

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«КРАСНОЯРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ ПРОФЕССОРА В.Ф. ВОЙНО-ЯСЕНЕЦКОГО»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
Кафедра Анестезиологии и реаниматологии ИПО

Реферат на тему:

«Ингаляционные анестетики»

Выполнил:
ординатор 1 года Плотников И.Д.

Красноярск, 2019

Введение

На заре анестезиологии для индукции и поддержания общей анестезии использовались только ингаляционные анестетики — закись азота, эфир и хлороформ. Эфир и хлороформ уже давно запрещены к применению в США (в основном из-за токсичности и огнеопасности). В настоящее время в арсенале клинической анестезиологии находится семь ингаляционных анестетиков: закись азота, галотан (фторотан), метоксифлюран, энфлюран, изофлюран, севофлюран и десфлюран.

Течение общей анестезии подразделяют на три фазы: 1) индукцию; 2) поддержание; 3) пробуждение. Индукцию ингаляционными анестетиками целесообразно применять у детей, потому что они плохо переносят установку системы для внутривенных инфузий. У взрослых, наоборот, предпочтительна быстрая индукция анестезии с помощью неингаляционных анестетиков. У больных любого возраста ингаляционные анестетики широко применяют для поддержания анестезии. Пробуждение зависит главным образом от элиминации анестетика из организма.

Благодаря уникальному пути введения ингаляционные анестетики проявляют полезные фармакологические свойства, которыми неингаляционные анестетики не обладают. Например, поступление ингаляционного анестетика непосредственно в легкие (и в легочные сосуды) обеспечивает более быстрое попадание в артериальную кровь по сравнению с внутривенно введенным препаратом. *Учение о взаимоотношениях между дозой лекарственного препарата, концентрацией препарата в тканях и продолжительностью действия называется фармакокинетикой. Учение о действии препарата, включая токсические реакции, называется фармакодинамикой.*

После описания общей фармакокинетики (как организм влияет на лекарственное средство) и фармакодинамики (как лекарственное средство влияет на организм) ингаляционных анестетиков в этой главе будет охарактеризована клиническая фармакология отдельных ингаляционных анестетиков.

Фармакокинетика ингаляционных анестетиков

Механизм действия ингаляционных анестетиков остается неизвестным. Принято считать, что конечный эффект их действия зависит от достижения терапевтической концентрации в ткани головного мозга. Поступив из испарителя в дыхательный контур, анестетик преодолевает ряд промежуточных "барьеров", прежде чем достигает мозга (рис. 7-1).

Факторы, влияющие на фракционную концентрацию анестетика во вдыхаемой смеси (F_i)

Свежий газ из наркозного аппарата смешивается с газом в дыхательном контуре и только потом поступает к больному. Следовательно, концентрация анестетика во вдыхаемой смеси не всегда равна концентрации, установленной на испарителе. Реальный состав вдыхаемой смеси зависит от потока свежего газа, объема дыхательного контура и абсорбирующей способности наркозного аппарата и дыхательного контура. *Чем больше поток свежего газа, меньше объем дыхательного контура и ниже абсорбция, тем точнее концентрация анестетика во вдыхаемой смеси соответствует концентрации, установленной на испарителе]* клинически это соответствие выражается в быстрой индукции анестезии и быстром пробуждении больного после ее завершения.

Факторы, влияющие на фракционную альвеолярную концентрацию анестетика (FA)

Поступление анестетика из альвеол в кровь

Если анестетик не поступает из альвеол в кровь, то его фракционная альвеолярная концентрация (FA) быстро станет равна фракционной концентрации во вдыхаемой смеси (Fi). Так как во время индукции анестетик всегда в какой-то степени поглощается кровью легочных сосудов, то фракционная альвеолярная концентрация анестетика всегда ниже его фракционной концентрации во вдыхаемой смеси ($FA/Fi < 1,0$). Чем быстрее анестетик поглощается кровью, тем медленнее возрастает фракционная альвеолярная концентрация и ниже отношение FA/Fi. Концентрация газа прямо пропорциональна его парциальному давлению, поэтому альвеолярное парциальное давление такого анестетика тоже будет возрастать медленно. Альвеолярное парциальное давление — важный параметр, от него зависит парциальное давление анестетика в крови и, в конечном счете, в головном мозге. Парциальное давление анестетика в мозге прямо пропорционально его концентрации в ткани мозга, которая PI определяет клинический эффект.

Следовательно, чем выше скорость поступления анестетика из альвеол в кровь, тем больше разница между Fi и FA, тем медленнее индукция анестезии.

На скорость поступления анестетика из альвеол в кровь влияют три фактора: растворимость анестетика в крови, альвеолярный кровоток и разница парциальных давлений альвеолярного газа и

Низкорастворимые анестетики (закись азота) поглощаются кровью значительно медленнее, чем растворимые (галотан). Соответственно, фракционная альвеолярная концентрация галотана возрастает медленнее, а индукция анестезии занимает больше времени, чем при использовании закиси азота. Коэффициенты распределения (табл. 7-1) позволяют

охарактеризовать относительную растворимость анестетиков в воздухе, крови и тканях.

ТАБЛИЦА 7-1. Коэффициенты распределения ингаляционных анестетиков при 370С

Анестетик	Кровь/Газ	Мозг/Кровь	Мышцы/Кровь	Жир/Кровь
Закись азота	0,47	1,1	1,2	2,3
Галотан	2,4	2,9	3,5	60
Метоксифлюран	12	2,0	1,3	49
Энфлюран	1,9	1,5	1,7	36
Изофлюран	1,4	2,6	4,0	45
Десфлюран	0,42	1,3	2,0	27
Севофлюран	0,59	1,7	3,1	48

Каждый коэффициент представляет собой отношение концентраций анестетика в двух фазах в состоянии равновесия. Равновесие определяется как состояние, которое характеризуется одинаковым парциальным давлением в обеих фазах. Например, для закиси азота коэффициент распределения кровь/газ ($\lambda_{к/г}$) при 370С составляет 0,47. Это значит, что в состоянии равновесия 1 мл крови содержит 0.47 от того количества закиси азота, которое находится в 1 мл альвеолярного газа, несмотря на одинаковое парциальное давление. Другими словами, емкость крови для закиси азота составляет 47 % от емкости газа. Растворимость галотана в крови существенно выше таковой закиси азота; коэффициент распределения кровь/газ при 370С для него составляет 2,4. Таким образом, для достижения равновесия в крови должно раствориться почти в 5 раз больше галотана, чем закиси азота. *Чем больше коэффициент кровь/газ, тем выше растворимость анестетика, тем больше его поглощается кровью в легких. Вследствие высокой растворимости анестетика альвеолярное парциальное давление растет медленно и индукция занимает много времени.* Поскольку коэффициент распределения жир/кровь у всех анестетиков > 1 , то неудивительно, что растворимость анестетика в крови повышается на фоне постпрандиальной гиперлипидемии (т. е. физиологической гиперлипидемии, возникающей после приема пищи) и снижается при анемии.

Второй фактор, влияющий на скорость поступления анестетика из альвеол в кровь,— это альвеолярный кровоток, который (в отсутствие патологического легочного шунта) равен сердечному выбросу. Если

сердечный выброс падает до нуля, то анестетик перестает поступать в кровь. Если сердечный выброс увеличивается, то скорость поступления анестетика в кровь, наоборот, возрастает, темп увеличения альвеолярного парциального давления замедляется и индукция анестезии длится дольше. Для анестетиков с низкой растворимостью в крови изменения сердечного выброса играют небольшую роль, потому что их поступление не зависит от альвеолярного кровотока. *Низкий сердечный выброс увеличивает риск передозировки анестетиков с высокой растворимостью в крови, так как при этом фракционная альвеолярная концентрация возрастает значительно быстрее.* Концентрация анестетика превышает ожидаемую, что по механизму положительной обратной связи приводит к дальнейшему уменьшению сердечного выброса: многие ингаляционные анестетики (например, галотан) снижают сократительную способность миокарда.

Наконец, последний фактор, который влияет на скорость поступления анестетика из альвеол в кровь,— это разница между парциальным давлением анестетика в альвеолярном газе и парциальным давлением в венозной крови. Этот градиент зависит от поглощения анестетика различными тканями. Если анестетик абсолютно не поглощается тканями, то венозное и альвеолярное парциальное давление будут равны, так что новая порция анестетика не поступит из альвеол в кровь. Перенос анестетиков из крови к тканям зависит от трех факторов: растворимости анестетика в ткани (коэффициент распределения

кровь/ткань), тканевого кровотока и разницы между парциальным давлением в артериальной крови и таковым в ткани.

В зависимости от кровотока и растворимости анестетиков все ткани можно разделить на 4 группы (табл. 7-2). Головной мозг, сердце, печень, почки и эндокринные органы составляют группу хорошо васкуляризованных тканей, именно сюда в первую очередь и поступает значительное количество анестетика. Небольшой объем и умеренная растворимость анестетиков существенно ограничивают емкость тканей этой группы, так что в них быстро наступает состояние равновесия (артериальное и тканевое парциальное давление становятся равны). Кровоток в группе мышечных тканей (мышцы и кожа) меньше, и потребление анестетика происходит медленнее. Кроме того, объем группы мышечных тканей и, соответственно, их емкость гораздо больше, поэтому для достижения равновесия

Фармакодинамика ингаляционных анестетиков

Теории действия общих анестетиков

Общей анестезией называют измененное физиологическое состояние, характеризующееся обратимой утратой сознания, полной аналгезией, амнезией и некоторой степенью миорелаксации.

Существует большое количество веществ, способных вызвать общую анестезию: инертные газы (ксенон), простые неорганические соединения (закись азота), галоген-содержащие углеводороды (галотан), сложные органические соединения (барбитураты). Единая теория действия анестетиков должна объяснять, каким образом такие разнообразные по химической структуре соединения вызывают достаточно стереотипное состояние общей анестезии. В действительности же анестетики реализуют свое действие скорее всего посредством различных механизмов (теория специфичности действия анестетиков). Например, опиоиды взаимодействуют со стереоспецифическими рецепторами, в то время как для ингаляционных анестетиков не характерно точное соотношение между структурой и активностью (опиоидные рецепторы могут опосредовать некоторые второстепенные эффекты ингаляционных анестетиков).

На макроскопическом уровне не существует единственной области мозга, где реализуют свое действие все ингаляционные анестетики. Анестетики влияют на ретикулярную активирующую систему, кору больших полушарий головного мозга, клиновидное ядро, обонятельную кору и гиппокамп. Анестетики также подавляют передачу возбуждения в спинном мозге, особенно на уровне вставочных нейронов задних рогов, вовлеченных в рецепцию боли. Различные компоненты анестезии опосредуются влиянием анестетиков на разные уровни ЦНС. Например, утрата сознания и амнезия обусловлены действием анестетиков на кору больших полушарий, тогда как подавление целенаправленной реакции на боль — влиянием на ствол головного мозга и спинной мозг. В исследовании, проведенном на крысах, было установлено, что удаление коры головного мозга не влияет на мощность анестетика!

На микроскопическом уровне общие анестетики значительно сильнее подавляют синаптическую передачу возбуждения по сравнению с аксональным транспортом, хотя аксоны малого диаметра также подвержены их влиянию. Анестетики вызывают депрессию возбуждения как на пресинаптическом, так и на постсинаптическом уровне.

Согласно унитарной гипотезе механизм действия всех ингаляционных анестетиков на молекулярном уровне одинаков. Это положение подтверждается наблюдением, из которого следует, что мощность анестетика находится в прямой зависимости от его жирорастворимости (правило Мей-ера-Овертона). По этой гипотезе, анестезия возникает благодаря растворению молекул в специфических гидрофобных структурах. Конечно, не все жирорастворимые молекулы являются анестетиками (некоторые из таких молекул, наоборот, вызывают судороги), и корреляция между мощностью и жирорастворимостью анестетика носит только приблизительный характер (рис. 7-4).

Бимолекулярный слой фосфолипидов в клеточных мембранах нейронов имеет в своем составе множество гидрофобных структур. Связываясь с этими структурами, анестетики расширяют фосфолипидный бимолекулярный слой до критического объема, после чего функция мембраны претерпевает изменения (**гипотеза критического объема**). Несмотря на очевидную свехупрошенность, эта гипотеза объясняет интересный феномен устранения анестезии под действием повышенного давления. Когда лабораторных животных подвергали действию повышенного гидростатического давления, они приобретали резистентность к анестетикам. Возможно, повышенное давление вытесняет часть молекул с мембраны, увеличивая потребность в анестетике.

Связывание анестетика с мембраной может значительно изменить ее структуру. Две теории (**теория текучести и теория разобщения латеральной фазы**) объясняют действие анестетика влиянием на форму мембраны, одна теория — снижением проводимости. То, каким образом изменение структуры мембраны вызывает общую анестезию, можно объяснить несколькими механизмами. Например, разрушение ионных каналов приводит к нарушению проницаемости мембраны для электролитов. Могут возникать конформационные изменения гидрофобных белков мембраны. Таким образом, вне зависимости от механизма действия развивается депрессия синаптической передачи. Общие анестетики могут влиять на ионные каналы, функцию вторичных мессенджеров, рецепторы нейротрансмиттеров. Например, многие анестетики усиливают опосредованную гамма-аминомасляной кислотой депрессию ЦНС. Более того, агонисты ГАМК-рецепторов углубляют анестезию, в то время как антагонисты — устраняют многие эффекты анестетиков. *Влияние на функцию ГАМК может быть главным механизмом действия многих анестетиков.* Антагонисты N-метил-D-ас-партат-рецепторов (NMDA-рецепторов) способны потенцировать анестезию.

Минимальная альвеолярная концентрация

Минимальная альвеолярная концентрация

(МАК) — это альвеолярная концентрация ингаляционного анестетика, которая предотвращает движение 50 % больных в ответ на стандартизованный стимул (например, разрез кожи). МАК является полезным показателем, потому что отражает парциальное давление анестетика в головном мозге, позволяет сравнивать мощность различных анестетиков и представляет собой стандарт для экспериментальных исследований (табл. 7-3). Однако следует помнить, что МАК — статистически усредненная величина и ее ценность в практической анестезиологии ограничена, особенно на этапах, сопровождающихся быстрым изменением альвеолярной концентрации (например, при индукции).

Значения МАК различных анестетиков складываются. Например, смесь 0,5 МАК закиси азота (53 %) и 0,5 МАК галотана (0,37 %) вызывает депрессию ЦНС, приблизительно сопоставимую с депрессией, возникающей при действии 1 МАК энфлюрана (1,7 %). В отличие от депрессии ЦНС степени депрессии миокарда у разных анестетиков при одинаковой МАК не эквивалентны: 0,5 МАК галотана вызывает более выраженное угнетение насосной функции сердца, чем 0,5 МАК закиси азота.

Энфлюран

Физические свойства

Энфлюран — галогенированный эфир со слабым сладковатым эфирным запахом. При использовании в клинических концентрациях не воспламеняется.

Влияние на организм

А. Сердечно-сосудистая система. Энфлюран, подобно галотану, угнетает сократимость миокарда. Отрицательное инотропное действие связано с по-

вышенным давлением поступления и высвобождения кальция в саркоплазматическую сеть при деполяризации мембраны кардиомиоцита. Энфлюран снижает артериальное давление, сердечный выброс и потребление кислорода миокардом. В отличие от галотана-наон уменьшает ОПСС и увеличивает ЧСС. Энфлюран сенсibiliзирует миокард к катехоламинам, но при введении адреналина в дозах до 4,5 мкг/кг осложнения обычно не возникают.

Б. Система дыхания. Энфлюран действует во многом аналогично галотану: несмотря на увеличение частоты дыхания, снижает минутный объем дыхания; повышает P_aCO_2 в покое; угнетает реакцию вентиляции на гиперкапнию; ингибирует ги-поксический драйв; ухудшает мукоцилиарный клиренс и вызывает бронходилатацию.

Энфлюран способствует развитию выраженной депрессии дыхания — при 1 МАК P_aCO_2 в покое составляет 60 мм рт. ст. Даже вспомогательная вентиляция позволяет снизить P_aCO_2 только до 55 мм рт. ст., потому что разница между P_aCO_2 и порогом апноэ при этом не изменяется.

В. Центральная нервная система. Энфлюран повышает мозговой кровоток и внутричерепное давление. Интересно, что данный анестетик усиливает образование цереброспинальной жидкости и затрудняет ее всасывание. Во время глубокой анестезии энфлюраном на ЭЭГ наблюдается высокоамплитудная высокочастотная активность, на фоне которой могут возникнуть комплексы "спайкволна", кульминацией чего является развернутый большой эпилептический припадок. Высокая концентрация анестетика и гипервентиляция провоцируют эпилептиформную активность.

Следовательно, для устранения обусловленной энфлюраном внутричерепной гипертензии нельзя применять гипервентиляцию. В отсутствие судорожной активности препарат снижает метаболические потребности головного мозга.

Г. Нервно-мышечная проводимость. Энфлюран расслабляет скелетные мышцы.

Д. Почки. Энфлюран снижает почечный кровоток, скорость клубочковой фильтрации и диурез. Метаболиты энфлюрана нефротоксичны (см. раздел *Биотрансформация и токсичность*).

Е. Печень. Энфлюран уменьшает кровоток в печени в той же мере, что и равноэффективные дозы других жидких ингаляционных анестетиков.

Биотрансформация и токсичность

Хотя конечным продуктом метаболизма энфлюрана является фторид-ион, дефторирование происходит намного слабее, чем при использовании метоксифлюрана, и клинически значимая нефропатия не возникает. После почти 10 МАК-часов анестезии энфлюраном концентрация фторида в сыворотке крови людей, не страдающих болезнями почек, в среднем была меньше 40 мкмоль/л, что вызывало лишь незначительное снижение концентрационной способности почек. Доказательства возникновения послеоперационной дисфункции печени после анестезии энфлюраном даже при самом пристрастном отношении носят лишь косвенный характер.

Противопоказания

Энфлюран не следует применять при болезнях почек, несмотря на низкую вероятность их повреждения. При эпилепсии также рекомендуется выбрать другой ингаляционный анестетик. В отношении внутричерепной гипертензии, гемодинамической нестабильности и злокачественной гипертермии необходимо применять те же меры предосторожности, что и при использовании галотана.

Взаимодействие с лекарственными средствами

Изониазид (но не фенобарбитал, этанол или фени-тоин) индуцирует дефторирование энфлюрана. Этот эффект может быть клинически значимым у так называемых *быстрых ацетиляторов*, т. е. у лиц с наследственным (поаутосомно-доминантному типу) ускоренным ацетилированием в печени.

Энфлюран потенцирует действие недеполяризующих миорелаксантов.

Изофлюран

Физические свойства

Изофлюран представляет собой изомер энфлюрана, но значительно отличается от него по физикохимическим характеристикам (табл. 7-5). Это

парообразующий ингаляционный анестетик с резким эфирным запахом. Изофлюран не воспламеняется.

Влияние на организм

А. Сердечно-сосудистая система. *In vivo* изофлюран лишь незначительно угнетает функцию миокарда. Каротидный барорефлекс частично сохраняется, поэтому увеличение ЧСС позволяет поддерживать сердечный выброс неизменным. Умеренная β -адренергическая стимуляция увеличивает кровоток в скелетных мышцах, снижает ОПСС и артериальное давление. Быстрое повышение концентрации изофлюрана вызывает преходящее увеличение ЧСС, артериального давления и концентрации норадреналина в плазме. Изофлюран расширяет коронарные артерии, хотя и не в такой степени, как нитроглицерин или аденозин. ***Расширение интактных коронарных артерий теоретически может снизить кровоток в ишемизированных участках миокарда. Не получено достоверных доказательств того, что обусловленный изофлюраном синдром обкрадывания коронарного кровотока способен вызвать регионарную ишемию миокарда во время эпизодов тахикардии или снижения перфузионного давления.*** Несмотря на результаты нескольких крупных клинических исследований, продемонстрировавших отсутствие связи между применением изофлюрана и неблагоприятным исходом, **многие анестезиологи не используют изофлюран при ИБС.**

Б. Система дыхания. Изофлюран вызывает депрессию дыхания аналогично другим ингаляционным анестетикам, но частота дыхания при его использовании увеличивается в меньшей степени. Результат — более значительное (по сравнению с другими ингаляционными анестетиками) снижение минутной вентиляции. Даже низкие концентрации изофлюрана (0,1 МАК) угнетают компенсаторные реакции вентиляции на гипоксию и гиперкапнию. Несмотря на способность раздражать верхние дыхательные пути, изофлюран является сильным бронходилататором.

В. Центральная нервная система. В концентрации, превышающей 1 МАК, изофлюран увеличивает мозговой кровоток и внутричерепное давление. Данные эффекты менее выражены, чем при использовании галотана и энфлюрана, и устраняются помощью гипервентиляции. При анестезии энфлюраном, в отличие от анестезии галотаном, гипервентиляция эффективно предотвращает и устраняет внутричерепную гипертензию, даже если ее начинать уже на фоне ингаляции препарата. Изофлюран снижает метаболические потребности головного мозга, а в дозе 2 МАК вызывает "электрическое молчание" на ЭЭГ. Подавление биоэлектрической активности мозга обеспечивает его защиту от ишемии.

Г. Нервно-мышечная проводимость. Изофлюран расслабляет скелетную мускулатуру.

Д. Почки. Изофлюран снижает почечный кровоток, скорость клубочковой фильтрации и диурез.

Е. Печень. Изофлюран снижает общий кровоток в печени (по печеночной артерии и портальной вене). Тем не менее поступление кислорода в печень по сравнению с таковым при использовании галотана выше, потому что изофлюран поддерживает перфузию печеночной артерии. На результаты тестов функции печени изофлюран влияет незначительно.

Биотрансформация и токсичность

Метаболизм изофлюрана в 10 раз ниже метаболизма энфлюрана. Главный конечный продукт метаболизма — трифторуксусная кислота. **Хотя изофлюран может увеличивать концентрацию фторидов в сыворотке, почки повреждаются крайне редко даже после индукции ферментов.** Продолжительная седация в отделениях интенсивной терапии (0,1-0,6% изофлюрана в течение > 24 ч) вызывает увеличение концентрации фторидов в сыворотке (15-50 мкмоль/л) в отсутствие каких-либо признаков нефротоксичности. Двадцать МАК-часов анестезии изофлюраном вызывают увеличение концентрации фторидов в сыворотке свыше 50 мкмоль/л, при этом послеоперационная нефропатия также не возникает. Отсутствие гепатотоксичности объясняется незначительным метаболизмом изофлюрана.

Противопоказания

Противопоказания к применению изофлюрана отсутствуют, за исключением противоречивого вопроса о синдроме обкрадывания коронарного кровотока при ИБС. При тяжелой гиповолемии неблагоприятна вазодилатация.

Взаимодействие с лекарственными средствами

На фоне применения изофлюрана можно вводить адреналин в дозе до 4,5 мкг/кг. Изофлюран потенцирует действие недеполяризующих миорелаксантов.

Десфлюран

Физические свойства

Структура десфлюрана очень напоминает таковую изофлюрана. Единственное отличие — один из атомов хлора у изофлюрана заменен на атом фтора. Тем не менее это "незначительное" отличие сильно влияет на физические свойства анестетика. Например, давление насыщенного пара десфлюрана при 20 °C составляет 681 мм рт. ст., поэтому в высокогорье (например, в Денвере, штат Колорадо, США) он кипит при комнатной температуре. Данная проблема решена благодаря созданию специального дес-

флюоранового испарителя (см. гл. 4). Помимо того, низкая растворимость в крови и тканях организма влечет за собой быстрое поглощение и элиминацию десфлюрана. Следовательно, фракционная альвеолярная концентрация десфлюрана по сравнению с таковой других ингаляционных анестетиков быстрее достигает фракционной концентрации во вдыхаемой смеси, что позволяет анестезиологу точнее управлять глубиной анестезии. Время пробуждения наполовину короче такового при использовании изофлюрана. Названные эффекты обусловлены коэффициентом распределения десфлюрана кровь/газ (0,42), который даже ниже, чем у закиси азота (0,47). В то время как мощность десфлюрана в среднем в 4 раза ниже мощности других парообразующих ингаляционных анестетиков, он в 17 раз более сильный анестетик, чем закись азота. Высокое давление насыщенного пара, сверхкороткая продолжительность действия и средняя мощность — вот отличительные свойства десфлюрана.

Влияние на организм

А. Сердечно-сосудистая система. Десфлюран влияет на кровообращение аналогично изофлюрану. Увеличение дозы вызывает снижение ОПСС и артериального давления. В пределах 1-2 МАК сердечный выброс не изменяется или незначительно снижается. ЧСС, ЦВД и давление в легочной артерии ненамного повышаются, причем низкие концентрации десфлюрана этих изменений не вызывают. Быстрое увеличение концентрации десфлюрана способствует преходящему увеличению ЧСС, артериального давления и концентрации катехоламинов в плазме, более выраженному по сравнению с таковыми при использовании изофлюрана. В отличие от изофлюрана десфлюран не увеличивает коронарный кровоток.

Б. Система дыхания. Десфлюран снижает дыхательный объем и увеличивает частоту дыхания. Альвеолярная вентиляция снижается, что приводит к увеличению P_aCO_2 в покое. Подобно другим ингаляционным анестетикам десфлюран угнетает компенсаторную реакцию вентиляции на гиперкапнию. Резкий запах и раздражение слизистой оболочки во время индукции анестезии могут вызвать усиленное слюноотделение, задержку дыхания, кашель и ларингоспазм.

В. Центральная нервная система. Подобно другим ингаляционным анестетикам десфлюран снижает сопротивление сосудов головного мозга и увеличивает мозговой кровоток. При нормальном артериальном давлении и нормокапнии десфлюран вызывает внутричерепную гипертензию, но реакция сосудов головного мозга на изменения концентрации CO_2 сохраняется, поэтому гипервентиляция снижает внутричерепное давление. Десфлюран уменьшает потребность мозга в кислороде. При обусловленной десфлюраном артериальной гипотонии ($A_{дср.} = 60$ мм рт. ст.) мозговой кровоток поддерживается на уровне, достаточном для обеспечения аэробного метаболизма. Десфлюран влияет на ЭЭГ аналогично изофлюрану.

Г. Нервно-мышечная проводимость. Десфлюран вызывает дозозависимое снижение нервно-мышечной проводимости при стимуляции в режиме train-of-four (серии из четырех импульсов) и при тетанической стимуляции периферического нерва.

Д. Почки. Каких-либо доказательств нефротоксичности десфлюрана не существует.

Е. Печень. Десфлюран не влияет на функциональные печеночные пробы и не вызывает признаков повреждения печени после анестезии.

Биотрансформация и токсичность

У человека метаболизм десфлюрана незначителен. Содержание фторидов в моче и сыворотке после анестезии десфлюраном практически не отличается от предоперационных показателей. Десфлюран диффундирует через кожу в минимальных количествах.

Противопоказания

К противопоказаниям, аналогичным таковым для многих ингаляционных анестетиков, относят тяжелую гиповолемию, высокий риск возникновения злокачественной гипертермии и внутричерепную гипертензию.

Взаимодействие с лекарственными средствами

Десфлюран, подобно изофлюрану, потенцирует действие недеполяризующих миорелаксантов. Он не вызывает сенсibilизации миокарда к аритмо-генному эффекту катехоламинов, поэтому применение адреналина в дозе до 4,5 мкг/кг не влечет за собой осложнений.

Севофлюран

Физические свойства

Подобно десфлюрану севофлюран по структуре представляет собой галогенированный фторсодержащий эфир. Севофлюран имеет низкую растворимость в крови (немного выше по сравнению с таковой десфлюрана — 0,65 и 0,42 соответственно) и мощность чуть ниже, чем у энфлюрана (табл. 7-3). *Отсутствие резкого запаха и быстрое возрастание фракционной альвеолярной концентрации делают севофлюран ингаляционным анестетиком, идеально предназначенным для индукции анестезии.* Невысокое давление насыщенного пара позволяет применять стандартные испарители, расположенные вне контура. В Японии, например, десфлюран используют уже несколько лет, а в США Управление по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами задерживает его поступление на фармацевтический рынок из-за завопросов, касающихся биотрансформации анестетика. Некоторые из нижеследующих

выводов сделаны на основе экспериментальных исследований у животных и не подтверждены клиническими наблюдениями.

Влияние на организм

А. Сердечно-сосудистая система. Севофлюран незначительно подавляет функцию миокарда. ОПСС и артериальное давление снижаются, но в меньшей степени, чем при использовании изофлюрана и десфлюрана. Связь между севофлюраном и синдромом обкрадывания коронарного кровотока не обнаружено.

Б. Система дыхания. Севофлюран вызывает депрессию дыхания и устраняет бронхоспазм аналогично изофлюрану.

В. Центральная нервная система. В условиях нормокапнии севофлюран вызывает незначительное увеличение мозгового кровотока и внутричерепного давления. Снижает потребности головного мозга в кислороде. Судорог не возникает.

Г. Нервно-мышечная проводимость. Севофлюран вызывает миорелаксацию, достаточную для интубации трахеи у детей без использования мио-релаксантов.

Д. Почки. Севофлюран незначительно снижает почечный кровоток. В ходе метаболизма севофлюрана образуется фторид, который угнетает функцию канальцев, что нарушает концентрационную способность почек.

Е. Печень. Поскольку под действием севофлюрана кровотоки в портальной вене снижаются, а в печеночной артерии — увеличиваются, общий кровоток в печени и доставка кислорода поддерживаются на достаточном уровне.

Биотрансформация и токсичность

Метаболизм севофлюрана обеспечивается активностью цитохрома P450 в микросомах печени и усиливается при предварительном введении этанола или фенобарбитала. При метаболизме образуется фторид (F), механизм нефротоксичности которого обсуждался раньше.

При взаимодействии со щелочами (например, с натронной известью — поглотителем CO₂) севофлюран разлагается, образуя другой нефротоксичный метаболит — *соединение А*, олефин). Соединение А накапливается в значительных количествах при высокой температуре дыхательных газов, низкопоточной анестезии (см. ниже "Случай из практики"), использовании сухого гидроксида бария в качестве поглотителя CO₂, при высокой концентрации севофлюрана и длительной экспозиции к нему. **Хотя еще только предстоит**

выяснить, достигает ли при анестезии севофлюраном концентрация вещества А токсического уровня, тем не менее уже сейчас рекомендовано использовать поток свежего газа <2 л/мин.

Противопоказания

К противопоказаниям относят тяжелую гиповолемию, высокий риск возникновения злокачественной гипертермии и внутричерепную гипертензию.

Взаимодействие с лекарственными средствами

Подобно другим ингаляционным анестетикам севофлюран потенцирует действие недеполяризующих миорелаксантов. Севофлюран несенсибилизирует миокард к аритмогенному действию катехоламинов.

Литература

1. Зайченко Н.М. О некоторых особенностях травматизма в Российской Федерации. <http://vestnik.mednet.ru/content/view/143/30/lang,ru> Рано умирать.
2. Проблемы высокого уровня заболеваемости и преждевременной смертности от инфекционных заболеваний и травм в Российской Федерации и пути их решения. Москва: Изд-во «Алекс»; 2016; 147 с.
3. Андреева Т.М. Травматизм в Российской Федерации на основе данных статистики. <http://vestnik.mednet.ru/content/view/234/30/lang,ru> Дерябин И.И. Травматическая болезнь и метаболизм.
4. Вестник хирургии 1984; 6(131): 61–65. Четкин А.В., Цыбуляк Г.Н. Инфузионно-трансфузионная терапия при синдроме жировой эмболии. Трансфузиология 2015; 2: 42–51.