

УДК 616.24-008.4-02:616-005.1-036.11-089.5-06

DOI 10.20538/1682-0363-2017-2-96-104

Для цитирования: Венгерович Н.Г., Юдин М.А., Никифоров А.С., Сагалов Г.С., Рузанова Э.А., Шперлинг Н.В., Венгеровский А.И., Шперлинг И.А., Макачев А.С. Влияние комбинации фентанила и дексмететомидина на функции внешнего дыхания при острой кровопотере. *Бюллетень сибирской медицины*. 2017; 16 (2): 96–104

## Влияние комбинации фентанила и дексмететомидина на функции внешнего дыхания при острой кровопотере

Венгерович Н.Г.<sup>1</sup>, Юдин М.А.<sup>1</sup>, Никифоров А.С.<sup>1</sup>, Сагалов Г.С.<sup>1</sup>, Рузанова Э.А.<sup>2</sup>, Шперлинг Н.В.<sup>1</sup>, Венгеровский А.И.<sup>3</sup>, Шперлинг И.А.<sup>1</sup>, Макачев А.С.<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины Россия, 195043, г. Санкт-Петербург, ул. Лесопарковая, 4

<sup>2</sup>Инновационная фармацевтическая компания «Сильвер Фарм» Россия, 195279, г. Санкт-Петербург, Индустриальный пр., 45/А

<sup>3</sup>Сибирский государственный медицинский университет (СибГМУ) Россия, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2

<sup>4</sup>27 Научный центр Министерства обороны Российской Федерации Россия, 105005, г. Москва, Бригадирский пер., 13

### РЕЗЮМЕ

**Введение.** Для профилактики и лечения травматического шока, сопровождающегося массивным кровотечением, применяют синтетический опиоидный анальгетик фентанил. Его побочные эффекты – ригидность дыхательных мышц и угнетение дыхательного центра – особенно выражены при многократном введении. Рационально применять фентанил в меньших дозах в комбинации с неопиоидными анальгетиками с целью уменьшения опасности респираторных нарушений.

**Цель исследования** – установить влияние комбинации опиоидного анальгетика фентанила и  $\alpha_2$ -адреномиметика дексмететомидина на функции внешнего дыхания при модели массивной острой кровопотери.

**Материал и методы.** В экспериментах на 75 белых аутбредных крысах самцах моделировали острую потерю 35–40% объема циркулирующей крови. Функции внешнего дыхания (частоту дыхания, дыхательный объем, минутный объем дыхания) оценивали у животных пяти экспериментальных групп: 1-я – крысы, оставленные без анальгетического пособия (контроль); 2–3-я – крысы, получавшие через 15 мин после острой кровопотери однократно внутримышечные инъекции фентанила ( $ED_{99}$  98,96 мкг/кг) или фентанила совместно с дексмететомидином ( $ED_{99}$  комбинации 67,94 мкг/кг); 4–5-я – крысы, получавшие те же препараты повторно через 15 мин, 30, 45 и 60 мин.

**Результаты.** Экспериментально установлено, что на фоне потери 35–40% объема циркулирующей крови у крыс через 15 мин развивалась вторичная острая дыхательная недостаточность с уменьшением частоты дыхания, дыхательного объема и минутного объема дыхания соответственно на 30%, 21 и 47% ( $p < 0,05$ ) по сравнению с показателями до кровопотери. Функции внешнего дыхания восстанавливались спустя 4 ч, преимущественно за счет роста дыхательного объема. При однократном внутримышечном введении фентанила срыв компенсации дыхательного объема наступал через 15 мин после моделирования острой кровопотери. Это вызывало кратковременное, на протяжении 90 мин, уменьшение минутного объема дыхания до 30–61% ( $p < 0,05$ ). При внутримышечных инъекциях фентанила четыре раза

✉ Венгеровский Александр Исаакович, e-mail: pharm-sibgmu@rambler.ru.

через 15 мин, 30, 45 и 60 мин после моделирования острой кровопотери функции внешнего дыхания нарушались значительно, частота дыхания уменьшалась до 45–60%, минутный объем дыхания – до 21–44% ( $p < 0,05$ ), появлялись периоды апноэ и дыхание по типу Биота. Дыхание улучшалось только через 24 ч. Добавление центрального  $\alpha_2$ -адреномиметика дексмететомидина к анальгетической терапии фентанилом сопровождалось менее выраженным угнетением дыхания с уменьшением минутного объема дыхания до 37–62% ( $p < 0,05$ ) и восстановлением через 4 ч.

**Выводы.** Многократное введение фентанила в уменьшенной дозе совместно с дексмететоминном сопровождается в условиях острой кровопотери значительным анальгетическим эффектом с менее выраженным, чем при применении одного фентанила, угнетением дыхания.

**Ключевые слова:** острая кровопотеря, функции внешнего дыхания, фентанил, дексмететомидин, комбинированное введение.

## ВВЕДЕНИЕ

Одной из наиболее частых причин шокового состояния служит гиповолемия в результате массивной потери циркулирующей крови при тяжелой травме с выраженной болевой реакцией. Острая массивная кровопотеря сопровождается компенсаторным сужением периферических сосудов, нарушением микроциркуляции с гипоперфузией тканей, тканевой гипоксией и метаболическим ацидозом [1, 2]. Анальгетическое пособие для превентивной патогенетической терапии травматического шока, сопровождающегося болевой афферентацией, предупреждает патологическую активацию ноцицептивной системы [3, 4].

В настоящее время в Российской Федерации основным средством для оказания скорой медицинской помощи при травматическом шоке является синтетический опиоидный анальгетик, производное пиперидина, агонист опиоидных  $\mu$ -рецепторов фентанил, но он вызывает ригидность дыхательных мышц и больше других средств данной фармакологической группы угнетает дыхательный центр [5]. Эти побочные эффекты особенно выражены при многократном введении фентанила пострадавшим от травматического шока и острой кровопотери, когда нарушаются функции внешнего дыхания вследствие патологической вариабельности вентиляционно-перфузионных отношений в альвеолах легких. Прогрессирующие нарушения внешнего дыхания усугубляют патологический процесс и уменьшают вероятность благоприятного исхода, что осложняет оказание дальнейшей медицинской помощи. Таким образом, остается актуальной задачей поиск фармакологических подходов при травме и массивной кровопотере для эффективной анальгезии без нарушений внешнего дыхания.

Результаты экспериментальных и клинических исследований свидетельствуют о высокой

эффективности комбинации агонистов пресинаптических  $\alpha_2$ -адренорецепторов и опиоидных анальгетиков [6]. Преимущества их совместного применения – возможность уменьшения дозы агонистов опиоидных рецепторов и повышение безопасности анальгетического пособия [7].

Цель исследования – установить влияние комбинации опиоидного анальгетика фентанила и  $\alpha_2$ -адреномиметика дексмететомидина на функции внешнего дыхания при модели массивной острой кровопотери.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Эксперименты выполнены на 75 белых нелинейных крысах самцах массой 200–240 г (питомник Рапполово, Ленинградская область). Животных содержали в стандартных условиях вивария при свободном доступе к воде и пище, температуре ( $20 \pm 2$ ) °C и влажности не более 80%. Исследование проводили в соответствии с «Руководством по проведению доклинических исследований лекарственных средств» [8].

В качестве анальгетиков использовали субстанции фентанила (Московский эндокринный завод, Россия) и дексмететомидина (Sigma, США) в дозах  $ED_{99}$ . Дозы устанавливали в тесте «Отдергивания хвоста от теплового излучения» при внутримышечном введении препаратов. Для фентанила  $ED_{99}$  составляла 98,96 мкг/кг, для дексмететомидина – 62,4 мкг/кг. В предварительных экспериментах между фентанилом и дексмететомидином выявлен потенцированный синергизм. Методами статистического анализа рассчитано оптимальное соотношение препаратов в комбинации и определена ее  $ED_{99}$  – 67,94 мкг/кг (56,23 мкг/кг фентанила и 11,71 мкг/кг дексмететомидина).

Для моделирования массивной кровопотери сердце пунктировали в 5-м межреберье по левой парастеральной линии на границе средней и нижней трети расстояния от мечевидного

отростка до ярменной вырезки рукоятки грудины. Иглу диаметром 0,3 мм вводили перпендикулярно поверхности грудины на 5 мм дорсальнее, постоянно создавали отрицательное давление в шприце до появления крови. Введение иглы в данной точке обусловлено близостью левых отделов сердца, отсутствием в этой зоне легочной ткани и костных структур [9]. Объем забранной крови составлял 2,5% массы тела крысы, что соответствовало 35–40% от объема циркулирующей крови (ОЦК).

Функции внешнего дыхания (ФВД) оценивали у животных пяти экспериментальных групп: 1-я – крысы, оставленные без анальгетического пособия (контроль); 2–3-я – крысы, получавшие через 15 мин после острой кровопотери однократно внутримышечные инъекции фентанила или фентанила в комбинации с дексмететомидином в дозах, соответствующих ED<sub>99</sub>; 4–5-я – крысы, получавшие те же препараты повторно через 15 мин, 30, 45 и 60 мин. Повторное введение анальгетиков позволило моделировать клиническую ситуацию, когда препараты вводят многократно.

ФВД регистрировали с помощью прибора ecgTUNNEL (Emka Technologies, Франция) по следующим параметрам: частоте дыхания (ЧД), дыхательному объему (ДО), минутному объему дыхания (МОД) через 15 мин, 30, 45, 60, 90, 120, 240, 360, 1440 мин после моделирования острой кровопотери. Изменения ФВД представляли в процентах к исходным значениям. Исходные значения ЧД, ДО и МОД для экспериментальных групп в абсолютных величинах соответствовали данным литературы (табл. 1) [10].

Статистический анализ выполняли с помощью пакета Statistica 12.

Т а б л и ц а 1

| Показатели функций внешнего дыхания крыс до моделирования острой кровопотери, Med [q25; q75], n = 15 |                   |                      |                   |
|--|-------------------|----------------------|-------------------|
| Показатель   | ЧД, ед. в мин     | ДО, мл               | МОД, мл/мин       |
| Контроль без введения анальгетиков   | 143<br>[133; 150] | 2,29<br>[2,23; 2,60] | 366<br>[340; 404] |
| Фентанил при однократном введении  | 143<br>[137; 148] | 2,39<br>[2,09; 2,70] | 373<br>[334; 403] |
| Фентанил + дексмететомидин при однократном введении  | 147<br>[141; 151] | 2,42<br>[2,29; 2,63] | 380<br>[369; 412] |
| Фентанил при четырехкратном введении   | 144<br>[130; 150] | 2,31<br>[2,11; 2,59] | 359<br>[317; 401] |
| Фентанил + дексмететомидин при четырехкратном введении   | 150<br>[145; 156] | 2,33<br>[2,13; 2,45] | 361<br>[326; 379] |

Критическое значение уровня статистической значимости при проверке нулевых гипотез принимали равным 0,05. При превышении достигнутого уровня значимости статистического критерия принимали нулевую гипотезу. Числовые ряды проверяли на нормальность распределения с помощью критерия Шапиро – Уилка. Центральные параметры групп сравнивали непараметрическими методами (критерии Вилкоксона и Краскела – Уоллиса). Для количественных признаков в сравниваемых группах оценивали медиану и интерквартильную широту – Med [q25; q75].

## РЕЗУЛЬТАТЫ

У животных контрольной группы, не получавших фентанил и этот анальгетик в комбинации с дексмететомидином, после острой кровопотери ЧД значительно уменьшалась уже через 15 мин, максимальное угнетение дыхания регистрировалось через 30 мин, восстановление ЧД начиналось через 2 ч (табл. 2).

Т а б л и ц а 2

| Частота дыхания у крыс с острой кровопотерей после внутримышечного введения фентанила или его комбинации с дексмететомидином (% от показателя до кровопотери), Med [q25; q75] |                          |                          |                            |                             |                            |
|---|--------------------------|--------------------------|----------------------------|-----------------------------|----------------------------|
| Период времени, мин   | Группы животных (n = 15) |                          |                            |                             |                            |
|   | Контроль                 | При однократном введении |                            | При четырехкратном введении |                            |
|   |                          | Фентанил                 | Фентанил + дексмететомидин | Фентанил                    | Фентанил + дексмететомидин |
| <i>До кровопотери</i>   |                          |                          |                            |                             |                            |
| –   | 101 [95; 106]            | 101 [98; 105]            | 101 [97; 104]              | 101 [93; 106]               | 99 [96; 103]               |
| <i>После кровопотери</i>  |                          |                          |                            |                             |                            |
| 15  | 70 [69; 73]*             | 73 [70; 78]*             | 71 [69; 73]*               | 76 [70; 79]*                | 74 [72; 81]*               |
| 30  | 62 [59; 65]*             | 58 [53; 60]*             | 61 [59; 68]*               | 64 [62; 70]*                | 67 [63; 71]*               |
| 45  | 65 [63; 68]*             | 58 [54; 60]*             | 63 [60; 70]*               | 60 [55; 64]*                | 57 [54; 62]*               |
| 60  | 68 [66; 75]*             | 71 [62; 75]*             | 72 [68; 77]*               | 60 [50; 64]*                | 46 [44; 49]###             |
| 90  | 74 [67; 84]*             | 76 [73; 79]*             | 76 [72; 80]*               | 45 [20; 70]###              | 47 [45; 48]###             |
| 120   | 84 [74; 92]              | 90 [82; 92]              | 89 [80; 97]                | 60 [50; 64]*                | 46 [44; 49]###             |

| Период времени, мин | Группы животных ( <i>n</i> = 15) |                          |                            |                             |                            |
|---------------------|----------------------------------|--------------------------|----------------------------|-----------------------------|----------------------------|
|                     | Контроль                         | При однократном введении |                            | При четырехкратном введении |                            |
|                     |                                  | Фентанил                 | Фентанил + дексмететомидин | Фентанил                    | Фентанил + дексмететомидин |
| 240                 | 99 [89; 107]                     | 94 [89; 98]              | 92 [83; 102]               | 83 [71; 92]*                | 91 [83; 100]               |
| 360                 | 94 [88; 103]                     | 108 [100; 120]           | 106 [98; 111]              | 89 [88; 108]                | 101 [99; 101]              |
| 1440                | 110 [96; 122]                    | 101 [98; 108]            | 103 [100; 106]             | 104 [99; 108]               | 97 [95; 98]                |

\* статистически значимые различия с показателем до кровопотери ( $p < 0,05$ ). \* статистически значимые различия с показателем после кровопотери (контроль) на данный срок регистрации (\*\*  $p < 0,01$ ).

При однократной внутримышечной инъекции фентанила или его комбинации с дексмететомидином в дозах ED<sub>99</sub> ЧД уменьшалась в такой же степени, как в контрольной группе. При четырехкратном введении фентанила дыхание угнеталось до критического значения через 90 мин после острой кровопотери. ЧД уменьшалась до 45%. У 12 животных возникали продолжительные периоды апноэ (интерквартильная широта составляла 20–70%). Дыхание характеризовалось чередованием ритмичных дыхательных движений

и длительных пауз продолжительностью до 30 с. ЧД восстанавливалась только спустя 6 ч. При четырехкратных инъекциях комбинации фентанила и дексмететомидина ЧД уменьшалась до 46% спустя 60 мин, угнетение дыхания продолжалось в течение 4 ч.

Дыхательный объем в течение первых 15 мин после моделирования острой кровопотери статистически значимо уменьшался до 79% от показателя до кровопотери, но уже через 30 мин он восстанавливался (табл. 3).

Т а б л и ц а 3

Дыхательный объем у крыс с острой кровопотерей после внутримышечного введения фентанила или его комбинации с дексмететомидином (% от показателя до кровопотери), *Med* [q25; q75]

| Период времени, мин      | Группы животных ( <i>n</i> = 15) |                          |                            |                             |                            |
|--------------------------|----------------------------------|--------------------------|----------------------------|-----------------------------|----------------------------|
|                          | Контроль                         | При однократном введении |                            | При четырехкратном введении |                            |
|                          |                                  | Фентанил                 | Фентанил + дексмететомидин | Фентанил                    | Фентанил + дексмететомидин |
| <i>До кровопотери</i>    |                                  |                          |                            |                             |                            |
| –                        | 90 [88; 102]                     | 97 [85; 110]             | 98 [91; 107]               | 96 [88; 108]                | 98 [94; 104]               |
| <i>После кровопотери</i> |                                  |                          |                            |                             |                            |
| 15                       | 79 [74; 85]*                     | 73 [64; 89]*             | 78 [73; 82]*               | 64 [52; 76]*^               | 64 [57; 72]*               |
| 30                       | 84 [72; 94]                      | 53 [47; 56]**            | 81 [78; 85]*               | 40 [35; 51]**#^             | 73 [70; 77]*               |
| 45                       | 95 [88; 96]                      | 58 [55; 63]**            | 82 [80; 84]*               | 42 [32; 45]**#^             | 78 [70; 81]*               |
| 60                       | 93 [84; 101]                     | 79 [69; 85]*             | 83 [77; 89]*               | 38 [33; 46]**#^             | 84 [77; 86]*Δ              |
| 90                       | 96 [88; 103]                     | 81 [67; 93]              | 87 [81; 93]                | 40 [35; 71]**#^             | 81 [76; 86]*Δ              |
| 120                      | 99 [92; 107]                     | 95 [77; 102]             | 81 [76; 92]                | 37 [32; 68]**#^             | 83 [78; 86]*Δ              |
| 240                      | 114 [107; 116]                   | 99 [97; 101]             | 96 [90; 102]               | 52 [46; 63]**#^             | 99 [96; 102]^Δ             |
| 360                      | 114 [106; 120]                   | 97 [89; 100]             | 101 [93; 109]              | 82 [76; 84]**#^             | 104 [103; 105]^Δ           |
| 1440                     | 97 [87; 105]                     | 100 [95; 104]            | 96 [94; 98]                | 93 [87; 98]                 | 102 [100; 102]             |

\* статистически значимые различия с показателем до кровопотери ( $p < 0,05$ ).

# статистически значимые различия с показателем после кровопотери (контроль) на данный срок регистрации (\*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$ ; \*\*\*  $p < 0,001$ ).

^ статистически значимые различия с показателем при однократном введении фентанила на данный срок регистрации ( $p < 0,05$ ).

Δ статистически значимые различия с показателем при четырехкратном введении фентанила на данный срок регистрации ( $p < 0,05$ ).



Фентанил и комбинация этого опиоидного анальгетика с дексмететомидином при всех режимах введения угнетали дыхание с уменьшением ДО. В экспериментах с однократным введением препаратов ДО через 15 мин снижался до 73–78% по сравнению с показателем, определенным до моделирования кровопотери. Он оставался на низком уровне в течение 60 мин. После введения фентанила максимальное уменьшение ДО до 53% регистрировалось спустя 30 мин после кровопотери. При четырехкратном введении фентанила ДО уменьшался еще значительно. Разница с ДО при однократном введении регистрировалась с 15-й мин до 6-го ч. ДО восстанавливался только через 1 сут. При четырех инъекциях комбинации фентанила и дексмететомидина ДО уменьшался в меньшей степени, до 64–83% от показателя до кровопотери, различия с ДО при инъекции одного фентанила начинались с 60-й мин и сохранялись 6 ч. ДО восстанавливался до исходного уровня через 4 ч.

У животных контрольной группы МОД уменьшался через 30 мин до 53% после моделирования острой кровопотери. При однократном внутримышечном введении фентанила МОД в данный срок снижался до 30%. Дыхание в обеих экспериментальных группах восстанавливалось через 4 ч. Комбинация фентанила и дексмететомидина, введенная один раз, уменьшала МОД до 45–60% в течение 1 ч, при этом МОД через 30 и 45 мин был выше, чем при инъекции фентанила. В эксперименте с четырехкратным введением фентанила МОД уменьшался максимально – до 21–24% на протяжении 2 ч, оставался низким до 6 ч.

Комбинация фентанила и дексмететомидина при четырех инъекциях уменьшала МОД до 37–62% – достоверно меньше по сравнению с эффектом одного фентанила при аналогичных условиях эксперимента. МОД достигал нормы спустя 4 ч (рис.).

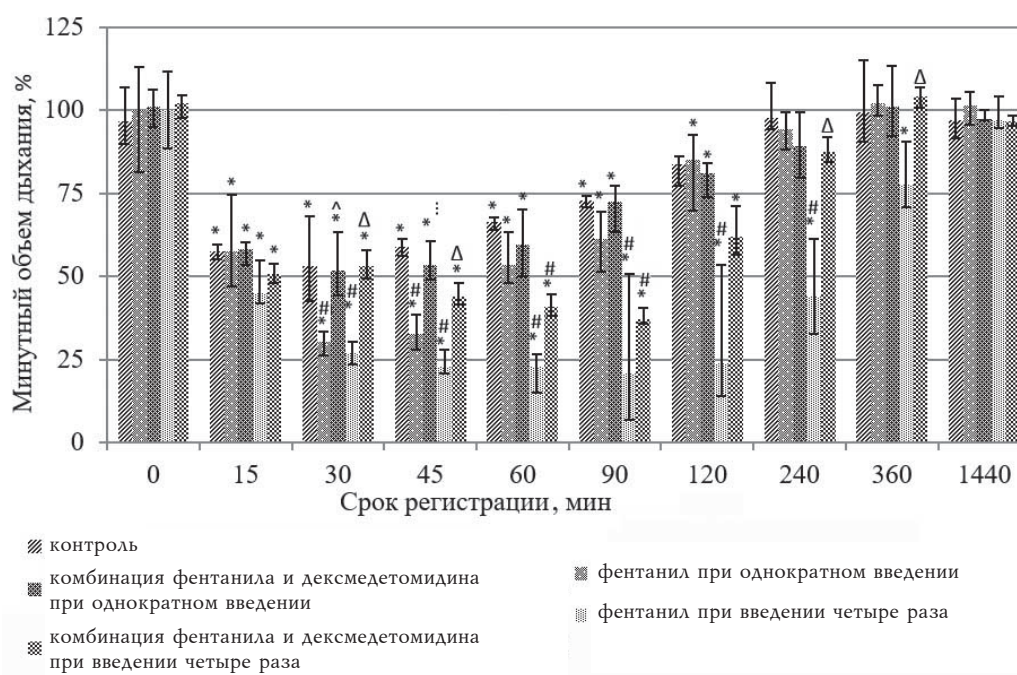


Рисунок. Минутный объем дыхания у крыс с острой кровопотерей после внутримышечного введения фентанила или его комбинации с дексмететомидином (% от показателя до кровопотери),  $Med [q25; q75]$ ,  $n = 15$ : \* статистически значимое различие с показателем до кровопотери ( $p < 0,05$ ); # статистически значимое различие с показателем после кровопотери (контроль) на данный срок регистрации ( $p < 0,05$ ); † статистически значимое различие с показателем при однократном введении фентанила на данный срок регистрации ( $p < 0,05$ ); ‡ статистически значимое различие с показателем при четырехкратном введении фентанила на данный срок наблюдения ( $p < 0,05$ ); Δ статистически значимое различие с показателем при четырехкратном введении фентанила на данный срок наблюдения ( $p < 0,05$ )

## ОБСУЖДЕНИЕ

В результате экспериментов установлено, что на фоне потери 35–40% ОЦК у крыс через 15 мин развивалась вторичная острая дыхательная недостаточность. ФВД восстанавливались

спустя 4 ч, преимущественно за счет роста ДО. После однократного внутримышечного введения фентанила в дозе  $ED_{99}$  срыв компенсации ДО наступал через 15 мин после моделирования острой кровопотери. Это вызывало кратковременное, на протяжении 1 ч, уменьшение МОД. При инъекци-

ях фентанила четыре раза через 15 мин, 30, 45 и 60 мин после моделирования острой кровопотери ФВД нарушались значительно, появлялись периоды апноэ и дыхание по типу Биота. Дыхательная недостаточность преимущественно развивалась за счет центральных механизмов нарушения дыхания. Добавление центрального  $\alpha_2$ -адреномиметика дексметомидина к анальгетической терапии фентанилом сопровождалось менее выраженным угнетением дыхания с восстановлением МОД через 4 ч. Известно, что дексметомидин потенцирует анальгетический эффект опиоидных анальгетиков, но в отличие от них, не угнетает дыхательный центр [11, 12].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Менее выраженное угнетение дыхания и его более раннее восстановление обосновывают применение комбинации фентанила с центральным  $\alpha_2$ -адреномиметиком дексметомидином с целью снижения дозы опиоидного анальгетика при оказании анальгетического пособия. Комбинацию фентанила и дексметомидина можно рассматривать как перспективную для применения в программе профилактики и лечения травматического шока, сопровождающегося острой массивной кровопотерей.

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ И ВКЛАД АВТОРОВ

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи, и сообщают о вкладе авторов. Венгерович Н.Г. – разработка дизайна исследования. Юдин М.А. – проведение экспериментов. Никифоров А.С. – проведение экспериментов. Сагалов Г.С. – проведение экспериментов. Рузанова Э.А. – интерпретация данных. Шперлинг Н.В. – проведение экспериментов. Венгеровский А.И. – интерпретация данных, написание текста статьи. Шперлинг И.А. – окончательное утверждение рукописи для публикации. Макачев А.С. – статистическая обработка результатов.

## ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

## СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Эксперименты проводили в соответствии с Международными рекомендациями по проведению медико-биологических исследований с использованием животных (1985 г.). Удостоверяем, что протокол исследования соответствовал этическим нормам и принципам биомедицинских исследований, одобрен локальным этическим комитетом ФГБУ «Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины» (протокол № 5 от 19.09.2016).

## ЛИТЕРАТУРА

1. Зыблев С.А., Дундаров З.А., Грицук А.И. Состояние антиоксидантной активности крови при геморрагическом шоке в эксперименте // *Проблемы здоровья и экологии*. 2013; 36 (2): 93–97.
2. Симоненков А.П., Федоров В.Д. О единстве тканевой гипоксии и шока // *Анестезиология и реаниматология*. 2000; № 6: 73–76.
3. Шанин В.Ю. Патопфизиология критических состояний. СПб: ЭЛБИ-СПб, 2003: 436 с.
4. Ehieli E., Yalamuri S., Brudney C.S., Pyati S. Analgesia in the surgical intensive care unit // *Postgrad. Med. J.* 2017; 93 (1095): 38–45. doi: 10.1136/postgradmedj-2016-134047.
5. Pasero C. Fentanyl for acute pain management // *J. Peri-anesth. Nurs.* 2005; 20 (4): 279–284. doi: 10.1016/j.jopan.2005.03.007
6. Feld J.M., Hoffman W.E., Paisansathan C. et al. Autonomic activity during dexmedetomidine or fentanyl infusion with desflurane anesthesia // *J. Clin. Anesth.* 2007; 19 (1): 30–36. doi: 10.1016/j.jclinane.2006.05.019.
7. Uzümcügil F., Canbay O., Celebi N et al. Comparison of dexmedetomidine-propofol vs. fentanyl-propofol for laryngeal mask insertion // *Eur. J. Anesthesiol.* 2008; 25 (6): 675–680. doi: 10.1017/S026502150800421.
8. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая. Москва, 2012: 944.
9. Зыблев С.А., Дундаров З.А., Мартымянова Л.А. Экспериментальная модель геморрагического шока // *Проблемы здоровья и экологии*. 2013; 35 (1): 109–113.
10. Hoymann H.G. Invasive and noninvasive lung function measurements in rodents // *J. Pharmacol. Toxicol. Methods.* 2007; 55 (1): 16–26. doi:10.1016/j.vascn.2006.04.006.
11. Keating G.M. Dexmedetomidine: a review of its use for sedation in the intensive care setting // *Drugs.* 2015; 75 (10): 1119–1130. doi: 10.1007/s40265-015-0419-5
12. Darnobid J.A. The pharmacology of total intravenous anesthesia // *Int. Anesthesiol. Clin.* 2015; 53 (2): 13–27. doi: 10.1097/AIA.0000000000000057.

Поступила в редакцию 13.02.2017

Утверждена к печати 10.05.2017

**Венгерович Николай Григорьевич**, канд. мед. наук, заместитель начальника отдела, Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины, г. Санкт-Петербург.

**Юдин Михаил Анатольевич**, д-р мед. наук, начальник отдела, Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины, г. Санкт-Петербург.

**Никифоров Александр Сергеевич**, д-р мед. наук, вед. науч. сотрудник, Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины, г. Санкт-Петербург.

**Сагалов Георгий Сергеевич**, мл. науч. сотрудник, Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины, г. Санкт-Петербург.

**Ружанова Элина Анатольевна**, канд. биол. наук, начальник лаборатории, ООО «ИФК «Сильвер Фарм», г. Санкт-Петербург.

**Шперлинг Наталья Владимировна**, д-р мед. наук, ст. науч. сотрудник, Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины, г. Санкт-Петербург.

**Венгеровский Александр Исаакович**, д-р мед. наук, профессор, заслуженный работник высшей школы РФ, зав. кафедрой фармакологии, СибГМУ, г. Томск.

**Шперлинг Игорь Алексеевич**, д-р мед. наук, профессор, начальник управления, Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины, г. Санкт-Петербург.

**Макачев Александр Сергеевич**, науч. сотрудник, 27 Научный центр Министерства обороны РФ, г. Санкт-Петербург.

(✉) Венгеровский Александр Исаакович, e-mail: pharm-sibgmu@rambler.ru.

УДК 616.24-008.4-02:616-005.1-036.11-089.5-06

DOI 10.20538/1682-0363-2017-2-96-104

For citation: Vengerovich N.G., Yudin M.A., Nikiforov A.S., Sagalov G.S., Ruzanova E.A., Shperling N.V., Vengerovskii A.I., Shperling I.A., Makacheev A.S. The influence of a fentanyl and dexmedetomidine combination on external respiratory functions in acute hemorrhage model. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2017; 16 (2): 96–104

## The influence of a fentanyl and dexmedetomidine combination on external respiratory functions in acute hemorrhage model

Vengerovich N.G.<sup>1</sup>, Yudin M.A.<sup>1</sup>, Nikiforov A.S.<sup>1</sup>, Sagalov G.S.<sup>1</sup>, Ruzanova E.A.<sup>2</sup>, Shperling N.V.<sup>1</sup>, Vengerovskii A.I.<sup>3</sup>, Shperling I.A.<sup>1</sup>, Makacheev A.S.<sup>4</sup>

<sup>1</sup> State Research Testing Institute of Military Medicine  
4, Lesoparkovaya Str., St.-Petersburg, 195043, Russian Federation

<sup>2</sup> Innovative Pharmaceutical Company «Silver Pharm» Ltd.  
45/A, Industrial'nyj Av/, St.-Petersburg, 195279, Russian Federation

<sup>3</sup> Siberian State Medical University  
2, Moskow Tract, Tomsk, 634050, Russian Federation

<sup>4</sup> The 27th Scientific Center  
13, Brigadirskij lane, Moscow, 105005, Russian Federation

### ABSTRACT

**Background.** The synthetic opioid analgesic fentanyl is widely used for prophylaxis and therapy of traumatic shock associated with massive bleeding. Its side effects – skeletal muscle rigidity and respiratory center depression – are especially pronounced with repeated administration. It is rational to apply fentanyl in diminished doses in combination with non-opioid analgesics in order to reduce respiratory disturbances risk.

**Aim.** The aim of the work is to justify the influence of opioid analgesic fentanyl and  $\alpha_2$ -adrenomimetic dexmedetomidine combination on external respiratory functions in acute hemorrhage model.

**Materials and methods.** Acute loss of 35–40% of circulating blood volume was modeled in experiments on 75 white mongrel male rats. The external respiratory functions (respiratory rate, respiratory volume, breath volume per minute) were estimated in animals of 5 groups: 1 – rats without analgesic help (controls); 2–3 – rats receiving a single fentanyl intramuscular injection (ED<sub>99</sub>, 98,96 mcg/kg) or fentanyl together with dexme-

detomidine (ED<sub>50</sub> of combination 67,94 mcg/kg) 15 min after acute blood loss; 4–5 – rats receiving the same drugs 15 min, 30, 45 and 60 min later.

**Results.** In experimental acute loss of 35–40% of circulating blood volume, 15 min later a secondary acute respiratory failure developed with a drop of respiratory rate, respiratory volume and volume of breath per minute by 30%, 21 and 47% ( $p < 0,05$ ). The external respiratory functions recovered after 4 h mainly due to the increase of respiratory volume. A single intramuscular injection of fentanyl caused respiratory depression 15 min after experimental blood loss which resulted in the decrease of breath volume per minute to 30–61% ( $p < 0,05$ ) for 90 min. Four intramuscular injections of fentanyl 15 min, 30, 45 and 60 min after hemorrhage caused a severe respiratory dysfunction, accompanied by apnea periods and Biot's respiration. Respiratory rate was reduced to 45–60%, breath volume per minute – to 21–44% ( $p < 0,05$ ). The respiration improved after 24 h. The addition of central  $\alpha_2$ -adrenomimetic dexmedetomidine to the analgesic therapy with fentanyl reduced respiratory depression with the decrease of breath volume to 37–62% ( $p < 0,05$ ) and an earlier, after 4 h recovery.

**Conclusion.** The repeated injections of fentanyl in diminished dose together with dexmedetomidine in experimental acute hemorrhage caused a pronounced analgesic effect with lower than in fentanyl alone respiratory depression.

**Key words:** acute hemorrhage, external respiratory function, fentanyl, dexmedetomidine, combined introduction.

#### REFERENCES

- Zyblev S.L., Dundarov Z.A., Gritsuk A.I. Sostoyaniye antioksidantnoy aktivnosti krovi pri gemorragicheskom shoke v eksperimente [The state of antioxidant blood activity in hemorrhagic shock in experiment] // *Problemy zdorov'ya i ekologii – Problems of health and ecology*. 2013; 36 (2): 93–97 (in Russian).
- Simonenkov A.P., Fedorov V.D. O edinstve tkanevoy gipoksii i shoka [About unity of hypoxia and shock] // *Anesteziologiya i reanimatologiya – Anesthesiology and Intensive Care*. 2000; 6: 73–76 (in Russian).
- Shanin V.Yu. Patofiziologiya kriticheskikh sostoyaniy [Pathophysiology of critical conditions]. St-Petersburg: ELBI-SPb. Publ., 2003: 436 (in Russian).
- Ehieli E., Yalamuri S., Brudney C.S., Pyati S. Analgesia in the surgical intensive care unit // *Postgrad. Med. J.* 2017; 93 (1095): 38–45. doi: 10.1136/postgradmedj-2016-134047.
- Pasero C. Fentanyl for acute pain management // *J. Peri-anesth. Nurs.* 2005; 20 (4): 279–284. doi: 10.1016/j.jopan. 2005.03.007
- Feld J.M., Hoffman W.E., Paisansathan C. et al. Autonomic activity during dexmedetomidine or fentanyl infusion with desflurane anesthesia // *J. Clin. Anesth.* 2007; 19 (1): 30–36. doi: 10.1016/j.jclinane.2006.05.019.
- Uzümçügil F., Canbay O., Celebi N et al. Comparison of dexmedetomidine-propofol vs. fentanyl-propofol for laryngeal mask insertion // *Eur. J. Anesthesiol.* 2008; 25 (6): 675–680. doi: 10.1017/S026502150800421.
- Rukovodstvo po provedeniyu doklinicheskikh issledovaniy lekarstvennykh sredstv [The guide for the carrying of pre-clinical studies of medicines]. Moscow, 2012: 944 (in Russian).
- Zyblev S.L., Dundarov Z.A., Martem'yanova L.A. Eksperimental'naya model' gemorragicheskogo shoka [Experimental model of hemorrhagic shock] // *Problemy zdorov'ya i ekologii – Problems of health and ecology*. 2013; 35 (1): 109–113 (in Russian).
- Hoymann H.G. Invasive and noninvasive lung function measurements in rodents // *J. Pharmacol. Toxicol. Methods*. 2007; 55 (1): 16–26. doi:10.1016/j.vascn.2006.04.006.
- Keating G.M. Dexmedetomidine: a review of its use for sedation in the intensive care setting // *Drugs*. 2015; 75 (10): 1119–1130. doi: 10.1007/s40265-015-0419-5
- Darnobid J.A. The pharmacology of total intravenous anesthesia // *Int. Anesthesiol. Clin.* 2015; 53 (2): 13–27. doi: 10.1097/AIA.0000000000000057.

Received February 13.2017

Accepted May 10.2017

Vengerovich Nikolay G., PhD, Deputy Chief of Department, State Research Testing Institute of Military Medicine, St-Petersburg, Russian Federation.

Yudin Michael A., DM, Head of Department, State Research Testing Institute of Military Medicine, St-Petersburg, Russian Federation.

Nikiforov Alexander S., DM, Leading Researcher, State Research Testing Institute of Military Medicine, St-Petersburg, Russian Federation.

Sagalov Georgiy S., Junior Researcher, State Research Testing Institute of Military Medicine, St-Petersburg, Russian Federation.



**Ruzanova Elina A.**, PhD, Chef of Laboratory, Innovative Pharmaceutical Company “Silver Pharm” Ltd., St-Petersburg, Russian Federation.

**Shperling Natalya V.**, DM, Senior Researcher, State Research Testing Institute of Military Medicine, St-Petersburg, Russian Federation.

**Vengerovskii Alexander I.**, DM, Professor, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

**Shperling Igor A.**, DM, Professor, Head of the Department, State Research Testing Institute of Military Medicine, St-Petersburg, Russian Federation.

**Makacheev Alexander S.**, Researcher, 27th Scientific Center, Moscow, Russian Federation.

(✉) **Vengerovskii Alexander I.**, e-mail: pharm-sibgmu@rambler.ru.