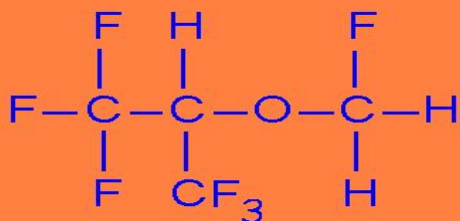




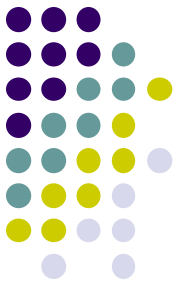
Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет

ИНГАЛЯЦИОННАЯ АНЕСТЕЗИЯ ИСТОРИЯ ПРОДОЛЖАЕТСЯ



Зав. кафедрой анестезиологии-реаниматологии и неотложной педиатрии ФП и ДПО

16 октября 1846 года в главном бостонском госпитале
Mass General Hospital



Уильям Мортон демонстрирует первый в мире наркоз диэтиловым эфиром при удалении подчелюстной опухоли.

W. T. G. Morton's
“Letheon”



«МОНУМЕНТ ЭФИРУ» скульптор Джон Квинси Адамс Ворд,
1868 г. Бостон



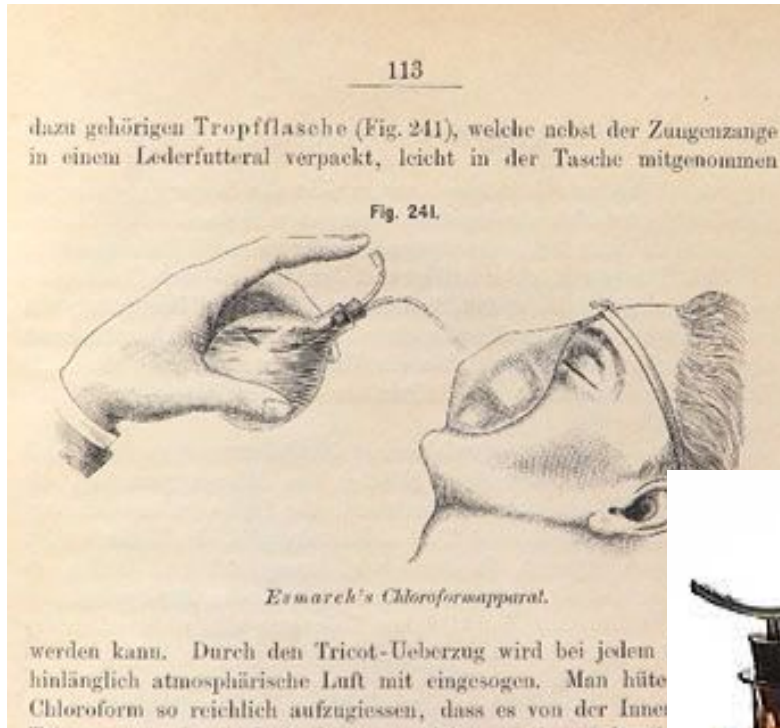
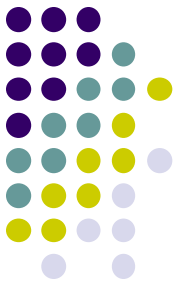
Три надписи на памятнике гласят:

«В благодарность за избавление от людских страданий жители Бостона воздвигли этот монумент»;

«Отмечается открытие того, что вдыхание эфира вызывает нечувствительность к боли. Впервые в мире испытано в Mass General Hospital»;

«Боли больше не будет».

От простого к сложному



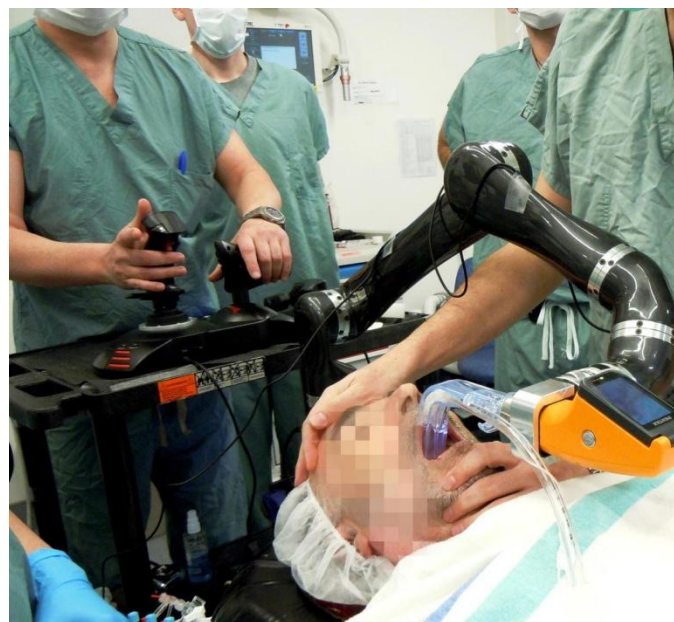
Маска Esmarch



**Современный
испаритель...**



Совершенству нет предела

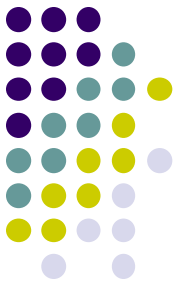


ОСОБЕННОСТИ АНЕСТЕЗИИ В ПЕДИАТРИИ

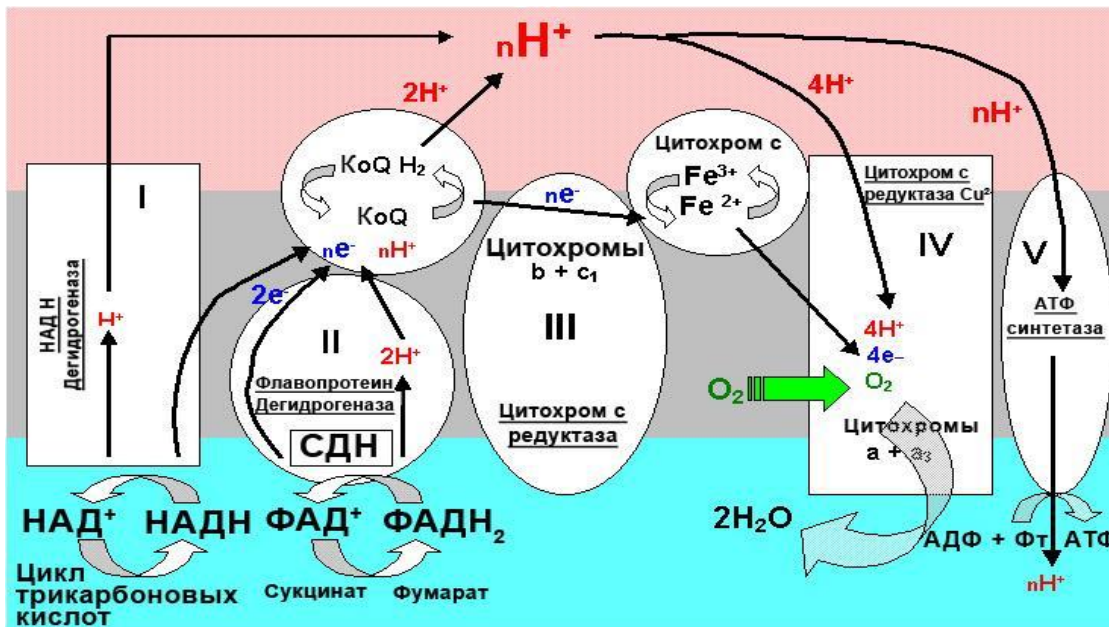


- Анатомо-физиологические особенности детского организма
- Психологические особенности ребенка
- Быстрая и комфортная индукция и быстрое восстановление после анестезии
- Безопасность анестезии

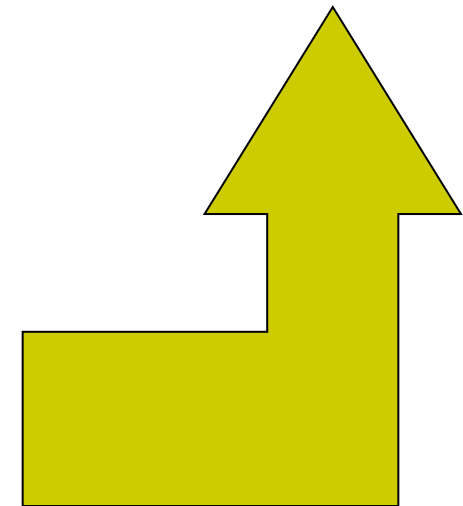
ОСНОВНОЕ РАЗЛИЧИЕ



- взрослые от 3 до 4 мл/кг/мин



- потребление O₂ выше, а возможности удовлетворить эти потребности снижены



- новорожденные от 6 до 9 мл/кг/мин

ЭВОЛЮЦИЯ ИНГАЛЯЦИОННЫХ АНЕСТЕТИКОВ



Клинические
преимущества



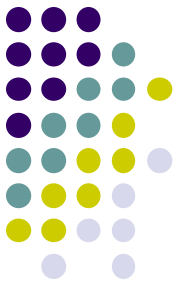
Увеличение стоимости

ПРЕИМУЩЕСТВА ИНГАЛЯЦИОННОЙ АНЕСТЕЗИИ СОВРЕМЕННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ



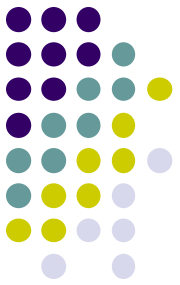
- **Возможность регулировать глубину анестезии**
- **Мощная анестетическая активность препарата**
- **Быстрое пробуждение и возможность ранней активизации больных**
- **Сокращение применения опиоидов и более быстрое восстановление функции ЖКТ**
- **Элиминация анестетика мало зависит от функции печени и почек**

«ИДЕАЛЬНЫЙ» АНЕСТЕТИК



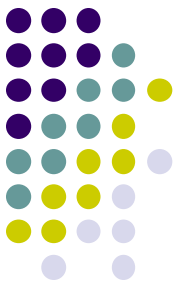
- ❖ должен вызывать быструю и комфортабельную индукцию.
- ❖ длительность анестезии должна быть легко контролируема.
- ❖ глубина анестезии должна быть легко измеряема и изменяема.
- ❖ способ введения препарата должен быть максимально прост.
- ❖ препарат по возможности не должен иметь побочных эффектов.
- ❖ у препарата не должно быть токсических метаболитов.
- ❖ выведение препарата не должно быть связано с функцией печени или почек.
- ❖ действие препарата должно быть достаточно специфичным.
- ❖ препарат должен обладать достаточной широтой терапевтического действия.

Факторы, влияющие на поступление, распределение и выделение ингаляционных анестетиков



- Альвеолярная концентрация
- Растворимость в крови
- Растворимость в тканях, в том числе в нервной
- Альвеолярная вентиляция
- Минутный объем кровообращения
- Мозговой кровоток

Минимальная альвеолярная концентрация – основная характеристика ингаляционного анестетика (Eger et al., 1965)



Индекс анестетической силы препарата!

МАК — это такая альвеолярная концентрация анестетика, которая обеспечивает отсутствие реакции на стандартный хирургический стимул (разрез кожи) у 50 % больных при давлении, равном 1 атмосфере, т. е. на уровне моря.

Большую роль играет парциальное давление ингаляционного агента в мозге!!!

МАК эквивалентен показателю ED_{50} в фармакологии.



A Comparative Study of Halothane and Halopropane Anesthesia

Including Method for Determining Equipotency

Giles Merkel, M.D., and Edmond I. Eger, II, M.D.

HALOPROPANE ($\text{CHF}_2\text{CF}_2\text{CH}_2\text{Br}$) is a fluorinated hydrocarbon possessing the desirable anesthetic attributes of nonflammability, appropriate volatility, chemical stability and low toxicity. This is one of two promising drugs recently synthesized by the du Pont Company. A preliminary report by Fabian *et al.*¹ indicated that the first compound $\text{CHF}_2\text{CF}_2\text{CH}_2\text{Cl}$, was an acceptable anesthetic except that its use was accompanied by a high incidence of cardiac arrhythmias, including transient ventricular fibrillation. The second compound (halopropane) differs from the first by substitution of bromine for chlorine. After determi-

from responding by gross movement to a painful stimulus such as tail clamping or varying electrical currents applied to sensitive mucous membranes. This alveolar concentration was abbreviated as MAC 1.0. Anesthetic depth was then expressed as the ratio of alveolar concentration of anesthetic to the MAC 1.0. For example, if 0.6 per cent halothane was found to be the minimal anesthetic concentration it was called MAC 1.0 and 1.8 per cent alveolar halothane was MAC 3.0. We made no attempt to assess comparable levels of anesthetic depth other than as corresponding multiples of MAC 1.0.

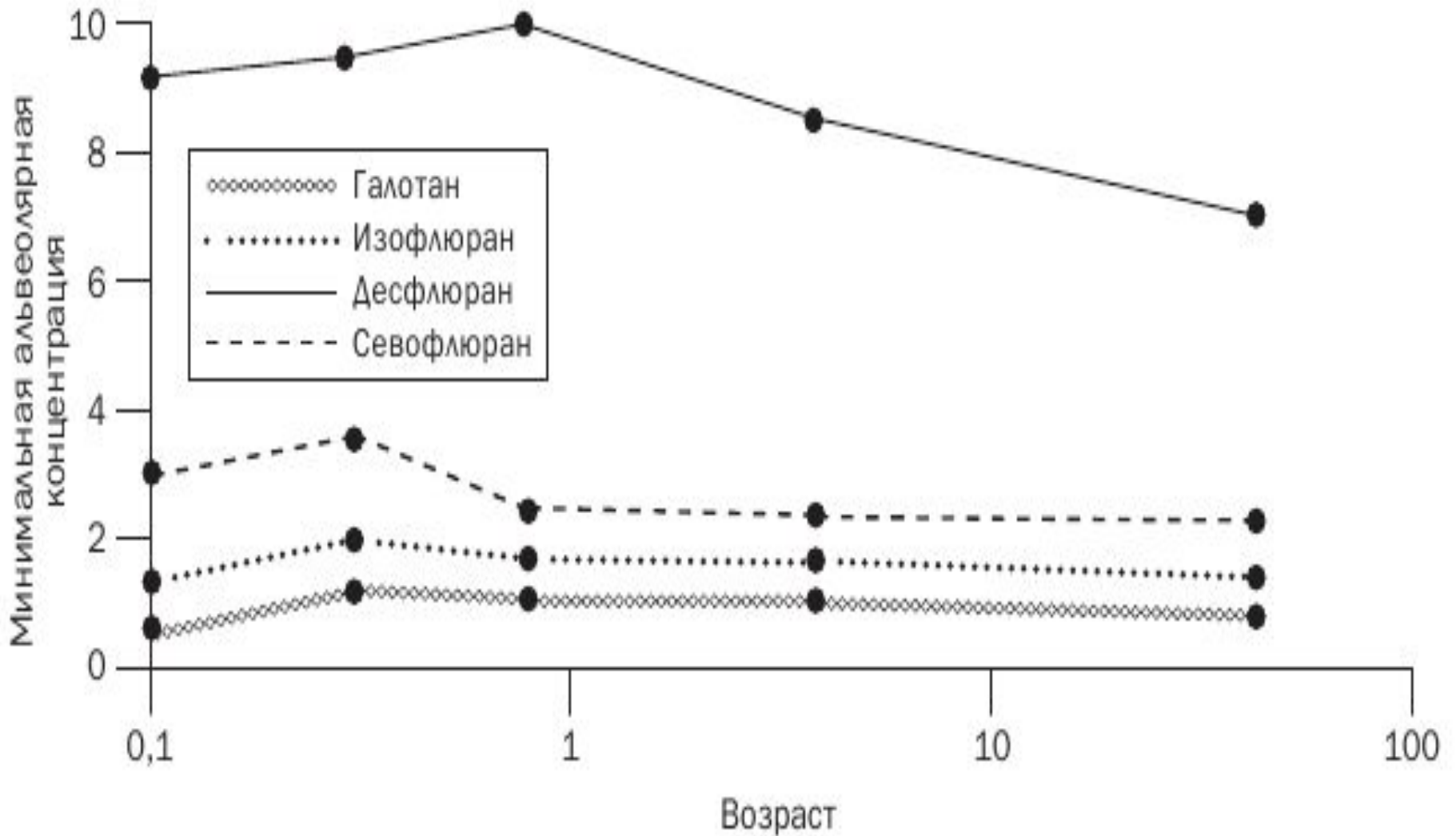
ВИДЫ МИНИМАЛЬНОЙ АЛЬВЕОЛЯРНОЙ КОНЦЕНТРАЦИИ



- MAK_{LMA} – минимальная альвеолярная концентрация, необходимая для постановки ларингеальной маски
- MAK_{INT} - минимальная альвеолярная концентрация, необходимая для интубации трахеи
- MAK_{EXT} - минимальная альвеолярная концентрация, необходимая для экстубации
- MAK_{AWAKE} – характеризует выраженность гипнотического компонента и определяется как МАК, необходимая для блокировки продуктивного ответа на вербальные стимулы у 50% пациентов
- MAC_{BAR} – характеризует анальгетический компонент и определяется как МАК ингаляционного анестетика, достаточная для блокады адренергической реакции на любой стимул у 50% пациентов

МАК АНЕСТЕТИКОВ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВОЗРАСТА

(Miller R.D. et al., 2010)

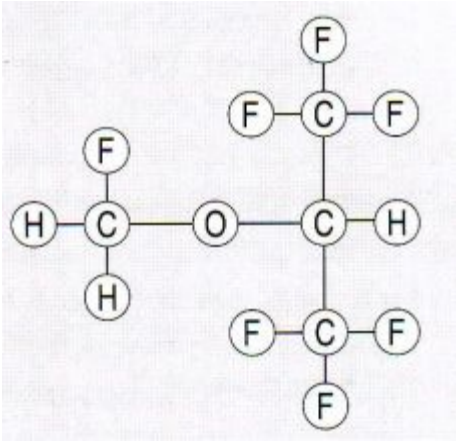
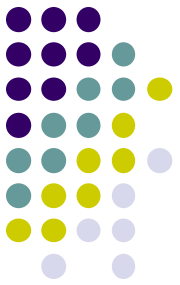


Свойства современных ингаляционных анестетиков



Характеристика	Галотан	Севофлуран	Десфлюран
<i>Влияние на сердечно-сосудистую систему</i>			
Сократимость	Выраженное угнетение	Угнетение	Минимальное воздействие
Частота сердечных сокращений	Умеренная брадикардия	Не влияет	Умеренная тахикардия
ОПСС	Уменьшение	Уменьшение	Уменьшение
Артериальное давление	Умеренное снижение	Снижение	Снижение
Коронарное обкрадывание	Нет	Нет	Нет
Кровоснабжение внутренних органов	Уменьшение	Не влияет	Не влияет
Сенситизация к катехоламинам	Резко выражена	Не влияет	Не влияет
<i>Влияние на дыхательную систему</i>			
Частота дыхания	Умеренное тахипноэ	Значительное тахипноэ	Умеренное тахипноэ
Дыхательный объем	Уменьшение	Уменьшение	Уменьшение
РаСО ₂	Не влияет	Повышение	Повышение
<i>Прочие эффекты</i>			
Церебральный кровоток	Значительное усиление	Усиление	Усиление
Потребность мозга в кислороде	Снижение	Снижение	Снижение
Потенцирование миоплегии	Умеренное	Значимое	Значимое
Гипноз	Выраженный эффект	Выраженный эффект	Выраженный эффект
Аналгезия	Умеренная	Умеренная	Умеренная
Миоплегия	Выраженный эффект	Умеренная	Умеренная
Вегетативная защита	Мощный парасимпатомиметик	Умеренный парасимпатомиметик	Умеренный симпатомиметик

ПРЕИМУЩЕСТВА СЕВОФЛУРАНА



- Хорошо переносится, не раздражает дыхательные пути и не имеет резкого запаха, идеален для масочной индукции
- Быстрая индукция, быстрое восстановление, высокая управляемость
- Обладает кардио- и нейропротективным эффектом
- Не вызывает брадикардии у детей по сравнению с галотаном, не обладает аритмогенным эффектом
- Снижает риск возникновения гипотензии, особенно у детей младше одного года
- Более безопасен для использования у детей с врожденными заболеваниями сердца
- Не накапливается в организме, отсутствует гепато- и нефротоксичность

ВЛИЯНИЕ СЕВОФЛУРАНА И ДЕСФЛУРАНА НА РЕАКТИВНОСТЬ ВЕРХНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ

Klock P.A.J., Czeslick E.G. et al., 2001



64 ПАЦИЕНТА

I группа:
СЕВОФЛУРАН
(n=16)

1-е исследование:
1,0 МАК
2-е исследование:
1,8 МАК

II группа:
СЕВОФЛУРАН
(n=16)

1-е исследование: 1,8
МАК
2-е исследование:
1,0 МАК

III группа:
ДЕСФЛУРАН
(n=16)

1-е исследование: 1,8
МАК
2-е исследование:
1,0 МАК

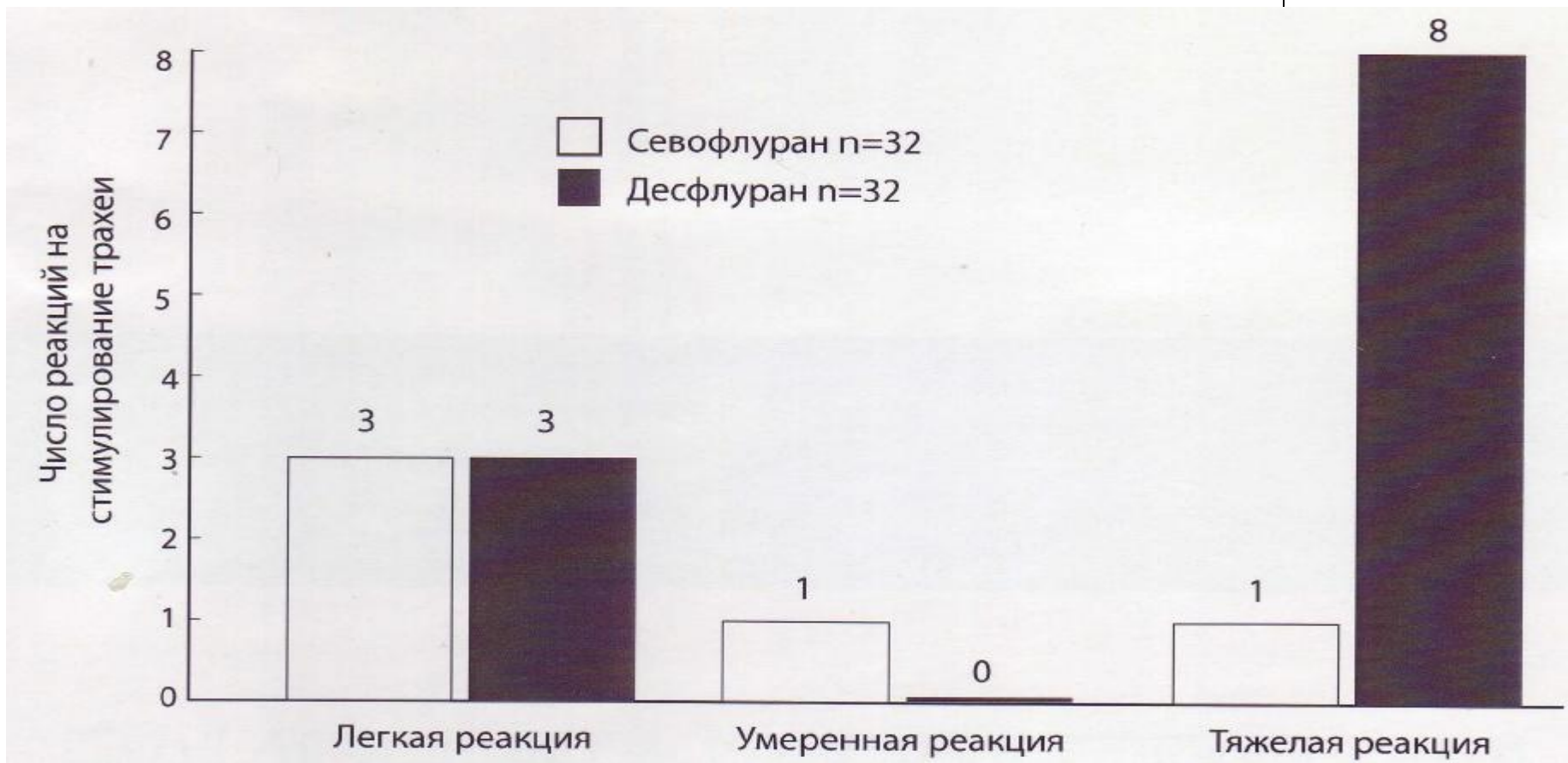
IV группа:
ДЕСФЛУРАН
(n=16)

1-е исследование: 1,8
МАК
2-е исследование:
1,0 МАК

- Результаты:** При дозировке 1,0 МАК у пациентов на фоне ингаляционной анестезии десфлураном отмечалась более выраженная реакция на раздувание манжетки с большей частотой развития кашля и связанными с этим изменениями гемодинамики ($p < 0,05$).

ВЛИЯНИЕ СЕВОФЛУРАНА И ДЕСФЛУРАНА НА РЕАКТИВНОСТЬ ВЕРХНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ

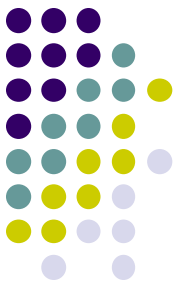
Klock P.A.J., Czeslick E.G. et al., 2001



Результаты: Реакция на раздувание манжетки отсутствовала у 27 пациентов на фоне ингаляционной анестезии севофлураном и у 21 пациента – на фоне ингаляции десфлурана ($p < 0,05$).

БРОНХОДИЛАТИРУЮЩИЙ ЭФФЕКТ СЕВОФЛУРАНА

Goff M.J., Arain S.R. et al., 2000



- **Цель исследования:** Оценка влияния севофлурана и десфлурана на сопротивление дыхательной системы после интубации трахеи и начала ингаляционной анестезии. **Материалы и методы:** Обследовано 50 пациентов, нуждающихся в плановых хирургических вмешательствах в условиях комбинированной общей анестезии на основе десфлурана (I группа, n=20); севофлурана (2 группа, n=20) и тиопентала (III группа, n=10). **Премедикация:** мидазолам, 1 мг, фентанил, 50 мкг. **Индукция:** мидазолам, 1 мг, фентанил до суммарной дозы 2 мкг/кг, тиопентал, 5 мг/кг), инициация и поддержание миоплегии: сукцинил-холин 1,25 мг/кг, рокурония бромид, 0,3 мг/кг. ИВЛ с flow=4 л/минуту; FiO₂=0,7; ЧД=8/минуту; Vt=10 мл/кг. **Поддержание анестезии:** десфлуран (7 об.%); севофлуран (2,3 об.%), тиопентал натрия (0,25 мг/кг/минуту, в/венно). Сопротивление дыхательной системы оценивали путем расчета интегрального показателя сопротивления респираторной системы (сопротивление грудной клетки + сопротивление дыхательных путей + комплаинс легких). Исследование проводили на V этапах: через 30 с после интубации трахеи, до начала ингаляции анестетиков); через 2,5; 5,0; 7,5 и 10 минут от начала ингаляции анестетика. Третья группа служила контрольной по отношению к первой и второй.

БРОНХОДИЛАТИРУЮЩИЙ ЭФФЕКТ СЕВОФЛУРАНА

Goff M.J., Arain S.R. et al., 2000



- Заключение:** Десфлуран вызывает увеличение сопротивления респираторной системы после интубации трахеи, подобно тиопенталу, что особенно выражено у курящих пациентов, что сопровождается высоким риском развития бронхообструктивного синдрома на ранних стадиях анестезии. В отличие от тиопентала и десфлурана, **севофлуран вызывает достоверное уменьшение сопротивления респираторной системы, предупреждая развитие бронхоспазма, независимо от статуса курения.**

Respiratory effects of desflurane anesthesia on spontaneous ventilation in infants and children.

Behforouz N, Dubousset AM, Jamali S, Ecoffey C.

Département d'Anesthésie-Réanimation, Hôpital de Bicêtre, Université Paris-Sud, Le Kremlin Bicêtre, France.

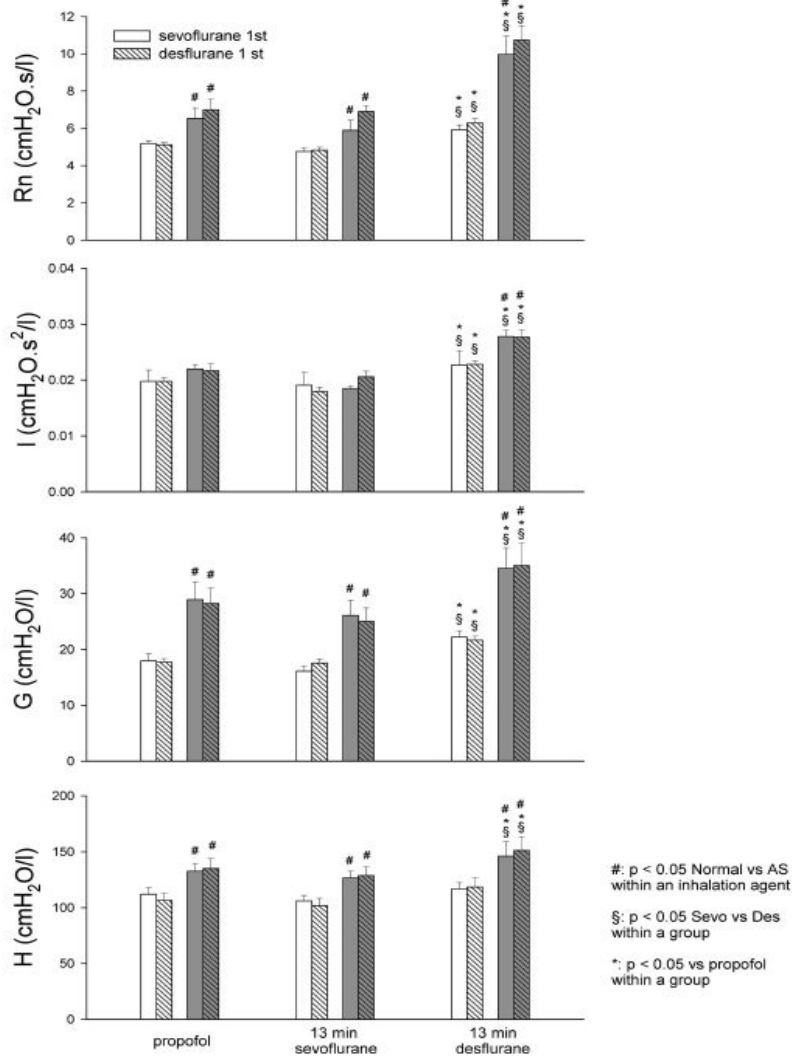
	Дети до 2-х лет			Дети старше 2-х лет		
	0.5	1	1.5	0.5	1	1.5
RR (breaths/min)	39 ± 7*	41 ± 8*	41 ± 8	28 ± 7	30 ± 7	35 ± 9†
V _T (mL/kg)	7.0 ± 1.2	4.9 ± 0.9†	3.0 ± 0.8††	6.7 ± 2.5	4.9 ± 1.4†	2.4 ± 1.0††
V _E (mL · kg ⁻¹ /min)	277 ± 75*	198 ± 58*†	125 ± 47	176 ± 40	140 ± 29†	85 ± 34††
V _T /T _I (mL · kg ⁻¹ · s ⁻¹)	11.9 ± 3.5*	8.6 ± 2.8†	6.0 ± 2.6††	7.9 ± 2.7	6.5 ± 1.8†	3.6 ± 1.3††
T _I /T _{TOT}	0.40 ± 0.36	0.40 ± 0.39	0.37 ± 0.06	0.39 ± 0.06	0.40 ± 0.07	0.41 ± 0.04
PETCO ₂ (mm Hg)	50 ± 8	56 ± 11	62 ± 9††	47 ± 5	50 ± 6	58 ± 6††
AI (%)	39 ± 57	67 ± 81	191 ± 183	20 ± 38	48 ± 95	58 ± 80
TD (%)	11 ± 12	17 ± 16	28 ± 22	13 ± 9	19 ± 12	19 ± 13

Десфлуран вызывает угнетение дыхания при концентрациях выше 1 МАК за счет уменьшения дыхательного объема. **При сохраненном спонтанном дыхании необходимо соблюдать осторожность на фоне ингаляции десфлюрана в высоких концентрациях.**

Desflurane but not sevoflurane impairs airway and respiratory tissue mechanics in children with susceptible airways.

von Ungern-Sternberg BS, Saudan S, Petak F, Hantos Z, Habre W.

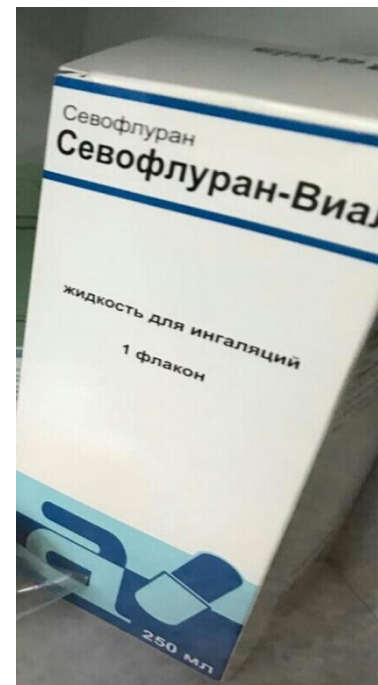
Pediatric Anesthesia Unit, Geneva Children's Hospital, University Hospitals of Geneva, Geneva, Switzerland.



Применение десфлурана у детей с повышенной реактивностью бронхов сопровождается значительным увеличением сопротивления дыхательных путей и других показателей биомеханических свойств легких с заметным сужением просвета дыхательных путей (18,2 + / - 2,8% против 53,9 + / - 5%, p < 0,001).

Полученные результаты подчеркнули вредные эффекты десфлурана на дыхательные пути, особенно у детей с повышенной реактивностью бронхов, в отличие от позитивного влияния севофлурана, ставя под сомнение возможность использования десфлуран у данной категории пациентов.

ОРИГИНАЛ ИЛИ ДЖЕНЕРИК?



Форма выпуска

СЕВОРАН

Жидкость для ингаляций.

По 100 мл или 250 мл во флаконе из полиэтилена нафталата темного цвета, закрытом специальной укупорочной системой (типа Quik-Fil) из полиацетата/полиэтилена с одетым сверху защитным пленочным колпачком с голографическими логотипами компании на металлизированной ленте. Один флакон вместе с инструкцией по применению в картонной пачке или шесть флаконов с инструкцией по применению в коробку из гофрированного картона с картонным разделителем.

Форма выпуска

Севофлуран

Жидкость для ингаляций.

По 250 мл в алюминиевые флаконы, покрытые изнутри эпоксифеноловой смолой. Флаконы закрывают пластиковым завинчивающимся колпачком с внутренней прокладкой из политетрафторэтилена.

6 флаконов вместе с инструкцией по применению помещают в картонную коробку.

Форма выпуска

Севофлуран-Виал

Жидкость для ингаляций.

По 100 мл или 250 мл во флакон из коричневого прозрачного стекла герметично закрытый навинчиваемой алюминиевой крышкой с контролем первого вскрытия, с пластиковой прокладкой, на каждый флакон наклеивают этикетку.

Каждый флакон вместе с инструкцией по применению помещают в пачку картонную.

30 пачек картонных помещают в коробку картонную (для стационаров).

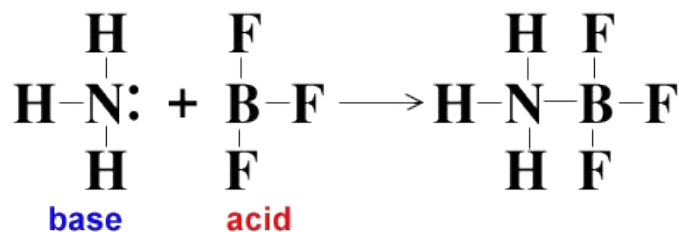
Кислоты Льюиса



Севофлуран, как и все ингаляционные анестетики подвержен **деградации**

Один из видов деградации вызывается **кислотами Льюиса**

Кислота Льюиса – это любое соединение, способное принять электронную пару на незаполненную орбиталь. К кислотам Льюиса относятся как обычные протонсодержащие кислоты (HCl, H₂SO₄ и др.), так и апротонные кислоты, оксиды и галиды металлов.



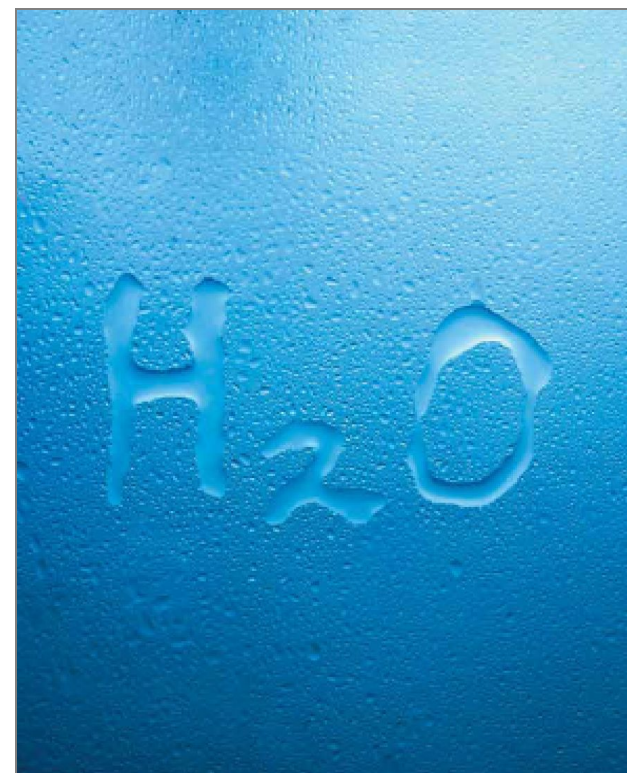
FeCl₃, Fe₂O₃, AlCl₃, Al₂O₃, SbCl₃, TiCl₄, BCl₃, BF₃

Как защитить севофлуран от взаимодействия с кислотами Льюиса

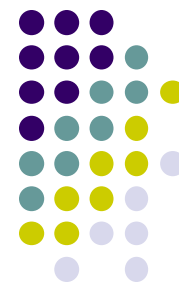


Вода защищает севофлуран от разрушения кислотами Льюиса

Вода обеспечивает стабильность лекарственной формы



Содержание воды в севофлуране различных производителей



Севоран - воды должно быть не менее 0,03% (то есть не менее 300 ppm – согласно инструкции) и не более 0,20% (то есть не более 2000 ppm); а на самом деле содержится 0,07% = 700 ppm.

Севофлуран-Виал (протокол испытаний в РФ №83 от 28 апреля 2017 г) воды должно быть – не более 0,1% (то есть не более 1000 ppm); а на самом деле 0,002% = 20 ppm;

Севофлуран (Бакстер) – воды должно быть не менее 130 ppm на самом деле 57 ppm воды

Kharasch E.D. et al. Sevoflurane formulation water content influences degradation by Lewis acids in vaporisers. Anesthesia & Analgesia. 2009. 108; 6: 1796-1802



- **Выводы:**

Низкое содержание воды в дженериках севофлурана значительно влияло на деградацию севофлурана

Образование **фтористоводородной кислоты**, а также общая концентрация продуктов деградации были значительно выше в лекарственных формах с низким содержанием воды в сравнении с Севораном производства Эбботт

Воздействие маловодных форм севофлурана на испарители сопровождалось их **повреждением** - разрушением (травлением) стекла смотровой зоны и металлических деталей приемной части устройства заправки

A

Новый



New

B

Эбботт



Used with Abbott Ultane

C

Used with US Baxter Sevoflurane

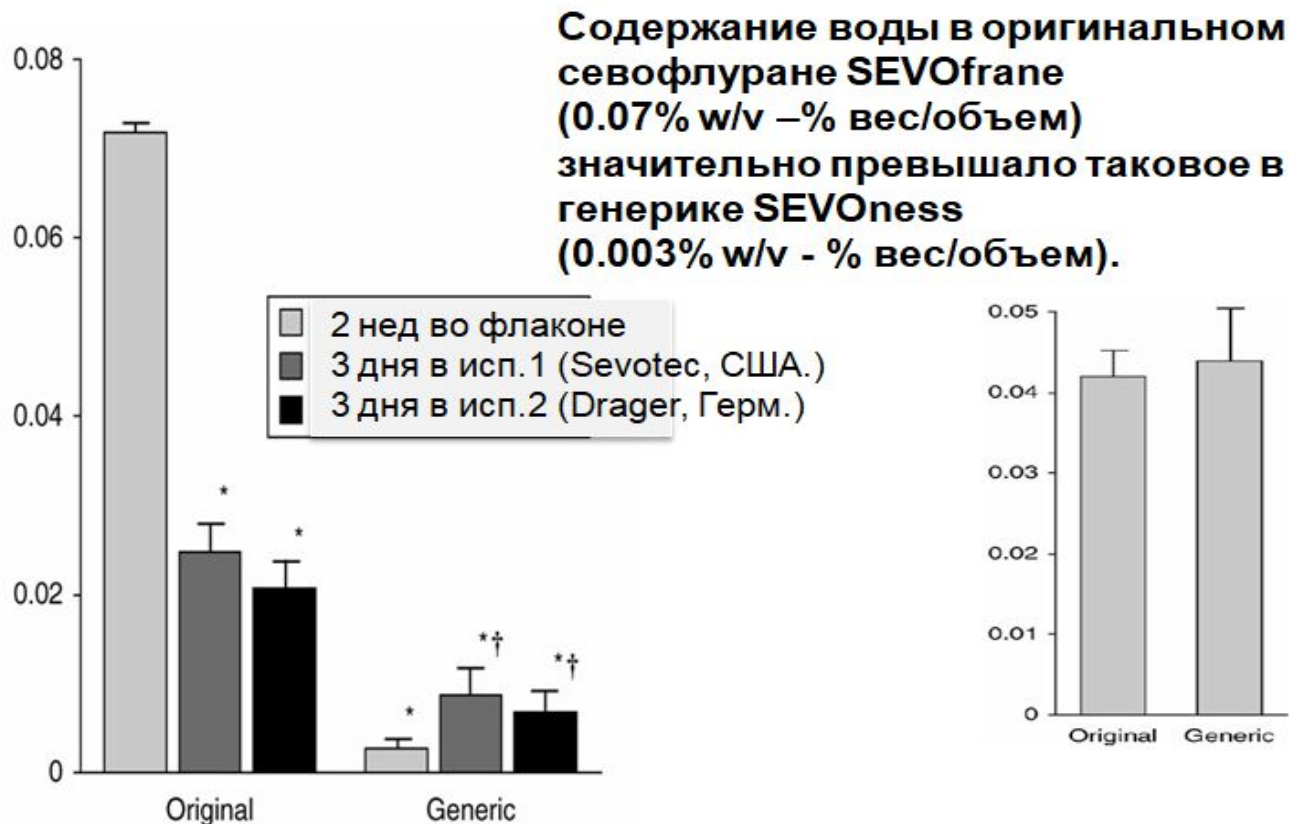


D

Used with Minrad Eraidin



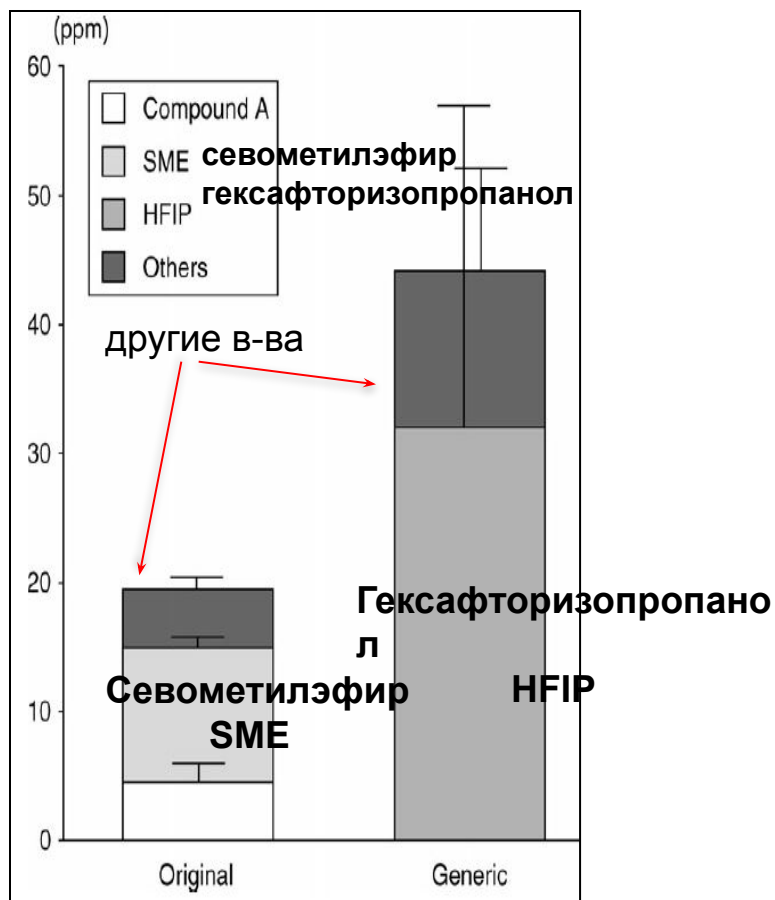
Севофлуран оригинальный и генерический: есть ли разница в составе?



Содержание воды в оригинальном, «мокром» севофлуране значительно снижалось за 3 дня в испарителе.

По содержанию фторид-ионов препараты севофлурана не различались

Севофлуран оригинальный и генерический: есть ли разница в составе?

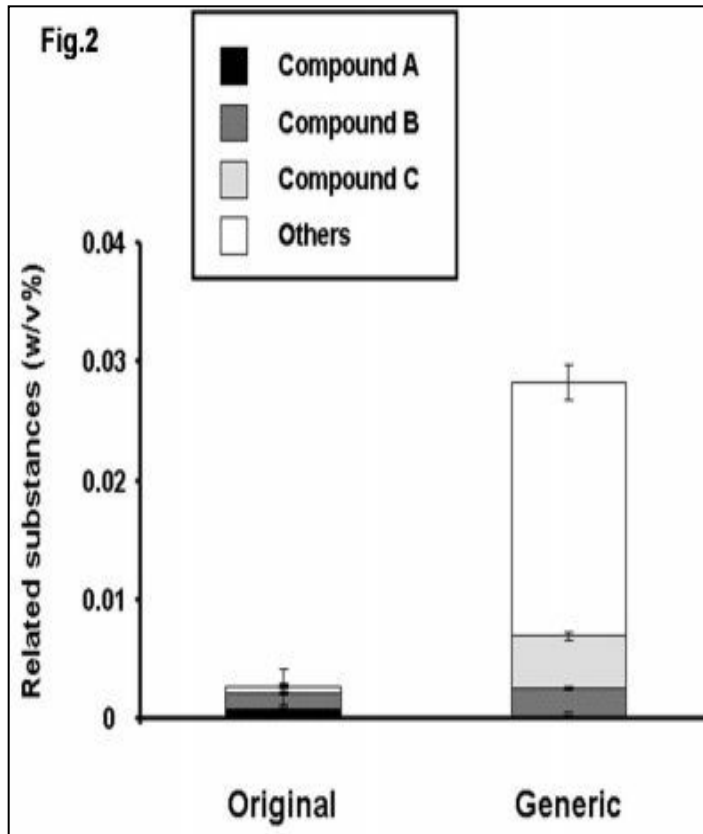
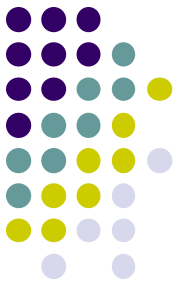


1. Оригинальный севофлуран содержит: субстанцию А, севометилэфир и другие в-ва (примеси).
2. Хотя генерик не содержит субстанции А или севометилэфира, он содержит гексафторизопропанол и другие примеси.

Общее содержание других примесей в генерике достоверно выше ($P < 0.05$), чем в оригинальном севофлуране.

Клиническое значение этих различий неизвестно.

Севофлуран оригинальный и генерический: есть ли разница в составе?



Sevofrane®; Maruishi
Pharmaceutical Co.,
Ltd., Japan).

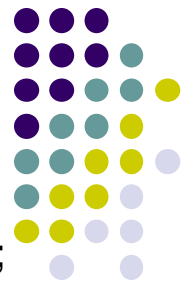
Sevoflurane Mylon, Inc.

Содержание других (неизвестных) примесей в генерическом севофлуране было примерно в 10 раз больше, чем в оригинальном препарате ($p < 0.01$).

Об этом следует помнить в клинической практике.

Оригинальный севофлуран также содержит больше воды, чем его воспроизведенный аналог.

Севофлуран оригинальный и генерический: есть ли разница в действии в клинических условиях?



1. Sevoflurane Likid® (Abbott Laboratories, Istanbul, Turkey);
2. Sojourn® (Adeka İlaçSanayi, Samsun, Turkey).

Проспективное рандомизированное исследование на 70 б-х, ASA I - II, 18-65 лет; операции грыжесечения или уретролитотрипсии.

Демографические показатели одинаковы.

Наркоз LMA.

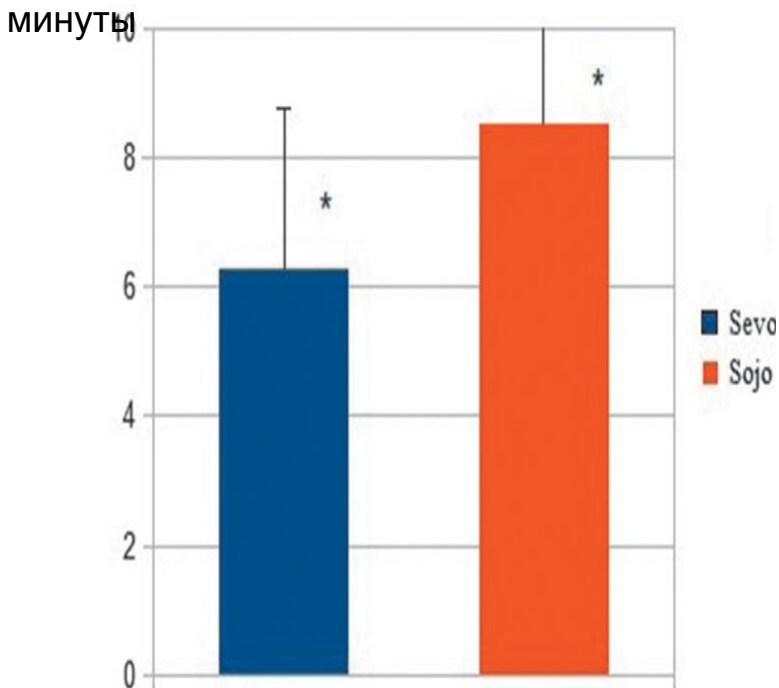
Индукция – пропофол.

По 35 б-х в каждой группе.

FGF = 6 /мин.

Время достижения 1 МАК в группах оригинального и воспроизведенного препаратов севофлуранов (мин) .

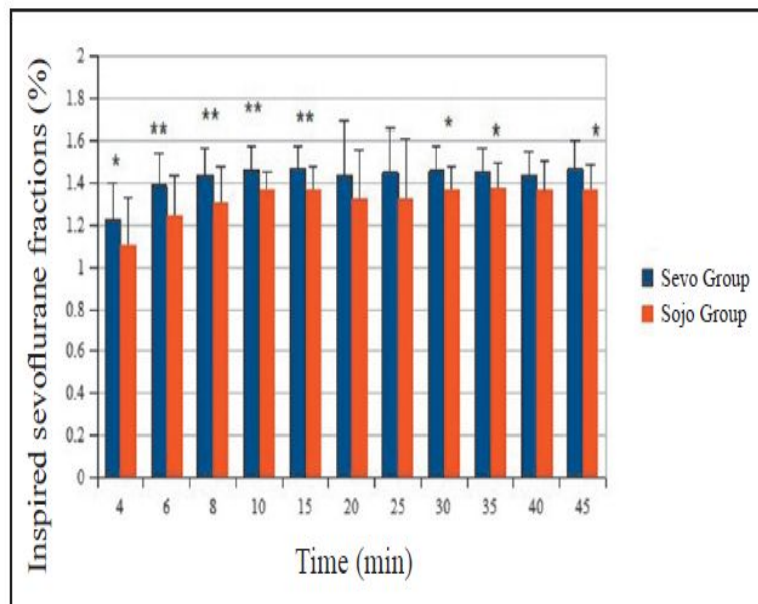
	SEVO	SOJO	p
Время достижения 1 МАК после индукции (мин)	6,3 ±2,4	8.5 ± 5,2	<0,05



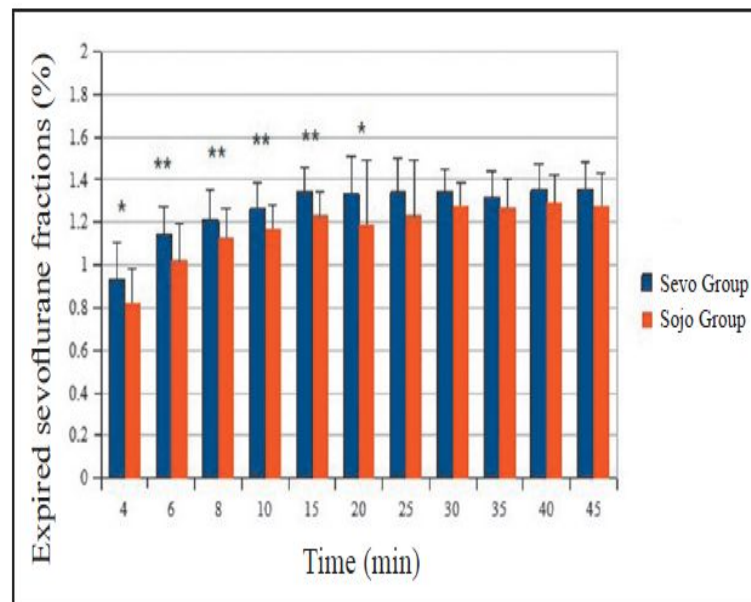
Время достижения 1 МАК было достоверно короче в группе оригинального севофлурана, чем в группе воспроизведенного севофлурана.



Севофлуран оригинальный и генерический: есть ли Разница в действии в клинических условиях?



Концентрации оригинального севофлурана на вдохе были выше, чем концентрации воспроизведенного севофлурана на 4, 6, 8, 10, 15, 30, 35 и 45 минутах анестезии ($P < 0.05$)

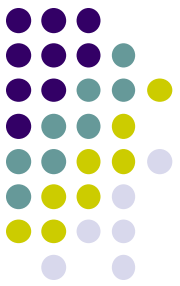


Концентрации оригинального севофлурана на выдохе были выше, чем концентрации воспроизведенного севофлурана на 4, 6, 8, 10, 15 и 20 минутах анестезии ($P < 0.05$)

Оригинальный севофлуран обеспечивал более высокие фракции препарата на вдохе и выдохе во время поддержания анестезии по сравнению с воспроизведенным аналогом. Показатели пробуждения и характеристики НЕ на различались.

Оригинальный севофлуран и воспроизведенный.

ИТОГИ



- Оригинальный севофлуран содержит достоверно большее количество воды, которая защищает его от разложения в присутствии кислот Льюиса.
- В силу разных путей синтеза оригинального и воспроизведенного севофлуранов в конечных продуктах содержатся разные примеси.
- Содержание других в-в или неидентифицированных разного рода примесей в воспроизведенных севофлуранах во много раз больше, чем в оригинальном севофлуране.
- Имеются данные о различиях в показателе условия хранения оригинального и воспроизведенных препаратов севофлурана.
- Имеются данные о нарушениях кислотно-щелочного баланса воспроизведенного севофлурана.
- Имеются данные о коррозии коннекторов при использовании воспроизведенного севофлурана.
- Имеются данные о клинических различиях действия оригинального и воспроизведенного севофлурана.

Благодарю за внимание

