

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ
ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«КРАСНОЯРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИМЕНИ ПРОФЕССОРА В.Ф. ВОЙНО-ЯСЕНЕЦКОГО»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
КАФЕДРА АНЕСТЕЗИОЛОГИИ И РЕАНИМАЦИИ ИПО

РЕФЕРАТ НА ТЕМУ:

СОВРЕМЕННЫЕ ИНГАЛЯЦИОННЫЕ
АНЕСТЕТИКИ

Выполнила: клинический ординатор
1 года обучения
Цыnguнова Б.Б.

Проверил: кмн Пугонин Е.В.

город Красноярск

2018 год

План

Введение

Исторические данные

Механизм действия

Фармакологические эффекты

Фармакокинетика

Минимальная альвеолярная концентрация ингаляционных анестетиков

Основные анестетики

Сравнительная характеристика

Заключение

Список использованной литературы

Введение

Современные ингаляционные анестетики — галогенсодержащие препараты для проведения ингаляционной анестезии: севофлуран (севоран, sevoflurane), десфлуран (супран, desflurane) и изофлуран (форан, isoflurane). Все анестетики данной группы отличаются высокой эффективностью, управляемостью и, следовательно, высокой безопасностью. Кроме этого, современные ингаляционные анестетики обладают органопротекторными свойствами вместо органотоксичности: прекондиционирование миокарда, бронходилатация, нейропротекция. Применяются как при вводной анестезии (севофлуран), так и на этапе поддержания общей анестезии (севофлуран, десфлуран, изофлуран), а так же для ингаляционной седации при помощи устройства AnaConDa (изофлуран и севофлуран).

Ксенон и закись азота так же относятся к ингаляционным анестетикам, однако назвать их современными и часто используемыми в мире нельзя.

Современные ингаляционные анестетики имеют несомненные преимущества перед средствами для внутривенной анестезии и прежними ингаляционными анестетиками (фторотан, этран). Их фармакокинетика зависит от концентрации препарата, потока свежего газа, альвеолярной вентиляции и сердечного выброса.

Исторические данные

История применения ингаляционных анестетиков как средств общей анестезии началась с публичной демонстрации в 1846 г. первого эфирного наркоза. В 40-е годы вошли в практику динитроген оксид (Уэллс, 1844) и хлороформ (Симпсон, 1847). Указанные ингаляционные анестетики применяли до середины 50-х годов 20-го столетия.

В 1951 г. был синтезирован галотан, который стал использоваться в анестезиологической практике многих стран, в т.ч. и в отечественной. Примерно в те же годы был получен метоксифлуран, однако из-за слишком высокой растворимости в крови и тканях, медленной индукции, продолжительной элиминации и нефротоксичности ЛС в настоящее время имеет историческое значение. Гепатотоксичность галотана заставила продолжить поиск новых галогеносодержащих анестетиков, который в 70-е годы привел к созданию трех ЛС: энфлурана, изофлурана и севофлурана. Последний, несмотря на дороговизну, получил распространение из-за низкой растворимости в тканях и приятного запаха, хорошей переносимости и быстрой индукции. И наконец, последнее ЛС этой группы - десфлуран было внедрено в клиническую практику в 1993 г. Десфлуран имеет еще более низкую растворимость в тканях, чем севофлуран, и тем самым обеспечивает превосходный контроль за поддержанием анестезии. При сравнении с другими анестетиками этой группы десфлуран имеет самый быстрый выход из анестезии.

Совсем недавно, уже в конце XX века, в анестезиологическую практику вошел новый газообразный анестетик - ксенон. Этот инертный газ является естественным компонентом тяжелой фракции воздуха (на каждые 1000 м³ воздуха приходится 86 см³ ксенона). Применение ксенона в медицине до последнего времени ограничивалось областью клинической физиологии. Для диагностики заболеваний органов дыхания, кровообращения, органного кровотока использовали радиоактивные изотопы ¹²⁷Xe и ¹¹¹Xe. Наркотические свойства ксенона были предсказаны (1941 г.) и подтверждены (1946 г.) Н.В. Лазаревым. Первое применение ксенона в клинике относится к 1951 г. (S. Cullen и E. Gross). В России применение ксенона и дальнейшее его изучение в качестве средства для наркоза связано с именами Л.А. Буачидзе, В.П. Смольникова (1962 г.), а в дальнейшем Н.Е. Бурова. Монография Н.Е. Бурова (совместно с В.Н. Потаповым и Г.А. Макеевым) «Ксенон в анестезиологии» (клинико-экспериментальное исследование), изданная в 2000 г., является первой в мировой анестезиологической практике.

В настоящее время ингаляционные анестетики используются в основном в период поддержания анестезии. Для целей вводного наркоза ингаляционные анестетики применяются только у детей. Сегодня в арсенале у анестезиолога имеются два газообразных ингаляционных анестетика - динитроген оксид и ксенон и пять жидких веществ - галотан, изофлуран, энфлуран, севофлуран и десфлуран. Циклопропан, трихлорэтилен, метоксифлуран и эфир не используются в клинической практике большинства стран. Диэтиловый эфир все еще находит применение в отдельных небольших больницах Российской Федерации. Удельный вес различных методов общей анестезии в современной анестезиологии составляет до 75% от общего количества анестезий, остальные 25% приходятся на различные варианты местной анестезии. Ингаляционные методы общей анестезии доминируют.

Ингаляционные анестетики в современной анестезиологии используются не только как ЛС для мононаркоза, но и как компоненты общей сбалансированной анестезии. Сама идея - использовать малые дозы лекарств, которые будут потенцировать друг друга и дадут оптимальный клинический эффект, была достаточно революционна в эпоху мононаркоза. По сути дела, именно в это время был реализован принцип многокомпонентности современной анестезии. Сбалансированная анестезия решила главную проблему того периода - передозировку наркотического вещества из-за отсутствия точных испарителей.

Динитроген оксид использовали как основной анестетик, барбитураты и скополамин обеспечивали седацию, белладонна и опиаты тормозили рефлекторную деятельность, опиоиды вызывали аналгезию.

Сегодня для сбалансированной анестезии наряду с динитрогеном оксидом используют ксенон или другие современные ингаляционные анестетики, бензодиазепины заменили барбитураты и скополамин, старые анальгетики уступили место современным (фентанил, суфентанил, ремифентанил), появились новые миорелаксанты, минимально влияющие на жизненно важные органы. Нейро-вегетативное торможение стали осуществлять нейролептиками и клонидином.

Механизм действия

Несмотря на то, что с момента дачи первого эфирного наркоза прошло около 150 лет, механизмы наркотического действия ингаляционных анестетиков окончательно не ясны. Существующие теории (коагуляционная, липоидная, поверхностного натяжения,

адсорбционная), предложенные в конце XIX и начале XX веков, не смогли раскрыть сложный механизм общей анестезии. Точно так же не ответила на все вопросы теория водных микрокристаллов дважды лауреата Нобелевской премии Л. Полинга. По мнению последнего, развитие наркотического состояния объясняется свойством общих анестетиков образовывать в водной фазе тканей своеобразные кристаллы, которые создают препятствие для перемещения катионов через мембрану клетки и тем самым блокируют процесс деполяризации и формирование потенциала действия.

В последующие годы появились исследования, которые показали, что не все анестетики обладают свойством образовывать кристаллы, а те, которые обладают этим свойством, образуют кристаллы в концентрациях, превышающих клинические. В 1906 г. английский физиолог Ч. Шеррингтон высказал предположение, что общие анестетики реализуют свое специфическое действие в основном через синапсы, оказывая тормозящее влияние на синаптическую передачу возбуждения.

Однако механизм угнетения возбудимости нейронов и торможения синаптической передачи возбуждения под влиянием анестетиков полностью не раскрыт. По мнению одних ученых, молекулы анестетика образуют на мембране нейрона своеобразный плащ, затрудняющий прохождение через нее ионов и тем самым препятствующий процессу деполяризации мембраны. По данным же других исследователей, анестетики изменяют функции катионовых «каналов» клеточных мембран.

Очевидно, что различные анестетики неодинаково влияют на основные функциональные звенья синапсов. Одни из них тормозят передачу возбуждения преимущественно на уровне терминалей нервных волокон, другие - снижают чувствительность рецепторов мембран к медиатору или угнетают его образование. Подтверждением преимущественного действия общих анестетиков в зоне межнейронных контактов может служить антиноцицептивная система организма, которая в современном понимании представляет собой совокупность механизмов, регулирующих болевую чувствительность и оказывающих тормозящее влияние на ноцицептивную импульсацию в целом.

Концепция об изменении под влиянием наркотических веществ физиологической лабильности нейронов и особенно синапсов позволила приблизиться к пониманию того, что в каждый данный момент общей анестезии степень торможения функции различных отделов мозга оказывается неодинаковой. Такое понимание нашло подтверждение в том, что наряду с корой больших полушарий наиболее подверженной тормозящему влиянию

наркотических веществ оказалась функция ретикулярной формации, что явилось предпосылкой для разработки «ретикулярной теории наркоза».

Подтверждением этой теории были данные о том, что разрушение определенных зон ретикулярной формации вызывало состояние, близкое к медикаментозному сну или наркозу. На сегодняшний день сформировалось представление о том, что эффект общих анестетиков является результатом торможения рефлекторных процессов на уровне ретикулярной субстанции мозга. При этом устраняется ее восходящее активирующее влияние, что приводит к деафферентации вышележащих отделов ЦНС. При всей популярности «ретикулярной теории наркоза» она не может быть признана универсальной.

Следует признать, что в этой области сделано много. Однако все еще есть вопросы, на которые нет достоверных ответов.

Фармакологические эффекты

Влияние на центральную нервную систему

Ингаляционные анестетики вызывают весьма существенные изменения на уровне ЦНС: выключение сознания, электрофизиологические нарушения, изменения церебральной гемодинамики (церебрального кровотока, потребления мозгом кислорода, давления спинномозговой жидкости и др.).

При вдыхании ингаляционных анестетиков с увеличением доз нарушается соотношение между мозговым кровотоком и потреблением мозгом кислорода. Важно иметь в виду, что этот эффект наблюдается тогда, когда церебральная сосудистая ауторегуляция интактна на фоне нормального внутричерепного артериального давления (АД) (50-150 мм рт. ст.). Увеличение церебральной вазодилатации с последующим увеличением мозгового кровотока ведет к снижению потребления мозгом кислорода. Этот эффект уменьшается или исчезает при снижении АД.

Каждый сильный ингаляционный анестетик снижает метаболизм тканей головного мозга, вызывает вазодилатацию церебральных сосудов, повышает давление спинномозговой жидкости и церебральный объем крови. Динитроген оксид умеренно увеличивает общий и регионарный мозговой кровоток, поэтому значительного повышения внутричерепного давления не происходит. Ксенон также не увеличивает внутричерепное давление, но по сравнению с 70% динитрогеном оксидом почти в 2 раза увеличивает скорость мозгового

кровотока. Восстановление прежних параметров наступает сразу после прекращения подачи газа.

В бодрствующем состоянии церебральный кровоток четко коррелирует с потреблением мозгом кислорода. Если потребление снижается, то церебральный кровоток тоже снижается. Изофлуран может сохранить эту корреляционную зависимость лучше, чем другие анестетики. Повышение церебрального кровотока анестетиками имеет тенденцию к постепенной нормализации до исходного уровня. В частности, после вводного наркоза галотаном церебральный кровоток нормализуется в течение 2 ч.

Ингаляционные анестетики имеют существенное влияние и на объем спинномозговой жидкости, влияя и на ее продукцию, и на ее реабсорбцию. Так, если энфлуран повышает продукцию спинномозговой жидкости, то изофлуран не влияет практически ни на продукцию, ни на реабсорбцию. Галотан же снижает скорость продукции спинномозговой жидкости, но повышает резистентность к реабсорбции. При наличии умеренной гипокапнии менее вероятно, что изофлуран вызовет опасное повышение спинномозгового давления по сравнению с галотаном и энфлураном.

Ингаляционные анестетики оказывают существенное влияние на электроэнцефалограмму (ЭЭГ). При повышении концентрации анестетиков снижается частота биоэлектрических волн и повышается их вольтаж. При очень высоких концентрациях анестетиков могут наблюдаться зоны электрического молчания. Ксенон так же, как и другие анестетики, в концентрации 70-75% вызывает депрессию альфа- и бета-активности, снижает частоту ЭЭГ колебаний до 8-10 Гц. Вдыхание 33% ксенона в течение 5 мин для диагностики состояния мозгового кровотока вызывает целый ряд неврологических нарушений: эйфорию, головокружение, задержку дыхания, тошноту, онемение, оцепенение, тяжесть в голове. Отмечающееся в это время снижение амплитуды альфа- и бета-волн имеет преходящий характер, и ЭЭГ восстанавливается после прекращения подачи ксенона. По данным Н.Е. Бурова и соавт. (2000), отрицательных влияний ксенона на структуры мозга и его метаболизм не отмечено. В отличие от других ингаляционных анестетиков энфлуран может вызывать высокоамплитудную повторную остроконечную волновую активность. Эту активность можно нивелировать снижением дозы энфлурана или повышением PaCO₂.

Влияние на сердечно-сосудистую систему

Все сильные ингаляционные анестетики угнетают сердечно-сосудистую систему, но их гемодинамический эффект различен. Клиническим проявлением сердечно-сосудистой депрессии является гипотензия. В частности, у галотана этот эффект главным образом

обусловлен снижением сократительной способности миокарда и частоты его сокращений с минимальным снижением общего сосудистого сопротивления. Энфлуран же и вызывает депрессию сократительной способности миокарда, и снижает общее периферическое сопротивление. В отличие от галотана и энфлурана эффект изофлурана и десфлурана главным образом обусловлен снижением сосудистого сопротивления и является дозозависимым. При увеличении концентрации анестетиков до 2 МАК АД может снижаться на 50%.

Негативный хронотропный эффект свойственен галотану, тогда как энфлуран чаще вызывает тахикардию.

Данные экспериментальных исследований Skovster al., 1977, показали, что изофлуран угнетает и вагальные, и симпатические функции, однако в связи с тем, что вагальные структуры угнетаются в большей степени, наблюдается учащение ритма сердца. Следует указать, что положительный хронотропный эффект чаще наблюдается у молодых субъектов, а у пациентов после 40 лет его выраженность уменьшается.

Сердечный выброс уменьшается главным образом за счет уменьшения ударного объема при использовании галотана и энфлурана и в меньшей степени - изофлурана.

Наименьшее влияние на ритм сердца оказывает галотан. Десфлуран вызывает наиболее выраженную тахикардию. В связи с тем, что АД и сердечный выброс или снижаются, или остаются стабильными, уменьшается работа сердца и потребление миокардом кислорода на 10-15%.

Динитроген оксид влияет на гемодинамику вариабельно. У пациентов с заболеваниями сердца динитроген оксид, особенно в сочетании с опиоидными анальгетиками, вызывает гипотензию и уменьшение сердечного выброса. Этого не происходит у молодых субъектов с нормально функционирующей сердечно-сосудистой системой, где активация симпатoadреналовой системы нивелирует депрессивный эффект динитрогена оксида на миокард.

Влияние динитрогена оксида на малый круг также вариабельно. У больных с повышенным давлением в легочной артерии добавление динитрогена оксида может еще больше увеличить его. Интересно отметить, что снижение легочного сосудистого сопротивления с помощью изофлурана меньше, чем снижение системного сосудистого сопротивления. Севофлуран влияет на гемодинамику в меньшей степени, чем изофлуран и

десфлуран. Согласно данным литературы, ксенон благоприятно действует на сердечно-сосудистую систему. Отмечается тенденция к брадикардии и некоторое повышение АД.

Анестетики оказывают прямой эффект на печеночную циркуляцию и на сосудистое сопротивление в печени. В частности, если изофлуран вызывает вазодилатацию сосудов печени, то галотан не обладает этим эффектом. Оба снижают тотальный печеночный кровоток, но потребность в кислороде меньше при изофлурановой анестезии.

Добавление динитрогена оксида к галотану способствует дальнейшему снижению чревного кровотока, а изофлуран может препятствовать ренальной и чревной вазоконстрикции, связанной с соматической или висцеральной нервной стимуляцией.

Влияние на ритм сердца

Сердечные аритмии могут наблюдаться более чем у 60% больных в условиях ингаляционной анестезии и операции. Энфлуран, изофлуран, десфлуран, севофлуран, динитроген оксид и ксенон в меньшей степени создают условия для возникновения нарушений ритма, чем галотан. Аритмии, связанные с гиперadreналиемией, в условиях галотановой анестезии выражены у взрослых в большей степени, чем у детей. Аритмиям способствует гиперкарбия.

Атриовентрикулярный узловый ритм нередко наблюдается при ингаляции практически всех анестетиков, пожалуй, за исключением ксенона. Особенно это выражено при анестезии энфлураном и динитрогеном оксидом.

Коронарная ауторегуляция обеспечивает эквилибриум между коронарным кровотоком и потребностью миокарда в кислороде. У больных с ишемической болезнью сердца (ИБС) в условиях изофлурановой анестезии коронарный кровоток не уменьшается, несмотря на снижение системного АД. Если же гипотензия вызывается изофлураном, то при наличии экспериментального стеноза коронарной артерии у собак наступает выраженная ишемия миокарда. Если же гипотензию удастся предотвратить, то изофлуран не вызывает синдрома обкрадывания .

В то же время динитроген оксид, добавленный к сильному ингаляционному анестетику, может нарушать распределение коронарного кровотока.

Почечный кровоток в условиях общей ингаляционной анестезии не меняется. Этому способствует ауторегуляция, которая снижает общее периферическое сопротивление

почечных сосудов, если снижается системное АД. Скорость гломерулярной фильтрации падает из-за снижения АД, и, как результат, продукция мочи уменьшается. При восстановлении АД все возвращается к исходному уровню.

Влияние на дыхательную систему

Все ингаляционные анестетики оказывают депрессивное влияние на дыхание. С увеличением дозы дыхание становится поверхностным и частым, снижается объем вдоха, повышается напряжение углекислоты в крови. Однако не все анестетики увеличивают частоту дыхания. Так, изофлуран только в присутствии динитрогена оксида может приводить к учащению дыхания. Ксенон также урежает дыхание. При достижении 70-80% концентрации дыхание урежается до 12-14 в мин. При этом надо иметь в виду, что ксенон является самым тяжелым газом из всех ингаляционных анестетиков и имеет коэффициент плотности 5,86 г/л. В этой связи добавление наркотических анальгетиков во время ксеноновой анестезии, когда больной дышит самостоятельно, не показано. Согласно данным Tusiewicz et al., 1977, эффективность дыхания на 40% обеспечивается межреберными мышцами и на 60% - диафрагмой.

Ингаляционные анестетики оказывают дозозависимое депрессивное действие на указанные мышцы, которое существенно возрастает при комбинации с наркотическими анальгетиками или ЛС, обладающими центральным миорелаксирующим действием. При ингаляционной анестезии, особенно когда концентрация анестетика достаточно высокая, возможно наступление апноэ. Причем разница между МАК и дозой, вызываемой апноэ, у анестетиков разная. Наименьшая - у энфлурана.

Ингаляционные анестетики оказывают однонаправленное действие на тонус воздухоносных путей - они снижают сопротивление дыхательных путей вследствие бронходилатации. Этот эффект у галотана выражен в большей степени, чем у изофлурана, энфлурана и севофлурана. Поэтому можно прийти к заключению, что все ингаляционные анестетики эффективны у больных с бронхиальной астмой. Однако их эффект обусловлен не блокированием выделения гистамина, а предупреждением бронхоконстрикторного эффекта последнего.

Следует помнить также о том, что ингаляционные анестетики в некоторой степени ингибируют мукоцилиарную активность, что вместе с такими отрицательными

факторами, как нахождение эндотрахеальной трубки и ингаляция сухих газов, создает условия для возникновения послеоперационных бронхолегочных осложнений.

Влияние на функцию печени

В связи с достаточно высоким (15-20%) метаболизмом галотана в печени мнение о возможности гепатотоксического эффекта последнего существовало всегда. И хотя в литературе были описаны единичные случаи повреждения печени, опасность эта имела место. Поэтому синтез последующих ингаляционных анестетиков имел главную цель - уменьшить печеночный метаболизм новых галогенсодержащих ингаляционных анестетиков и свести гепатотоксический и нефротоксический эффекты к минимуму. И если у метоксифлурана процент метаболизации составляет 40-50%, у галотана - 15-20%, то у севофлурана - 3%, энфлурана - 2%, изофлурана - 0,2% и десфлурана - 0,02%. Приведенные данные свидетельствуют о том, что десфлуран не обладает гепатотоксическим эффектом, у изофлурана он только теоретически возможен, а у энфлурана и севофлурана он крайне низок. На миллион анестезий севофлураном, проведенных в Японии, описано только два случая повреждения печени.

Влияние на кровь

Ингаляционные анестетики оказывают влияние на гематопоз, клеточные элементы и коагуляцию. В частности, тератогенное и миелодепрессивное действие динитрогена оксида хорошо известно. Длительная экспозиция динитрогена оксида вызывает анемию из-за ингибции фермента метионинсинтетазы, который включается в метаболизм витамина В12. Мегалобластические изменения в костном мозге были обнаружены даже после 105-минутной ингаляции клинической концентрации динитрогена оксида у тяжелых больных.

Имеются указания, что ингаляционные анестетики влияют на тромбоциты и тем самым способствуют кровоточивости либо влияя на гладкую мускулатуру сосудов, либо оказывая воздействие на функцию тромбоцитов. Есть данные о том, что галотан снижает их способность к агрегации. Умеренное повышение кровоточивости отмечено при анестезии галотаном. Этот феномен отсутствовал при ингаляции изофлурана и энфлурана.

Влияние на нервно-мышечную систему

Давно известно, что ингаляционные анестетики потенцируют действие миорелаксантов, хотя механизм этого эффекта не ясен. В частности, выявлено, что изофлуран потенцирует сукцинилхолиновый блок в большей степени, чем галотан. Вместе с тем отмечено, что ингаляционные анестетики вызывают большую степень потенцирования недеполяризующих миорелаксантов. Наблюдается определенная разница между эффектами ингаляционных анестетиков. Так, например, изофлуран и энфлуран потенцируют нервно-мышечную блокаду большей протяженности, чем галотан и севофлуран.

Влияние на эндокринную систему

Во время анестезии уровень глюкозы повышается либо вследствие снижения секреции инсулина, либо из-за уменьшения способности периферических тканей утилизировать глюкозу.

Из всех ингаляционных анестетиков севофлуран сохраняет концентрацию глюкозы на исходном уровне, и поэтому именно севофлуран рекомендуют использовать у больных диабетом.

Имевшее место предположение, что ингаляционные анестетики и опиоиды вызывают секрецию антидиуретического гормона, не получило подтверждения при более точных методах исследований. Было установлено, что значительный выброс антидиуретического гормона является частью стресс-ответа на хирургическую стимуляцию. Мало влияют ингаляционные анестетики и на уровень ренина и серотонина. В то же время установлено, что галотан существенно снижает уровень тестостерона в крови.

Отмечено, что ингаляционные анестетики во время индукции больше влияют на выброс гормонов (адренкортикотропные, кортизол, катехоламины), чем ЛС для в/в анестезии.

Галотан в большей степени, чем энфлуран, повышает уровень катехоламинов. В связи с тем что галотан повышает чувствительность сердца к адреналину и способствует аритмиям, то применение энфлурана, изофлурана и севофлурана более показано при удалении феохромоцитомы.

Влияние на матку и плод

Ингаляционные анестетики вызывают миометральную релаксацию и тем самым увеличивают перинатальную кровопотерю. По сравнению с анестезией динитрогеном оксидом в сочетании с опиоидами кровопотеря после галотановой, энфлурановой и изофлурановой анестезии существенно выше. Однако использование небольших доз 0,5% галотана, 1% энфлурана и 0,75% изофлурана как дополнения к наркозу динитрогеном оксидом и кислородом, с одной стороны, предупреждает пробуждение на операционном столе, с другой - не влияет существенно на кровопотерю.

Ингаляционные анестетики проникают через плаценту и оказывает влияние на плод. В частности, 1 МАК галотана вызывает гипотензию у плода даже при минимальной гипотензии и тахикардии у матери. Однако эта гипотензия у плода сопровождается снижением периферического сопротивления, и в результате периферический кровоток остается на достаточном уровне. Тем не менее более безопасно для плода использовать изофлуран.

Фармакокинетика

Поступление газообразного или парообразного анестетика непосредственно в легкие пациента способствует быстрой диффузии ЛС из легочных альвеол в артериальную кровь и далее его распределению по жизненно важным органам с созданием в них определенной концентрации ЛС. Выраженность эффекта в конечном итоге зависит от достижения терапевтической концентрации ингаляционного анестетика в головном мозге. Так как последний является исключительно хорошо перфузируемым органом, парциальное давление ингаляционного агента в крови и мозге выравнивается достаточно быстро.

Обмен ингаляционного анестетика через альвеолярную мембрану происходит очень эффективно, поэтому парциальное давление ингаляционного агента в крови, циркулирующей через малый круг, очень близко к тому, что находят в альвеолярном газе.

Таким образом, парциальное давление ингаляционного анестетика в тканях головного мозга мало отличается от альвеолярного парциального давления того же агента. Причиной того, почему пациент не засыпает сразу после начала ингаляции и не просыпается немедленно после ее прекращения, является главным образом растворимость ингаляционного анестетика в крови.

Проникновение ЛС в место своего действия можно представить в виде следующих этапов:

испарение и поступление в воздухоносные пути;

переход через альвеолярную мембрану и поступление в кровь;

переход из крови через тканевую мембрану в клетки головного мозга и других органов и тканей.

Скорость поступления ингаляционного анестетика из альвеол в кровь зависит не только от растворимости анестетика в крови, но и от альвеолярного кровотока и разницы парциальных давлений альвеолярного газа и венозной крови. Прежде чем достигнуть наркотической концентрации, ингаляционный агент проходит путь: альвеолярный газ -> кровь -> мозг -> мышцы -> жир, т.е. от хорошо васкуляризированных органов и тканей к плохо васкуляризированным тканям.

Чем больше коэффициент кровь/газ, тем выше растворимость ингаляционного анестетика. В частности, очевидно что если у галотана коэффициент растворимости кровь/газ 2,54, а десфлурана 0,42, то скорость наступления вводного наркоза у десфлурана в 6 раз выше, чем у галотана. Если же сравнить последний с метоксифлураном, у которого коэффициент кровь/газ равен 12, то становится понятным, почему метоксифлуран не годится для вводного наркоза.

Минимальная альвеолярная концентрация

Термин «минимальная альвеолярная концентрация» (МАК) был введен в 1965 г. Eger et al. как стандарт потенции (силы, мощности) анестетиков. Это *МАК ингаляционных анестетиков*, предотвращающая двигательную активность у 50% субъектов, которым наносят болевой стимул. МАК для каждого анестетика не статическая величина и может варьировать в зависимости от возраста пациента, температуры окружающей среды, взаимодействия с другими ЛС, наличия алкоголя и др.

Например, введение наркотических анальгетиков и седативных ЛС снижает МАК. Концептуально между МАК и средней эффективной дозой (ЕД50) можно провести параллель точно так же, как ЕД95 (отсутствие движений на болевой стимул у 95% больных) эквивалентно 1,3 МАК.

Минимальная альвеолярная концентрация ингаляционных анестетиков

Значения МАК для взрослых и детей с учетом возраста

Возраст больного	Севофлуран в кислороде	Севофлуран в 65% N ₂ O/35% O ₂
0-1 мес*	3.3%	
1-<6 мес	3.0%	
6 мес-<3 года	2.8%	2.0%**
3-12 лет	2.5%	
25 лет	2.6%	1.4%
40 лет	2.1%	1.1%
60 лет	1.7%	0.9%
80 лет	1.4%	0.7%

Для достижения МАК = 1 нужны гипербарические условия.

Добавление 70% динитрогена оксида, или закиси азота (N₂O), к энфлурану снижает МАК последнего с 1,7 до 0,6, к галотану - с 0,77 до 0,29, к изофлурану - с 1,15 до 0,50, к севофлурану - с 1,71 до 0,66, к десфлурану - с 6,0 до 2,83.

Снижают МАК, кроме причин, указанных выше:

- метаболический ацидоз
- гипоксия
- гипотензия
- α₂-агонисты
- гипотермия
- гипонатриемия
- гипоосмолярность
- беременность
- алкоголь
- кетамин
- опиоиды
- мышечные релаксанты
- барбитураты
- бензодиазепины
- анемия и др.

Не влияют на МАК следующие факторы:

- продолжительность анестезии
- артериальная гипертензия
- гипо- и гиперкарбия в пределах
PaCO₂ = 21- 95 мм рт. ст.
- гиперкалиемия
- метаболический алкалоз
- гиперосмолярность
- гипероксия
- пропранолол
- изопротеренол

○ налоксон

○ аминофиллин и др.

Препараты современной ингаляционной анестезии

Севоран

Активное вещество: севофлуран (sevoflurane)

Свойства севофлурана

Севофлуран не воспламеняется и не взрывается в соответствии с требованиями Международной электротехнической комиссии 601-2-13.

Севофлуран не содержит добавок или химических стабилизаторов. Севофлуран неедкий. Он смешивается с этанолом, эфиром, хлороформом и бензолом и очень слабо растворим в воде.

Продукты распада севофлурана

Севофлуран сохраняет стабильность, если его хранить при нормальном комнатном освещении. В присутствии сильных кислот или под действием тепла существенного распада севофлурана не происходит. Севофлуран не вызывает коррозию нержавеющей стали, меди, алюминия, меди, покрытой никелем, меди, покрытой хромом, и медно-бериллиевого сплава.

Анестетик может разрушаться при контакте с поглотителем CO₂ в наркозном аппарате. При использовании свежих поглотителей, согласно рекомендациям, разрушение севофлурана минимально, продукты распада не определяются и не токсичны. Разрушение севофлурана и образование продуктов распада увеличивается при повышении температуры поглотителя, использовании сухого поглотителя, при повышении концентрации севофлурана и снижении потока свежего газа. Разрушение севофлурана под действием щелочей протекает по двум путям. В первом от молекулы отщепляется фтороводород и образуется пентофторизопропилфторметилэфир (соединение А). Разрушение севофлурана по второму пути происходит только при наличии сухого поглотителя CO₂, при этом севофлуран превращается в гексафторизопропанол и формальдегид.

Гексафлюороизопропанол не активен, не генотоксичен, быстро соединяется глюкуроновой кислотой и выводится из организма, токсичность сравнима с токсичностью севофлурана. Формальдегид присутствует в реакциях нормального метаболизма и при контакте с пересушенным сорбентом в свою очередь распадается до метанола и формиата. Из формиата в дальнейшем под действием высокой температуры образуется монооксид углерода. Метанол может реагировать с соединением А, в результате метоксилирования дополнительно образуется соединение В. При дальнейшем отщеплении фтороводорода из соединения В образуются соединения С, D и E. Формальдегид, метанол, монооксид углерода, соединение А и, возможно, некоторые продукты распада, соединения В, С и D могут образоваться при контакте препарата с очень сухим поглотителем, особенно, если он содержит калия гидроксид.

Растворимость

Низкая растворимость севофлурана в крови обеспечивает быстрое повышение альвеолярной концентрации при введении в общую анестезию и быстрое снижение после прекращения ингаляции. Соотношение альвеолярной концентрации в конце вдоха и концентрации во вдыхаемой смеси через 30 мин после ингаляции севофлурана составляет 0.85. В фазу выведения соотношение альвеолярных концентраций через 5 мин после ингаляции севофлурана составляет 0.15.

С возрастом МАК снижается. Средняя концентрация севофлурана, обеспечивающая МАК пациента в возрасте 80 лет, составляет примерно 50% от таковой у пациента в возрасте 20 лет.

Больные обычно быстро выходят из общей анестезии препаратом Севоран®. В связи с этим может раньше потребоваться послеоперационная анальгезия.

Побочное действие

Как и все мощные средства для ингаляционного наркоза, севофлуран может вызвать дозозависимое подавление функции сердца и дыхания. Большинство нежелательных реакций являются легкими или умеренными и преходящими. Часто после операции и общей анестезии отмечаются тошнота, рвота и делирий, которые могут быть связаны с ингаляционными анестетиками, другими препаратами, назначаемыми интраоперационно или в послеоперационном периоде, а также с реакцией больного на хирургическое вмешательство.

Наиболее часто встречались следующие нежелательные реакции:

- у взрослых пациентов: снижение АД, тошнота, рвота;
- у пожилых пациентов: брадикардия, снижение АД, тошнота;
- у пациентов детского возраста: агитация, кашель, тошнота и рвота.

Со стороны иммунной системы: неизвестно - анафилактические реакции**, псевдоанафилактические реакции, гиперчувствительность.

Со стороны обмена веществ: неизвестно - гиперкалиемия; нечасто - гиперкреатининемия.

Со стороны психики: очень часто - агитация.

Со стороны нервной системы: часто - сонливость, головокружение, головная боль; нечасто - спутанность сознания; неизвестно - судороги, дистония, повышение внутричерепного давления.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: очень часто - брадикардия, снижение АД; часто - тахикардия, повышение АД; нечасто - аритмия, желудочковая экстрасистолия, наджелудочковая экстрасистолия, полная AV-блокада, бигеминия, инверсия зубца T, фибрилляция предсердий, предсердная аритмия, AV-блокада II степени, снижение сегмента ST, кровотечения, синкопальные состояния; неизвестно - остановка сердца (< 0.01%), фибрилляция желудочков, удлинение интервала QT, ассоциированное с желудочковой тахикардией типа "пируэт".

Со стороны дыхательной системы: очень часто - кашель; часто - нарушения дыхания, ларингоспазм, обструкция дыхательных путей, задержка дыхания; нечасто - апноэ, бронхоспазм, гипоксия; неизвестно - одышка**, свистящее дыхание**, угнетение дыхания, отек легких.

Со стороны пищеварительной системы: очень часто - тошнота, рвота; часто - повышенное слюноотделение.

Со стороны печени и желчевыводящих путей: неизвестно - гепатит, печеночная недостаточность, некроз печени, панкреатит, желтуха.

Со стороны кожи и подкожных тканей: неизвестно - сыпь**, крапивница, зуд, контактный дерматит**, отек лица**.

Противопоказания к применению

- повышенная чувствительность к севофлурану или другим галогенизированным препаратам (например, наличие в анамнезе связанных с использованием данных препаратов случаев гепатотоксичности, обычно включая повышение активности печеночных ферментов, лихорадку, лейкоцитоз и/или эозинофилию);
- подтвержденная или подозреваемая генетическая предрасположенность к развитию злокачественной гипертермии;
- период грудного вскармливания.

С осторожностью:

- почечная недостаточность;
- повышенное внутричерепное давление;
- нейромышечные заболевания;
- митохондриальные заболевания;
- ИБС;
- нарушения функции печени;
- одновременное применение препаратов, способных вызывать нарушение функций печени;
- склонность к возникновению судорог;
- применение при акушерских операциях;
- склонность к удлинению интервала QT и тахикардия типа "пируэт" в анамнезе;
- одновременное применение с бета-симпатомиметиками, такими как изопреналин и с альфа- и бета-симпатомиметиками, такими как эпинефрин и норэпинефрин из-за возможного риска развития желудочковой аритмии;
- одновременное применение с блокаторами медленных кальциевых каналов.

Особые указания

Общие рекомендации

Препарат Севоран® может применяться только специалистами, прошедшими обучение по проведению общей анестезии, в отделениях, оборудованных всем необходимым для

обеспечения проходимости дыхательных путей, проведения ИВЛ, оксигенотерапии и реанимации.

Применение севофлурана может привести к угнетению дыхания; данный эффект может усиливаться премедикацией наркотическими анальгетиками или применением других препаратов, способных вызывать угнетение дыхания. Необходимо осуществлять контроль и поддержание дыхательной функции пациента.

Следует осуществлять контроль всех пациентов, у которых проводится анестезия при помощи севофлурана, включая мониторинг ЭКГ, АД, насыщения кислородом и парциального давления углекислого газа (СО₂) в конце выдоха.

Во время анестезии повышение концентрации севофлурана ведет к развитию дозозависимого снижения АД. Поскольку севофлуран нерастворим в крови, указанные гемодинамические изменения могут наступать раньше, чем в случае применения других ингаляционных анестетиков. Глубокая анестезия может быть связана со значительным снижением артериального давления и угнетением дыхания; для коррекции указанных явлений рекомендуется уменьшить концентрацию севофлурана в газовой смеси.

Поскольку при применении севофлурана имеет место быстрый выход из наркоза, может возникнуть необходимость в раннем купировании послеоперационной боли. Несмотря на то, что восстановление сознания при анестезии севофлураном обычно происходит в течение нескольких минут, влияние препарата на интеллектуальные функции в течение 2–3 дней после анестезии не изучалось. Как при применении других анестетиков, могут наблюдаться небольшие изменения настроения, которые могут сохраняться в течение нескольких дней после анестезии. Быстрый выход из наркоза у детей может сопровождаться агитацией и снижением коммуникативных способностей (примерно в 25% случаев).

Десфлуран

Фармакологическое действие

Средство для ингаляционного наркоза, галогенизированный фтором метилэтилэфир. При ингаляционном введении вызывает зависимую от дозы, обратимую потерю сознания и болевой чувствительности, подавление произвольной двигательной активности, снижение вегетативных рефлексов, а также угнетение дыхательной системы и сердечно-сосудистой системы. К другим членам ряда галогенизированных метилэтилэфиров относятся

энфлуран и его структурный изомер изофлуран, галогенизированные хлором и фтором. Десфлуран галогенизирован только фтором. Как следует из особенностей его структуры, коэффициент распределения кровь/газ десфлурана (0.42) меньше, чем у других высокоактивных ингаляционных анестетиков, как например, изофлуран (1.4) и динитрогена оксид (0.46).

В исследованиях на животных выявлено, что при сходном кардиореспираторном профиле десфлуран характеризуется более быстрым, по сравнению с изофлураном, введением в общую анестезию и выходом из нее.

В ходе проведения анестезии десфлураном на ЭЭГ отсутствуют признаки эпилептогенного воздействия или других неблагоприятных реакций, а одновременно назначаемые препараты не вызывают каких-либо непредвиденных изменений ЭЭГ.

Исследования на восприимчивой к злокачественной гипертермии линии свиней выявили, что десфлуран является потенциальным триггерным фактором злокачественной гипертермии.

Фармакокинетика

Благодаря низкой растворимости десфлурана в крови и тканях организма происходит его более быстрое поглощение, по сравнению с другими средствами для ингаляционного наркоза, что обеспечивает более быстрое введение в общую анестезию. Более быстрое выведение из организма предполагает более быстрый выход из общей анестезии и гибкость регулирования глубины анестезии. Десфлуран выводится легкими, подвергаясь минимальному метаболизму в организме (0.02%).

Фармакологический эффект прямо пропорционален вдыхаемой концентрации

Режим дозирования

Ингаляционно. Десфлуран должен вводиться только квалифицированными специалистами с применением специально предназначенных испарителей, калиброванных для десфлурана. Оборудование для поддержания свободной проходимости дыхательных путей, ИВЛ, обогащения кислородом и сердечно-сосудистой реанимации должно находиться в готовности к немедленному применению. Минимальная альвеолярная концентрация (МАК) десфлурана уменьшается с увеличением возраста пациента.

Доза и схема применения устанавливаются в зависимости от показаний, клинической ситуации, возраста пациента.

Побочное действие

Со стороны дыхательной системы: очень часто - кашель, часто - задержка дыхания, кашель, фарингит, ларингоспазм, апноэ; нечасто - гипоксия; в пострегистрационном периоде - остановка дыхания, нарушения дыхания, респираторный дистресс-синдром, бронхоспазм, кровохарканье.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: часто - тахикардия, повышение АД, брадикардия, узловой ритм; нечасто - вазодилатация, аритмия, ишемия миокарда, инфаркт миокарда; в пострегистрационном периоде - остановка сердца, аритмия типа "пируэт", желудочковая недостаточность, желудочковая гипокинезия, злокачественная гипертензия, кровотечения, артериальная гипотензия, шок.

Со стороны пищеварительной системы: очень часто - тошнота, рвота, часто - повышенное слюноотделение; в пострегистрационном периоде - острый панкреатит, абдоминальные боли.

Со стороны нервной системы: часто - головная боль, нечасто - головокружение; в пострегистрационном периоде - судороги.

Со стороны психики: нечасто - тревога.

Со стороны печени и желчевыводящих путей: в пострегистрационном периоде - некротический гепатит, цитолитический гепатит, холестаза, желтуха, нарушение функции печени.

Со стороны костно-мышечной системы: нечасто - миалгия; в пострегистрационном периоде - острый некроз скелетных мышц.

Со стороны органа зрения: часто - конъюнктивит.

Со стороны обмена веществ и питания: гиперкалиемия, гипокалиемия, метаболический ацидоз.

Лабораторные и инструментальные данные: часто - повышение активности КФК, снижение содержания оксигемоглобина в крови < 90%; отклонения ЭКГ.

Прочие: в пострегистрационном периоде - коагулопатия, крапивница, покраснение кожи, желтушность склер, злокачественная гипертермия, астения, недомогание.

Противопоказания к применению

Наличие противопоказаний к общей анестезии; установленная или предполагаемая генетическая предрасположенность к злокачественной гипертермии; пациенты с риском ИБС или в ситуациях, когда повышение ЧСС или АД являются нежелательными - в качестве единственного препарата для вводного наркоза; при проведении вводной

анестезии у детей в возрасте до 12 лет (т.к. при этом часто встречается кашель, задержка дыхания, апноэ, ларингоспазм и повышенная секреция); при проведении поддерживающей анестезии у детей в возрасте до 6 лет, если не применяется интубация (из-за риска возникновения неблагоприятных реакций со стороны органов дыхания); повышенная чувствительность к галогенизированным углеводородам в анамнезе.

Особые указания

По мере углубления наркоза происходит снижение АД и угнетение дыхательной активности.

Десфлуран, как и другие ингаляционные анестетики, может повышать давление спинномозговой жидкости или внутричерепное давление у пациентов с объемными новообразованиями. Таким пациентам следует вводить не более 0.8 МАК десфлурана в сочетании с индукцией барбитуратами и гипервентиляцией (гипокапнией) в период перед краниальной декомпрессией. Необходимо уделять должное внимание поддержанию церебрального перфузионного давления.

Во избежание ишемии миокарда у пациентов с ИБС важным является поддержание нормальной гемодинамики в процессе поддержания общей анестезии.

Десфлуран не следует применять как единственный препарат для вводного наркоза у пациентов с риском ИБС или в ситуациях, когда повышение ЧСС или АД являются нежелательными. В таких случаях десфлуран рекомендуется применять одновременно с другими анестетиками, предпочтительно вводимыми в/в наркотическими анальгетиками и седативными препаратами.

У некоторых пациентов анестезия десфлураном может вызывать состояние гиперметаболизма скелетных мышц, что приводит к повышению потребления кислорода и развитию клинического синдрома злокачественной гипертермии. Установлено, что десфлуран является потенциальным провоцирующим фактором злокачественной гипертермии. Синдром включает такие неспецифические признаки, как гиперкапния, мышечная ригидность, тахикардия, тахипноэ, цианоз, аритмии и нестабильное артериальное давление. Повышение общего метаболизма может сопровождаться повышением температуры тела. Такие неспецифические признаки, как острая гипоксия, гиперкапния и гиповолемия, могут появляться при неглубокой анестезии. Лечение заключается в отмене препарата, провоцирующего злокачественную гипертермию, в/в введении дантролена и назначении поддерживающей терапии. Впоследствии может появиться почечная недостаточность, в связи с чем, необходимо постоянно контролировать и поддерживать диурез. При применении десфлурана в качестве

анестетика указанный эффект наблюдается в очень редких случаях, поэтому десфлуран не следует применять у лиц с известной предрасположенностью к злокачественной гипертермии.

В очень редких случаях применение средств для ингаляционной анестезии сопровождалось повышением уровня калия в сыворотке, что приводило к аритмии сердца и смерти в послеоперационном периоде. Данное состояние наблюдалось у пациентов с латентно или явно протекающими нейромышечными заболеваниями, в особенности при миодистрофии Дюшенна. В большинстве, но не во всех этих случаях, имелась связь с применением суксаметония. У этих пациентов отмечены явления мышечных нарушений, сопровождавшиеся повышением концентрации КФК в сыворотке и миоглобинурией. Несмотря на схожесть в проявлении со злокачественной гипертермией, ни у одного из этих больных не отмечены признаки или симптомы мышечной ригидности или гиперметаболического статуса. Рекомендуется немедленно начать лечение гиперкалиемии и аритмии. В дальнейшем, необходимо провести обследование, для уточнения диагноза скрыто протекающего нейромышечного заболевания и назначения соответствующего лечения.

Как и при применении других галогенизированных анестетиков, десфлуран может являться причиной развития гепатита, дисфункции печени, некроза печени у пациентов, сенсibilизированных предшествующим воздействием галогенизированных анестетиков.

Вследствие этого рекомендуется применять альтернативные галогенизированным анестетикам препараты для введения и поддержания общей анестезии у пациентов с циррозом печени, вирусными формами гепатита и прочими заболеваниями печени.

Во время общей анестезии, вследствие быстрого возрастания концентраций десфлурана в конце спокойного вдоха может произойти возрастание ЧСС и АД. Эти изменения исчезают сами в течение примерно четырех минут по причине активации симпатoadреналовой системы. Возрастание ЧСС и АД до или в отсутствие быстрого возрастания концентраций десфлурана в конце спокойного вдоха может быть расценено как легкая анестезия.

Снижение АД и угнетение дыхания возрастают по мере углубления общей анестезии.

Имеются сведения, что десфлуран, как и другие средства ингаляционного наркоза, взаимодействует с сухими абсорбентами углекислого газа с образованием углерода монооксида, что может привести к повышению содержания карбоксигемоглобина у некоторых пациентов. Для того чтобы свести к минимуму риск образования оксида

углерода в контуре дыхания и возможность повышения уровня карбоксигемоглобина, не следует допускать использование высушенных абсорбентов углекислого газа.

Как и с другими средствами для общей анестезии быстрого действия, следует обратить внимание на проведение адекватной обезболивающей терапии у пациентов, послеоперационное состояние которых подразумевает возникновение болей.

Как в случае и с другими галогенизированными анестетиками, применение десфлурана связано с некоторым повышением уровня глюкозы при хирургических вмешательствах.

Следует соблюдать осторожность при проведении повторной анестезии десфлураном через небольшой интервал времени.

При проведении общей анестезии персоналу следует соблюдать осторожность, т.к. концентрации десфлурана в окружающей среде могут достигать 2-3%, вследствие этого возможно возникновение головокружения и головной боли.

При попадании десфлурана на кожу или в глаза следует немедленно промыть их большим количеством воды.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Информация о влиянии десфлурана на способность вождения автомобиля и управления механизмами отсутствует. Однако следует уведомить пациентов о том, что способность выполнения таких задач, как вождение автомобиля или управление механизмами, может быть нарушена после общей анестезии.

Лекарственное взаимодействие

Совместное применение с динитрогена оксидом снижает МАК десфлурана.

Десфлуран в концентрации, вызывающей хирургическую стадию анестезии, усиливал действие миорелаксантов, что проявлялось снижением ЭД₉₅ (эффективная доза миорелаксанта, т.е. доза, вызывающая подавление нейромышечной проводимости на 95%). ЭД₉₅ панкурония бромиды, атракурия безилата, суксаметония и векурония бромиды различны для различных концентраций десфлурана.

У пациентов, получающих опиоидные анальгетики, бензодиазепины или другие седативные препараты, десфлуран необходимо применять в более низких дозах. У пациентов при проведении анестезии десфлураном в различных концентрациях и одновременном введении фентанила в возрастающих дозах, наблюдалось отчетливое снижение потребности в анестетике или уменьшение МАК. При в/в введении возрастающих доз мидазолама отмечено небольшое снижение МАК десфлурана. Можно

предположить, что другие наркотические анальгетики и препараты, производные бензодиазепаина будут влиять на МАК аналогичным образом.

Изофлуран

Фармакологическое действие

Галогенсодержащее средство для ингаляционного наркоза. Вызывает быстрое наступление общей анестезии, ослабление глоточных и гортанных рефлексов, умеренную миорелаксацию.

При увеличении глубины общей анестезии пропорционально снижается АД, сердечный ритм не изменяется, ослабляется самостоятельное дыхание. Снижение АД происходит в стадии индукции, но нормализуется при хирургической фазе, дальнейшее углубление анестезии приводит к значительной артериальной гипотензии.

Во время ИВЛ при нормальном $p\text{CO}_2$ минутный объем сердца остается постоянным, независимо от глубины общей анестезии, и поддерживается в основном за счет увеличения ЧСС.

При спонтанной вентиляции легких, приводящей к гиперкапнии, при которой увеличивается ЧСС, минутный объем сердца может превышать исходный уровень.

При поверхностном наркозе мозговой кровоток не изменяется, но имеет тенденцию к росту при глубокой анестезии, что может приводить к транзиторному повышению давления спинномозговой жидкости (СМЖ). Повышение давления СМЖ может быть предотвращено или уменьшено за счет гипервентиляции до или во время анестезии.

Незначительное раздражающее действие изофлурана может ограничивать скорость индукции.

Изменения в ЭЭГ и судорожная активность крайне редки при применении изофлурана.

Изофлуран значительно меньше повышает чувствительность миокарда к действию адреналина, чем энфлуран.

При нормальном уровне общей анестезии миорелаксация может быть адекватной для некоторых хирургических процедур, но для ее усиления требуются значительно меньшие дозы миорелаксантов.

Фармакокинетика

В организме метаболизируется незначительная часть изофлурана. В послеоперационном периоде только 17% изофлурана можно обнаружить в виде метаболитов в моче.

C_{\max} неорганического фторида в сыворотке крови в среднем значительно меньше уровня 5 ммоль/л и определяется в течение 4 ч после наркоза, возвращаясь к норме в течение последующих 24 ч.

Побочное действие

Со стороны сердечно-сосудистой системы: возможны нарушения сердечного ритма, артериальная гипотензия.

Со стороны лабораторных показателей: рост количества лейкоцитов, даже при отсутствии хирургического стресса.

Со стороны системы дыхания: возможно угнетение дыхания.

В период пробуждения: редко - тремор, тошнота, рвота.

Противопоказания к применению

Злокачественная гипертермия в анамнезе, повышенная чувствительность к изофлурану.

Особые указания

С осторожностью применяют при внутричерепной гипертензии (может потребоваться проведение гипервентиляции).

При введении изофлурана уровень общей анестезии может быстро и легко изменяться, поэтому рекомендуется использовать только тщательно откалиброванные испарители или проводить мониторинг, позволяющий оценить вдыхаемую концентрацию. Степень артериальной гипотензии и угнетение дыхания могут являться индикацией глубины общей анестезии. При увеличении глубины общей анестезии происходит угнетение спонтанного дыхания.

При применении изофлурана рекомендуется постоянный мониторинг уровня АД и показателей внешнего дыхания.

Для коррекции артериальной гипотензии и угнетения дыхания вследствие углубления уровня общей анестезии могут потребоваться поддерживающие меры.

Лекарственное взаимодействие

Изофлуран заметно потенцирует действие недеполяризующих миорелаксантов.

Неостигмин устраняет действие миорелаксантов, но не влияет на миорелаксацию, вызванную самим изофлураном.

Фторотан

Фторотан (2-бромо-2-хлоро-1.1.1-трифторэтан) – один из нескольких галогенсодержащих анестетиков, синтезированных между 1950 и 1955 гг. В настоящее время фторотан, очевидно, один из наиболее широко применяемых во всем мире анестетиков, хотя в последнее десятилетие его применение серьезно снизилось в развитых странах в связи с проблемой гепатотоксичности и появлением новых, более современных препаратов.

Коэффициент распределения кровь/газ для фторотана относительно невелик (2,3), так что время вводного наркоза и выход из него происходят достаточно быстро; глубина наркоза при этом легко контролируется. Препарат не обладает анальгетическими свойствами; иногда ему приписывают «антианальгетические» свойства, то есть при его применении в малых концентрациях болевой порог снижается.

Значительное количество фторотана подвергается метаболизму (20 – 45%) и окисляется до трифторацетиловой кислоты и ионов хлора и брома. Последние довольно медленно выделяются с мочой (особенно ионы брома) и могут быть обнаружены в организме в течение нескольких недель после наркоза, причем в первой время достаточных, чтобы вызвать умеренную седацию (ионы брома).

В противоположность окислительному, восстановительный метаболизм фторотана в норме присутствует в очень небольших количествах, хотя именно этот путь значительно усиливается при гипоксии печени и приводит к образованию ионов фтора и галогенизированных двухуглеродных соединений, наличие которых связывают с гепатотоксичностью фторотана.

Фторотан не раздражает дыхательный тракт и не увеличивает секрецию слюны или бронхо-ларингеальную секрецию. Однако как и все галогенсодержащие производные он вызывает обратимое повышение производства муцина, а также снижает активность реснитчатого эпителия бронхов. Концентрации, применяемые в клинической практике, угнетают ларингеальные и фарингеальные рефлексy. Фторотан также снижает тонус мышц бронхов путем комбинации β -стимуляции и прямого действия на мускулатуру

бронхов (полагают, что это реализуется через антагонизм кальция), поэтому он особенно показан больным астмой.

Дыхательный ответ на гиперкарбию при использовании 1 МАК фторотана снижается на 50% и практически полностью отсутствует при 2 МАК. Аналогичный ответ на гипоксию исчезает при 1 МАК. Подобный феномен характерен и для других летучих анестетиков – нарушение хеморегуляции системы дыхания.

Фторотан оказывает значительное влияние на сердечно-сосудистую систему. Он усиливает вагусный тонус, угнетает сино-атриальный узел и его реакцию на симпатическую стимуляцию, что в совокупности приводит к появлению узлового ритма. Сократимость миокарда также снижается (на 30% при 1 МАК), что сопровождается снижением сердечного выброса. Следует отметить, что при длительной анестезии этот показатель восстанавливается с течением времени.

Фторотан вызывает относительно небольшие изменения периферического сосудистого сопротивления, снижая его примерно на 7% при 1,5 МАК. Это снижение происходит в основном за счет снижения сопротивления в сосудах кожи, головного мозга, возможно также в органах брюшной полости и мышцах. Механизм этого эффекта до конца не выяснен. Во время фторотановой анестезии снижается уровень эндогенных катехоламинов, что по крайней мере частично объясняет наблюдаемый эффект. Исчезает ауторегуляция органной перфузии в таких органах, как головной мозг. Поэтому при фторотановой анестезии кровотоки головного мозга напрямую зависят от сердечного выброса, что может приводить к нежелательным последствиям в условиях повышенного внутричерепного давления. Например, при 2 МАК наблюдается увеличение внутричерепного кровотока в 4 раза с одновременным снижением печеночного на 25%, хотя приведенные цифры зависят от артериального давления. В дополнение к этому фторотан практически полностью угнетает регуляцию церебрального кровотока в ответ на изменение парциального давления газов крови, особенно углекислого газа.

Фторотан снижает коронарный кровоток, однако он же может оказывать положительное влияние на оксигенацию миокарда, так как под влиянием фторотана значительно снижается посленагрузка при относительно небольшом изменении доставки кислорода. Кроме того, снижается чувствительность миокарда к ишемии. Поэтому частота ишемических эпизодов при использовании фторотана невелика.

В целом влияние фторотана на сердечно-сосудистую систему проявляется снижением артериального давления. Эффект зависит от применяемой дозы, что можно использовать для проведения управляемой гипотонии.

При применении фторотана достаточно часто встречаются аритмии. Наиболее частой причиной этому является увеличение чувствительности миокарда к катехоламинам. Дополнительными факторами называют гипокалиемию, гипокальциемию, нарушения кислотно-щелочного равновесия. Хорошо известен феномен сенситизации миокарда к катехоламинам под влиянием фторотана. Недавние исследования показали, что для развития сенситизации необходима стимуляция как α_1 - так и β -рецепторов. Таким образом любые факторы, приводящие к повышению эндогенной секреции катехоламинов (гипоксия, гиперкарбия, эндотрахеальная интубация) могут вызывать развитие аритмии. Наиболее часто при таких ситуациях встречается желудочковая бигеминия или мультифокальные желудочковые экстрасистолы, которые в тяжелых случаях могут перейти в фибрилляцию желудочков. Особую опасность представляют инъекции препаратов, содержащих адреналин (местные анестетики). В идеале подобные препараты не должны применяться во время наркоза фторотаном. Если применение абсолютно необходимо, то должна использоваться концентрация 1:100 000 (10 мкг/мл), максимальная доза не более 100 мкг. Эта доза может быть увеличена вдвое при использовании 0,5% лидокаина. Применение вазоконстрикторных пептидов не влияет на возбудимость миокарда и они могут быть использованы при наркозе фторотаном без ограничений.

Аритмии при использовании фторотана обычно прекращаются самостоятельно при устранении раздражающего фактора (например, гиперкарбии). Специфическая терапия показана только в случаях аритмий, угрожающих серьезными нарушениями гемодинамики. Такие аритмии хорошо коррегируются применением лидокаина или β -блокаторов.

Фторотан, как и все галогенсодержащие анестетики, вызывает расслабление гладкой мускулатуры (сосуды, ЖКТ, мочевого пузыря, матка), а также скелетных мышц.

Фторотан усиливает действие недеполяризующих релаксантов дозозависимым образом, хотя и не до такой степени, как энфлюран и изофлюран.

Кроме угнетения центральной нервной системы и пресинаптической ингибиции выделения ацетилхолина, галогенсодержащие анестетики также вызывают

десенситизацию постсинаптических рецепторов. Клинически это проявляется в снижении потребности в релаксантах при их совместном применении с фторотаном для поддержания адекватной мышечной релаксации. Эффект наиболее выражен при использовании тубокурарина и панкурониума, несколько меньше – для атракуриума и векурониума.

Суммируя все сказанное можно заключить, что фторотан – мощный летучий анестетик. Ввод в наркоз и выход из него наступают быстро, глубина наркоза легко контролируется. Препарат не раздражает дыхательный тракт, но вызывает достаточно выраженную депрессию сердечно-сосудистой системы, вызывая брадикардию, снижение сердечного выброса, что клинически проявляется снижением артериального давления. Он потенцирует эффект недеполяризующих мышечных релаксантов и вызывает расслабление гладкой мускулатуры, в том числе и матки. Наиболее важными недостатками фторотана является его способность вызывать сенситизацию миокарда к катехоламинам, а также потенциальная возможность вызывать повреждение печени, хотя тяжелая форма такого осложнения встречается очень редко.

Энфлюран

Энфлюран (2-хлор, 1,1,2-трифторэтил дифторметилловый эфир) очень широко использовался в США и развитых странах Европы в последние 20 лет, постепенно вытеснив фторотан в связи с угрозой гепатотоксичности последнего. Это летучая прозрачная жидкость с довольно приятным запахом. Воспламеняется только в концентрациях выше 5,7%. Энфлюран обладает низким коэффициентом распределения кровь/газ (1,8), так что ввод в наркоз и выход из него легко контролируются. Энфлюран несколько слабее фторотана по анестетической мощности, так что для вводного наркоза применяют концентрации до 5%, для поддержания – 1 – 2%. При применении в небольших концентрациях обладает анальгетическими свойствами, поэтому используется при перевязках и одно время использовался для обезболивания родов. Однако это последнее применение не нашло широкого распространения в связи с необходимостью длительного применения, что как правило сопровождается излишней седацией.

В отличие от фторотана энфлюран метаболизируется в организме в относительно небольших количествах, так что более 90% препарата выделяется в неизменном виде. Основной путь метаболизма – окисление до углекислого газа, дифторметоксидифторацетиловой кислоты, ионов фтора и хлора. Ферментиндукторы и

ингибиторы практически не влияют на скорость метаболизма энфлюрана печенью. Токсические реакции и реакции гиперчувствительности с повреждением печени встречаются очень редко и даже после длительной анестезии энфлюраном отмечаются лишь очень незначительные изменения функции печени, вскоре приходящие в норму.

Ионы фтора, которым приписывалась нефротоксическая роль, не играют существенного значения при использовании энфлюрана, так как их уровень повышается незначительно, хотя такое повышение может продолжаться длительное время – 24 – 48 часов.

Энфлюран не раздражает дыхательный тракт и вызывает некоторую бронходилатацию, хотя с этой точки зрения уступает фторотану. При спонтанной вентиляции энфлюран вызывает учащение дыхания со снижением дыхательного объема. При этом наблюдается угнетение дыхательного ответа на изменение P_aCO_2 в большей степени, нежели при использовании фторотана, что делает энфлюран наиболее мощным депрессантом дыхания из всех летучих анестетиков.

Дыхательный ответ на гипоксию и легочная гипоксическая вазоконстрикция при использовании энфлюрана угнетаются дозозависимым образом примерно в той же степени, что и другими летучими анестетиками.

Энфлюран вызывает снижение всех параметров деятельности сердечно-сосудистой системы. Этот эффект более выражен, чем при применении фторотана за исключением самых поверхностных уровней анестезии (0,5 МАК). Более того, равнозначное изменение вдыхаемой концентрации энфлюрана вызывает наибольшее угнетение сердечно-сосудистой системы, чем при использовании любого другого летучего анестетика. Поэтому порог безопасности энфлюрана ниже, чем у других сходных препаратов. Во время поверхностной анестезии (0,5 МАК) ударный объем и сердечный выброс не изменяются; снижение артериального давления происходит за счет некоторого снижения периферического сосудистого сопротивления. В более высоких концентрациях энфлюран значительно снижает сердечный выброс; при концентрации более 1,5 МАК сердечный выброс снижается до 50% от исходного уровня. Отрицательный инотропный эффект может быть усилен при одновременном применении β -блокаторов и блокаторов кальциевых каналов.

Частота сердечных сокращений не изменяется при 0,5 МАК, но с повышением концентрации отмечается ее повышение, что в какой-то степени уменьшает эффект

снижения сердечного выброса. Периферическое сосудистое сопротивление снижается на 25% независимо от глубины наркоза, что в сочетании со снижением сердечного выброса приводит к более выраженной гипотензии, чем при применении фторотана.

Коронарный кровоток при использовании энфлюрана либо не изменяется, либо несколько увеличивается.

Все галогенсодержащие анестетики потенциально могут вызывать сердечные аритмии, сенситизируя миокард к адреналину. Во время энфлюранового наркоза секреция биологически активных аминов снижается, так что с этой точки зрения энфлюран предпочтительнее фторотана. В отличие от фторотана, энфлюран вызывает очень мало изменений во времени проведения импульса через атриовентрикулярный узел, за исключением ситуаций одновременного применения блокаторов кальциевых каналов, когда длительность проведения увеличивается. Клинически этот феномен может выражаться в виде аритмий, особенно узловых. Однако на практике аритмии при применении энфлюрана встречаются редко даже тогда, когда применяется инфильтрация тканей местными анестетиками, содержащими адреналин. Поэтому энфлюран предпочтительнее фторотана в ситуациях, угрожающих развитием аритмий.

Концентрация энфлюрана 0,5 МАК нарушает ауторегуляцию церебрального кровотока, а увеличение ее до 1 МАК устраняет ее полностью, так что церебральный кровоток напрямую зависит от колебаний артериального давления. Эти изменения потенцируются гиперкарбией и угнетаются гипокарбией. Соответственно, энфлюран повышает внутричерепное давление при ЧМТ, уменьшая возможности ее регуляции. В нейрохирургии энфлюран не применяется.

Применение высоких (до 3%) концентраций энфлюрана вызывает изменения на ЭЭГ, особенно при гипокарбии (например, при гипервентиляции), которые указывают на наличие фокальной судорожной активности, наблюдаемую во время эпилептических судорог. Такая аномальная активность на ЭЭГ может быть уменьшена или полностью прекращена снижением концентрации энфлюрана и восстановлением нормального PaCO_2 . Тем не менее, подобные нарушения ЭЭГ могут продолжаться довольно длительное время (до 30 дней) после наркоза. И хотя такие изменения редко ассоциируются с какими-либо периферическими проявлениями, рекомендуется не применять энфлюран у больных эпилепсией или любыми другими судорожными синдромами.

Как и другие галогенсодержащие анестетики, энфлюран обладает непрямими мышечно-релаксирующими свойствами, усиливая эффект недеполяризующих мышечных релаксантов. Соответственно, рекомендуют снижение дозы последних при применении высоких концентраций энфлюрана.

Как и фторотан, энфлюран вызывает расслабление мускулатуры матки примерно в той степени.

Суммируя вышесказанное – энфлюран – это ингаляционный анестетик, обладающий характеристиками, общими для всех галогенсодержащих анестетиков. По сравнению с фторотаном он примерно в 2 раза слабее, хотя время вводного наркоза для обоих препаратов существенно не различается. Энфлюран не сенситизирует миокард к адреналину, поэтому вызывает гораздо меньше аритмий, чем фторотан. Энфлюран обладает более выраженными миорелаксирующими свойствами, чем фторотан. Препарат может вызывать эпилептиформные изменения на ЭЭГ и его не рекомендуют применять у больных эпилепсией. Энфлюран сравнительно мало метаболизируется и практически не вызывает нарушений функций печени и почек.

Сравнительная характеристика современных галогенсодержащих анестетиков

Десфлуран обладает более благоприятными физико-химическими свойствами по сравнению с другими ингаляционными анестетиками, т.к. его коэффициент распределения кровь/газ наименьший, что позволяет быстро реагировать на изменения его концентрации во вдыхаемой смеси, точно титровать глубину анестезии, достичь наиболее быстрого послеоперационного пробуждения пациента и раннего возвращения к нормальной повседневной жизни.

Все эти качества делают десфлуран одним из «идеальных ингаляционных анестетиков» для длительных операций, при которых необходимо быстрое пробуждение для неврологической оценки пациента (например, в нейрохирургии, амбулаторной хирургии). Также десфлуран обладает наименьшим коэффициентом распределения масло/кровь, что обуславливает потенциальное преимущество у хирургических больных, страдающих ожирением, и пожилых, которые имеют относительно большее содержание жира в организме, за счёт снижения массы мышечной ткани в процентах от массы тела во время нормального процесса старения. У десфлурана относительно низкая точка кипения = 23,5°C, что делает этот анестетик чрезвычайно летучим. Так как это значение близко к

температуре во многих операционных, то гарантировать полное насыщение пара при использовании стандартного испарителя невозможно.

В связи с этим, применяется специальный испаритель, калиброванный исключительно для десфлурана. Нагревание анестетика до 39°C под давлением 2 атм. обеспечивает точное дозирование. Десфлуран образует трифторуксусную кислоту в процессе биотрансформации в минимальных количествах, однако был описан лишь один казуистический случай развития острого некроза печени. Препарат хорошо переносится. Таким образом, десфлуран имеет несколько выгодных характеристик по сравнению с другими ингаляционными анестетиками, к которым относятся:

- самая быстрая скорость выхода из наркоза (минимальное среднее время интра- и после- операционного пробуждения), позволяющая хирургу раньше оценить состояние больного и реализовать концепцию ранней активации пациента;
- самый быстрый возврат защитных рефлексов дыхательных путей — среднее время послеоперационного восстановления функции глотания и защитных рефлексов дыхательных путей — кратчайшие сроки, необходимые для пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) или блоке интенсивной терапии (БИТ), и потенциал для более раннего возвращения к нормальной повседневной жизни;
- самый низкий метаболизм, что предупреждает развитие гепато- и нефротоксичности;
- особые преимущества при применении его у пожилых и тучных людей из-за низкой растворимости в крови и жировой ткани; эти свойства также позволяют быстро титровать глубину анестезии.

Физико – химические свойства ингаляционных анестетиков

Свойства	Галотан	Севофлуран	Изофлуран	Десфлуран
<i>Влияние на сердечно-сосудистую систему</i>				
Сократимость	↓↓↓	↓	↓	минимальное
ЧСС	↓↓	↓	↑↑	↑↑
Сосудистое сопротивление	↓	↓	↓↓	↓↓
Артериальное давление	↓↓	↓	↓↓	↓↓
«Коронарное обкрадывание»	нет	нет	возможно	нет
Спланхничный кровоток	↓	не влияет	не влияет	не влияет
Сенситизация к катехоламинам	↑↑↑	не влияет	не влияет	не влияет
<i>Влияние на дыхательную систему</i>				
Частота дыхания	↑	↑↑	↑↑	↑↑
Дыхательный объём	↓	↓	↓↓	↓↓
pCO ₂	не влияет	↑	↑↑	↑↑
<i>Влияние на ЦНС</i>				
Церебральный кровоток	↑↑↑	↑	↑	↑
Потребность мозга в кислороде	↓	↓	↓	↓
ЭЭГ-активность	подавление	подавление	подавление	подавление
Внутричерепное давление	↑↑	↑	↑	↑↑
<i>Прочие эффекты</i>				
Расслабление матки	умеренное	умеренное	умеренное	умеренное
Потенцирование миоплегии	умеренное	значимое	значимое	значимое
Анальгезия	умеренная	умеренная	умеренная	умеренная

Заключение

Ингаляционная анестезия на рубеже тысячелетия сделала качественный рывок вперед, что связано с последними достижениями в фарминдустрии, медицинском приборостроении и появлении новых технологий в анестезиологии. Именно поэтому, уже нынешнему поколению анестезиологов предстоит преодолеть сложившиеся стереотипы, привычки, традиции и консерватизм взглядов по отношению к ингаляционным методам анестезии.

Список использованной литературы

- Клиническая анестезиология. Морган Дж., Михаил М.С., Марри М.дж, пер. с англ. – М.: Бином - 2017 – 1216 с.
- Анестезиология. Национальное руководство. Под. Ред. А.А.Бунатяна, В.М.Мизикова. – М.: ГЭОТАР – Медиа -2017 – 1104 с.
- Анестезиология Рональда Миллера. – Р. Миллер. Пер. с англ. - М.: Человек - 2015
- Лихванцев В.В. Практическое руководство по анестезиологии. М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2011.
- Лихванцев В.В. Опасности и осложнения общей анестезии. М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2014.