 50% до того, що буде клінічно показано у молодих дорослих [22].

Побічні ефекти

Профіль побічних ефектів реміфентанілу включає пригнічення дихання, брадикардію, артеріальну гіпотензію, ригідність м'язів, свербіж та гіпералгезію/толерантність до опіоїдів.

Пригнічення дихання, викликане реміфентанілом, є оборотним за допомогою налоксону. Можна очікувати швидкого спонтанного відновлення пригнічених гіпоксичних реакцій незабаром після припинення інфузії [21].

Ригідність м'язів є побічним ефектом, який зазвичай спостерігається після прийому багатьох опіатних препаратів. Реміфентаніл не є винятком. Однак його виникнення можна зменшити, вводячи реміфентаніл у вигляді безперервної внутрішньовенної інфузії або протягом 30–90 секунд [19–21]. Альтернативним лікуванням є зменшення швидкості інфузії реміфентанілу або припинення інфузії.

Гіпералгезія як побічний ефект прийому опіоїдів була предметом дискусій. У 2009 році *Fishbain DA et al.* у своєму науково обґрунтованому структурованому огляді заявили про відсутність достатніх доказів на підтримку або спростування гіпералгезії, викликаної опіоїдами, за винятком нормальних добровольців, які отримували інфузії опіоїдів [21]. Проте введення високих доз реміфентанілу, як і інших опіатів, може спричинити толерантність. Тому, згідно з даними літератури, для зменшення побічних ефектів реміфентанілу та враховуючи його швидкий метаболізм, одним з варіантів є поєднання з опіатом тривалої дії (постійною інфузією фентанілу, суфентанілу або морфіну в періодичних болюсах). Також дозволено поєднання реміфентанілу з ацетамінофеном, як одним з компонентів мультимодаль-

ної аналгезії [19–22]. Крім того, у звітах про випадки описано, що, коли реміфентаніл застосовувався у відділенні інтенсивної терапії як седативний засіб, його раптове припинення викликало гострий синдром відміни [23, 24].

Сучасне застосування реміфентанілу

Сучасне використання реміфентанілу широко розповсюджене в анестезіології. Серед добре вивчених напрямків — підтримка анестезії в нейрохірургії, офтальмології, отоларингології та акушерстві. Однією з найважливіших причин використання опіатів у поєднанні з інгаляційними анестетиками (ІА) під час нейрохірургії є їх потенціювання на ІА, що дозволяє зменшити кількість введеного ІА. Таке зниження дозування ІА має кілька переваг у лікуванні нейрохірургічних пацієнтів. По-перше, відбувається менша церебральна вазодилатація, спричинена ІА, що призводить до протинабрякової дії на мозок, таким чином оптимізуючи умови хірургічного втручання; по-друге, ауторегуляція церебральної перфузії менше впливає на нижчі дози ІА, та після виконання нейрохірургічної процедури пробудження пацієнта і неврологічне обстеження в ідеалі повинні проводитися під меншим впливом залишкової дії анестетиків. Саме тут реміфентаніл переважає порівняно з іншими опіатами завдяки своєму короткому періоду напіввиведення. Гемодинамічну стабільність досліджували у пацієнтів, яким проводили біопсію головного мозку, які отримували реміфентаніл або альфентаніл, і було показано, що обидва виявляють кращу гемодинамічну стабільність порівняно з фентанілом [25, 26].

У педіатричній практиці реміфентаніл також широко використовується. У серії випадків, повідомлених *Soontrakom T, et al.*, зосереджуючись на новонароджених, яким проводять несерцеві хірургічні процедури, він повідомив про переваги фармакокінетичних і фармакодинамічних властивостей реміфентанілу в цій популяції, особливо про швидке пробудження та покращену дихальну функцію порівняно з фентанілом [27].

В оториноларингології порівняння реміфентанілу з пропофолом проти анестетика пропофолу та фентанілу для отологічної мікрохірургії продемонструвало покращену гемодинамічну стабільність, менше рухів та швидший вихід з наркозу у групі реміфентанілу [28].

В акушерській анестезії реміфентанілом контролювана пацієнтом аналгезія є альтернативою у жінок з протипоказаннями до епідуральної аналгезії або у пацієнтів, які хочуть уникнути нейроаксіальної аналгезії [29]. Було проведено кілька досліджень, у яких порівнювали ступінь знеболення, побічні ефекти та неонатальні наслідки після внутрішньовенного введення реміфентанілу та епідуральної аналгезії.

Реміфентаніл оцінювали порівняно з різними місцевими анестетиками для епідуральної аналгезії, включаючи бупівакаїн, ропівакаїн і левобупівакаїн у комбінації з фентанілом. Три дослідження, що оцінювали ці дві методики знеболення, повідомили про вищі показники болю в групі реміфентанілу, тоді як два інших дослідження не виявили різниці в показниках болю між пацієнтами, які отримували інфузії реміфентанілу та епідуральну аналгезію [30–31]. Цікаво зазначити, що, незважаючи на очевидну недостатню аналгезію реміфентанілу, задоволеність матері була еквівалентною в обох тестованих групах.

Таким чином, висновки цих результатів показали, що, незважаючи на перевагу епідуральної аналгезії, внутрішньовенне введення реміфентанілу все ще є ефективним варіантом, однак ці пацієнти повинні перебувати під постійним і ретельним спостереженням, щоб запобігти десатурації кисню та надмірній седатії [30–31].

Кан та ін. досліджували переміщення реміфентанілу крізь плацентарний бар'єр, а також його вплив на організм матері та новонародженого при внутрішньовенній інфузії реміфентанілу на додаток до епідуральної анестезії у пацієнтів, яким проводили кесарів розтин. Вони співвіднесли оцінку за шкалою Апгар, неврологічну оцінку та оцінку концентрації реміфентанілу в пупковій вені й артерії та концентрацією реміфентанілу в артеріях матері. Було виявлено, що реміфентаніл швидко проникає крізь плацентарний бар'єр, але швидко метаболізується та перерозподіляється до ступеня, який не впливає негативно на шкалу Апгар, неврологічну та адаптаційну шкалу. Седатія матері та респіраторні зміни мали місце [32].

У ретробульбарних блоках для офтальмологічних операцій введення реміфентанілу протягом 30–90 секунд перед блоком може запобігти болю під час блоку [33]. Було показано, що реміфентаніл забезпечує полегшення болю, яке перевершує пропофол [34]. У цьому дослідженні недоліком цієї техніки реміфентанілу, згаданого як єдиного агента для цих

блоків, є те, що він не викликає післянаркозної амнезії [33–34]. Тим не менш, реміфентаніл є опіатом, а не снодійним засобом, і тому очікувати відсутності пригадування від використання одного реміфентанілу є необґрунтованим.

Важливо відзначити, що при порівнянні інфузій реміфентанілу в поєднанні з пропофолом проти розчинів реміфентанілу в поєднанні з десфлураном ІА, остання комбінація, як правило, забезпечує швидшу екстубацію, коли глибина анестезії визначається моніторингом BIS [34].

Міжнародні рекомендації щодо дозування реміфентанілу [35–36]

Для загальної анестезії у дорослих індукцію реміфентанілом рекомендують розпочинати з інфузії 0,5–1 мкг/кг/хв внутрішньовенно. Для термінової інтубації рекомендована доза 1 мкг/кг внутрішньовенно протягом 30–60 секунд.

Підтримуюча доза реміфентанілу буде залежати від анестетика, який використовується. Із закисом азоту — рекомендують розпочати інфузію з 0,4 мкг/кг/хв внутрішньовенно. Інфузія може коливатися від 0,1 до 2 мкг/кг/хв реміфентанілу внутрішньовенно. З ізофлураном — інфузію розпочинають з 0,25 мкг/кг/хв внутрішньовенно. Інфузія може коливатися від 0,05 до 2 мкг/кг/хв внутрішньовенно. Болюс — 1 мкг/кг в/в при потребі. З інфузією пропофолу (100–200 мкг/кг/хв) розпочинають інфузію реміфентанілу з 0,25 мкг/кг/хв внутрішньовенно. Дозування для інфузії може коливатися від 0,05 до 2 мкг/кг/хв внутрішньовенно. Болюс 1 мкг/кг в/в [35].

Додаткові рекомендації при використанні реміфентанілу при аортокоронарному шунтуванні. Індукція — рекомендовано розпочати інфузію з 1 мкг/кг/хв внутрішньовенно. Під час підтримки анестезії — розпочати інфузію з 1 мкг/кг/хв внутрішньовенно. Швидкість інфузії може коливатися від 0,125 до 4 мкг/кг/хв внутрішньовенно. Можна вводити додаткові болюси від 0,5 до 1 мкг/кг внутрішньовенно. Післяопераційне лікування болю рекомендується у відділенні інтенсивної терапії [36].

При введенні реміфентанілу як додаткового анальгетика при регіональній анестезії рекомендована одноразова в/в доза. Якщо використовується тільки реміфентаніл — дозування 1 мкг/кг внутрішньовенно протягом 30–60 секунд. Якщо використовується реміфентаніл і мідазолам — вводити 0,5 мкг/кг внутрішньовенно протягом 30–60 секунд.

Безперервна інфузія за 5 хвилин до блокади нерва. Якщо використовується лише реміфентаніл, рекомендовано вводити 0,1 мкг/кг/хв внутрішньовенно. При застосуванні реміфентанілу та мідазоламу вводити 0,05 мкг/кг/хв внутрішньовенно.

Безперервна інфузійна доза після блокади нерва. Якщо використовується лише реміфентаніл, вводити 0,05 мкг/кг/хв в/в (інфузія може коливатися від 0,025 до 0,2 мкг/кг/хв в/в). Якщо використовується реміфентаніл і мідазолам, введіть 0,025 мкг/кг/хв в/в (інфузія може коливатися від 0,025 до 0,2 мкг/кг/хв в/в) [35].

Контроль післяопераційного болю. Рекомендовано розпочати інфузію з 0,1 мкг/кг/хв внутрішньовенно. Інфузія може коливатися від 0,025 до 0,2 мкг/кг/хв внутрішньовенно. Додаткові болюсні дози не рекомендуються [35].

Використання реміфентанілу в педіатричній практиці. При використанні для анестезії початкова болюсна доза реміфентанілу 1 мкг/кг зазвичай вводиться протягом 30–60 секунд з наступною інфузією 0,25 мкг/кг/хв. Інфузію можна титрувати в діапазоні від 0,05 до 1,3 мкг/кг/хв і за потреби доповнювати болюсними дозами 1 мкг/кг. Реміфентаніл зазвичай використовується у поєднанні з закисом азоту, галотаном, севофлураном або ізофлураном. Через швидкий кліренс, який спостерігається у новонароджених, для підтримуючої анестезії може знадобитися вища швидкість інфузії реміфентанілу 0,4 мкг/кг/хв. Подібні швидкості інфузії (0,05–1 мкг/кг/хв) використовували для процедурної седатії або під час ШВЛ. Для немовлят і дітей, яким проводять ендотрахеальну інтубацію, доза 2–3 мкг/кг протягом 60 секунд забезпечує оптимальні умови інтубації у більшості пацієнтів [37].

Висновки

1. Реміфентаніл має унікальні фармакологічні властивості порівняно з іншими опіоїдами, пропонуючи кілька клінічних переваг — швидкий початок дії, короткий період напіввиведення, найкращий профіль для безперервної інфузії, що дозволяє швидко регулювати глибину анестезії/аналгезії відповідно до хірургічної стимуляції та зменшувати гемодинамічні коливання внаслідок болюсів опіоїдів.
2. Реміфентаніл є ефективним препаратом у поєднанні з внутрішньовенними та інгаляційними анестетиками, причому ці схеми є такими ж ефективними, як і схеми, що містять фентаніл

або альфентаніл, щодо зменшення гемодинамічних, вегетативних та соматичних інтраопераційних реакцій та покращення параметрів післяопераційного відновлення. Швидке припинення дії реміфентанілу забезпечує швидший вихід із анестезії з швидким відновленням свідомості та коротшим часом до екстубації, що приводить до ефективнішого використання операційної та скорочення тривалості перебування в реанімаційній палаті. Таким чином, реміфентаніл видається ідеальним препаратом для нетривалих хірургічних втручань та широко використовується для амбулаторної хірургії.

3. Реміфентаніл, як і всі опіоїди, володіє опіоїдзалежною гіпералгезією, що може сповільнювати час відновлення після хірургічного втручання, тому в літературі описується кілька методик для зменшення гіпералгезії, в тому числі комбінації з неопіоїдними анальгетиками та регіональною анестезією.
4. Враховуючи як позитивні ефекти, так і ймовірні побічні дії реміфентанілу, потрібні додаткові дослідження зі стандартизованим клінічним підходом для діагностики й вимірювання ефективності та гіпералгезії препарату.

Список літератури

1. Frauenknecht J, Kirkham KR, Jacot-Guillarmod A, Albrecht E. Analgesic impact of intra-operative opioids vs. opioid-free anaesthesia: a systematic review and meta-analysis. *Anaesthesia* [Internet]. 2019 Feb 25;74(5):651–62. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/anae.14582>
2. Raja SN, Carr DB, Cohen M, Finnerup NB, Flor H, Gibson S, et al. The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. *Pain* [Internet]. 2020 Sep;161(9):1976–82. Available from: <http://dx.doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001939>
3. Pędziwiatr M, Mavrikis J, Witowski J, Adamos A, Major P, Nowakowski M, et al. Current status of enhanced recovery after surgery (ERAS) protocol in gastrointestinal surgery. *Medical Oncology* [Internet]. 2018 May 9;35(6):95. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s12032-018-1153-0>
4. Tenkach OO, Rusyn AV, Palahonych ES, Klyap MM. The effectiveness of multimodal non-opioid strategy of anaesthetic support in the early postoperative period of patients operated due to the colorectal cancer pathology [Efektivnist' realizatsiyi mul'tymodal'noyi bezopiyidnoyi stratehiyi anesteziolohichnoho suprovodu v rann'omu pisl'yaoperatsiyonomu periodi khvorykh, prooperovanykh iz pryvodu kolorektal'noho raku]. *Scientific Bulletin of Uzhhorod University, "Medicine" series* [Internet]. 2020;62(2):29–35. Available from: <http://visnyk-med.uzhnu.edu.ua/article/view/238572> [In Ukrainian]

5. Mulier J. Opioid free general anesthesia: A paradigm shift? *Revista Espanola de Anestesiologia y Reanimacion* [Internet]. 2017;64:427–30. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.redar.2017.03.004>
6. Rivat C, Ballantyne J. The dark side of opioids in pain management: basic science explains clinical observation. *PAIN Reports* [Internet]. 2016 Aug;1(2):e570. Available from: <http://dx.doi.org/10.1097/pr9.0000000000000570>
7. Lavand'homme P, Estebe JP. Opioid-free anesthesia. *Current Opinion in Anaesthesiology* [Internet]. 2018 Oct;31(5):556–61. Available from: <http://dx.doi.org/10.1097/aco.0000000000000632>
8. Ferry N, Hancock LE, Dhanjal S. Opioid Anesthesia. [Updated 2022 Aug 10]. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532956/>
9. Egan TD. Are opioids indispensable for general anaesthesia? *British Journal of Anaesthesia* [Internet]. 2019 Jun;122(6):e127–35. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bja.2019.02.018>
10. Kharasch ED, Avram MJ, Clark JD. Rational Perioperative Opioid Management in the Era of the Opioid Crisis. *Anesthesiology* [Internet]. 2020 Apr 1;132(4):603–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1097/aln.0000000000003166>
11. Murphy GS, Szokol JW. Intraoperative Methadone in Surgical Patients. *Anesthesiology* [Internet]. 2019 Sep 1;131(3):678–92. Available from: <http://dx.doi.org/10.1097/aln.0000000000002755>
12. Pathan H, Williams J. Basic opioid pharmacology: an update. *British Journal of Pain* [Internet]. 2012 Feb;6(1):11–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1177/2049463712438493>
13. Natusch D. Equianalgesic doses of opioids – their use in clinical practice. *British Journal of Pain* [Internet]. 2012 Feb;6(1):43–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1177/2049463712437628>
14. Atterton B, Lobaz S, Konstantatos A, WFSA. Remifentanyl use in anaesthesia and critical care: tutorial 342 [Internet]. WFSA; 2016 Nov. 29. 9 p. Available from: <https://resources.wfsahq.org/atotw/remifentanyl-use-in-anaesthesia-and-critical-care/>
15. Yoo KY, Kang DH, Jeong H, Jeong CW, Choi YY, Lee J. A dose–response study of remifentanyl for attenuation of the hypertensive response to laryngoscopy and tracheal intubation in severely preeclamptic women undergoing caesarean delivery under general anaesthesia. *International Journal of Obstetric Anesthesia* [Internet]. 2013 Jan;22(1):10–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijoa.2012.09.010>
16. Girard TD, Kress JP, Fuchs BD, Thomason JW, Schweickert WD, Pun BT, et al. Efficacy and safety of a paired sedation and ventilator weaning protocol for mechanically ventilated patients in intensive care (Awakening and Breathing Controlled trial): a randomised controlled trial. *The Lancet* [Internet]. 2008 Jan;371(9607):126–34. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)60105-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60105-1)
17. Beers R, Camporesi E. Remifentanyl Update. *CNS Drugs* [Internet]. 2004;18(15):1085–104. Available from: <http://dx.doi.org/10.2165/00023210-200418150-00004>
18. Egan TD, Huizinga B, Gupta SK, Jaarsma RL, Sperry RJ, Yee JB, et al. Remifentanyl Pharmacokinetics in Obese versus Lean Patients. *Anesthesiology* [Internet]. 1998 Sep 1;89(3):562–573. Available from: <http://dx.doi.org/10.1097/00000542-199809000-00004>
19. Crawford MW, Hickey C, Zaarour C, Howard A, Naser B. Development of Acute Opioid Tolerance During Infusion of Remifentanyl for Pediatric Scoliosis Surgery. *Anesthesia & Analgesia* [Internet]. 2006 Jun;102(6):1662–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1213/01.ane.0000216036.95705.c2>
20. Joly V, Richebe P, Guignard B, Fletcher D, Maurette P, Sessler DI, et al. Remifentanyl-induced Postoperative Hyperalgesia and Its Prevention with Small-dose Ketamine. *Anesthesiology* [Internet]. 2005 Jul 1;103(1):147–55. Available from: <http://dx.doi.org/10.1097/00000542-200507000-00022>
21. Chia YY, Liu K, Wang JJ, Kuo MC, Ho ST. Intraoperative high dose fentanyl induces postoperative fentanyl tolerance. *Canadian Journal of Anesthesia/Journal canadien d'anesthésie* [Internet]. 1999 Sep;46(9):872–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/bf03012978>
22. Minto CF, Schnider TW, Egan TD, Youngs E, Lemmens HJM, Gambus PL, et al. Influence of Age and Gender on the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Remifentanyl. *Anesthesiology* [Internet]. 1997 Jan 1;86(1):10–23. Available from: <http://dx.doi.org/10.1097/00000542-199701000-00004>
23. Angst MS, Koppert W, Pahl I, Clark DJ, Schmelz M. Short-term infusion of the μ -opioid agonist remifentanyl in humans causes hyperalgesia during withdrawal. *Pain* [Internet]. 2003 Nov;106(1):49–57. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0304-3959\(03\)00276-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0304-3959(03)00276-8)
24. Delvaux B, Ryckwaert Y, Van Boven M, De Kock M, Capdevila X. Remifentanyl in the Intensive Care Unit: Tolerance and Acute Withdrawal Syndrome after Prolonged Sedation. *Anesthesiology* [Internet]. 2005 Jun 1;102(6):1281–2. Available from: <http://dx.doi.org/10.1097/00000542-200506000-00030>
25. Bilgin H, Başağan Moğol E, Bekar A, İşçimen R, Korfali G. A Comparison of Effects of Alfentanil, Fentanyl, and Remifentanyl on Hemodynamic and Respiratory Parameters During Stereotactic Brain Biopsy. *Journal of Neurosurgical Anesthesiology* [Internet]. 2006 Jul;18(3):179–84. Available from: <http://dx.doi.org/10.1097/01.ana.0000210998.10410.2e>
26. Murtua MA, Deogaonkar A, Bakri MH, Mascha E, Na J, Foss J, et al. Dosing of Remifentanyl to Prevent Movement During Craniotomy in the Absence of Neuromuscular Blockade. *Journal of Neurosurgical Anesthesiology* [Internet]. 2008 Oct;20(4):221–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1097/ana.0b013e3181806c4a>
27. Soontrakom T, Kamata M, Kuratani N. Use of remifentanyl in general anesthesia for neonatal non-cardiac surgery: a case series. *JA Clinical Reports* [Internet]. 2018 Dec;4(1). Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s40981-018-0218-6>
28. Jellish WS, Leonetti JP, Avramov A, Fluder E, Murdoch J. Remifentanyl-based anesthesia versus a propofol technique for otologic surgical procedures. *Otolaryngology–Head and Neck Surgery* [Internet]. 2000 Feb;122(2):222–7. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0194-5998\(00\)70243-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0194-5998(00)70243-9)
29. Freeman LM, Bloemenkamp KW, Franssen MT, Papatsonis DN, Hajenius PJ, Hollmann MW, et al. Patient controlled analgesia with remifentanyl versus epidural analgesia in labour: randomised multicentre equivalence trial. *BMJ* [Internet]. 2015 Feb 23;350(feb23 10):h846–h846. Available from: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.h846>

30. Volmanen P, Sarvela J, Akural EI, Raudaskoski T, Korttila K, Alahuhta S. Intravenous remifentanyl vs. epidural levobupivacaine with fentanyl for pain relief in early labour: a randomised, controlled, double-blinded study. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* [Internet]. 2007 Nov 15;52(2):249–55. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1399-6576.2007.01509.x>
31. Freeman LM, Bloemenkamp KW, Franssen MT, Papatsonis DN, Hajenius PJ, van Huizen ME, et al. Remifentanyl patient controlled analgesia versus epidural analgesia in labour. A multicentre randomized controlled trial. *BMC Pregnancy and Childbirth* [Internet]. 2012 Jul 2;12(1):63. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2393-12-63>
32. Kan RE, Hughes SC, Rosen MA, Kessin C, Preston PG, Lobo EP. Intravenous Remifentanyl. *Anesthesiology* [Internet]. 1998 Jun 1;88(6):1467–74. Available from: <http://dx.doi.org/10.1097/00000542-199806000-00008>
33. Guignard B, Bossard AE, Coste C, Sessler DI, Lebrault C, Alfonsi P, et al. Acute Opioid Tolerance: intraoperative remifentanyl increases postoperative pain and morphine requirement. *Anesthesiology* [Internet]. 2000 Aug 1;93(2):409–17. Available from: <http://dx.doi.org/10.1097/00000542-200008000-00019>
34. Holas A. Remifentanyl, propofol or both for conscious sedation during eye surgery under regional anaesthesia. *European Journal of Anaesthesiology* [Internet]. 1999 Nov;16(11):741. Available from: <http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2346.1999.00574.x>
35. Anon. Remifentanyl Hydrochloride. AHFS Clinical Drug Information. Bethesda, MD [Internet]. American Society of Health-System Pharmacists, Inc. [Accessed 29/11/2018] Available from: <https://www.ahfscdi.com>
36. Ultiva (Mylan Institutional LLC). DailyMed. Source: U.S. National Library of Medicine. [Accessed 29/11/2018] Available from: <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/>
37. Sammartino M, Garra R, Sbaraglia F, De Riso M, Contino N. Remifentanyl in children. *Pediatric Anesthesia* [Internet]. 2010 Feb 17;20(3):246–55. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1460-9592.2009.03241.x>

Remifentanyl: a review of its analgesic and sedative use in the perioperative period

Dmytriiev D., Nazarchuk O., Babina Yu., Dmytriieva K.

National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia

Abstract. Adequate perioperative pain relief is an integral part of anesthesia. Opioid analgesics occupy one of the key places in the purchase of acute and chronic pain in the world. The article presents current data on the clinical effectiveness of remifentanyl, a derivative of fentanyl, which is a selective ultra-short-acting μ -opioid receptor agonist when used in the perioperative period for the treatment of acute and chronic pain. Comparisons of the therapeutic activity and physicochemical properties, pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics of remifentanyl with other opioids (fentanyl, sufentanyl, alfentanyl) are provided. Its unique properties (eg, organ function-independent metabolism, non-accumulation, rapid onset of action, and short duration of action) distinguish it from other opioid agents. Remifentanyl is at least as effective as comparator opioids such as fentanyl, sufentanyl in relieving pain and sedating patients during the perioperative period. In addition, it provides rapid and predictable extubation and is associated with shorter duration of mechanical ventilation and shorter length of hospitalization than comparators in some studies. In addition, remifentanyl is well tolerated in both adults and children. Thus, remifentanyl is a desirable addition to currently available pharmacologic agents used to treat period pain in patients.

Keywords: opioid analgesics, remifentanyl, general anesthesia