

Кафедра анестезиологии и
реаниматологии ПСПбГМУ

**Индукция и поддержание
современной ингаляционной
анестезии: клинические и
методические аспекты**

Коростелев Ю.М.

Принципы современной анестезиологии

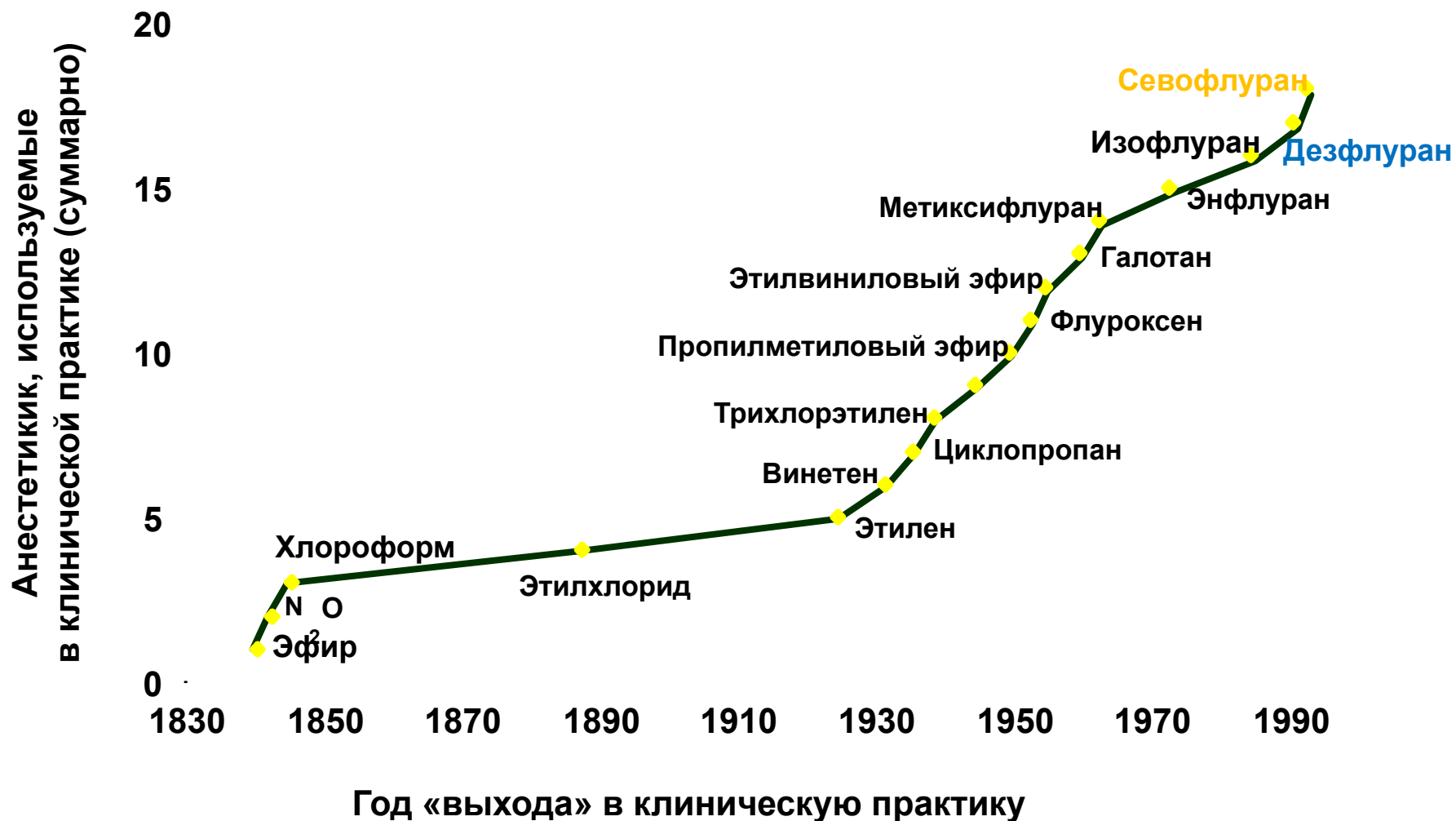
- Эффективность – максимум желаемого эффекта при минимальных концентрациях
- Надежность – гарантия качества анестезии
- Безопасность – препараты должны обладать минимальным побочным эффектом
- Комфортность для пациента – пациент не должен испытывать неприятных ощущений

«**Ингаляционная анестезия** наиболее показана при длительных и травматичных операциях, тогда как при относительно малотравматичных и непродолжительных вмешательствах преимущества и недостатки ингаляционных и внутривенных методик взаимокомпенсируются»

Современная ингаляционная анестезия.

- Современный анестетик.
- Современный испаритель.
- Современная система эвакуации отработанных газов.
- Применение minimum flow anaesthesia.

История развития (эволюция) ингаляционной анестезии



Ситуация на сегодняшний день

В настоящее время на фармацевтическом рынке США и большинства стран мира используются шесть ингаляционных анестетиков:

- Эфиры
1. закись азота
 2. галотан
 3. севофлуран
 4. энфлуран
 5. изофлуран
 6. десфлуран



+ ксенон? (в России с 1999 г.)

Переломный момент

- После появления Галотана - первого невоспламеняющегося анестетика (1956 г), одна из глобальных проблем ингаляционной анестезии была решена



- С этого момента более пристальное внимание можно было уделить удобству анестетиков и безопасности для пациентов

ХАРАКТЕРИСТИКИ ОСНОВНЫХ ИНГАЛЯЦИОННЫХ АНЕСТЕТИКОВ.

ПРЕПАРАТ	Даты получ. и внедр.	МВ, Д	Точка Кип., °С	Коэффициенты распределения: ¹			Р _{нап.} ² торр	Огне- опасн. ³	Р-ция с адсорб.	Раздр. ДП	Сенс. м-да к катехол.	Влияние на :			Метабо- лизм, %	Концентрации:		
				Кровь/газ	Мозг/кровь	Жир/кровь						МAB	СИ	ОПСС		МАК	Инд.	Подд.
Закись азота	1772 1844	44	-88	0,47	1,1	2,3	(40 247)	-	-	-	-	-	↓	↑	0	105	≤ 75	50-75
Диэтил. эфир	1540 1846	74	35	12,1		5	429	2-82	-	+	-		↓	↑		1,9	10-30	5-15
<i>Хлороформ</i>	1831 1847	119	61	7,3			162			+	++		↓↓↓	↓		0,5	1-2	0,7-1,5
<i>Хлорэтил</i>		64,5	13	3,0			995	4-67		-			↓↓			2,0	3-4	— ⁵
Флуороксен		126	43	1,4			289	4		-						3,5	10-12	5-7
Циклопропан	1882 1933	42	-33	0,42			4 845	2-60	-	-	++	-	-	↑		9,2	25-45	10-20
Ксенон	1897	131	-108					-		-	-	-	-	-	0	71	≤ 75	
<i>Трихлорэтилен</i>	1864 1935	131	87	9,15			61	9-65	+	-	+		↓	↑		0,17	2-2,5	1-1,5
Метоксифлуран	1958 1960	165	105	12-15	2,0	38	25	5-28	— ⁴	-	-		↓	↓		0,2	2-3	0,25-1
Галотан	1951 1956	197	50	2,36	2,9	51	243	-	-	-	++	↓	↓↓	-	20	0,75	1-4	0,5-2
Энфлуран	1963 1966	184,5	56	1,8-1,9	1,4	36	175	6	-	-	+	↓↓↓	↓↓↓	↓↓	2,5	1,7	2-5	1,5-3
Изофлуран	1965 1970	184,5	49	1,43	2,6	45	239	6	-	+	-	↓↓	↓	↓↓↓	0,17-0,2	1,15	2-4	1-2,5
Дезфлуран	 1988	168	23,5	0,42	1,3	27	664	18-21	-	+	-		↓	↓	0,02	7,3	7-15	6-7
Севофлуран	1972 1981	200	58,5	0,6-0,7	1,7	48	157	-	+	-	-		↓	↓	2,5-3	2,0	2-4	1,7-2,5

Полужирным шрифтом набраны названия современных и перспективных анестетиков, *курсивом* – устаревших и нерекомендуемых препаратов.

¹ коэффициент распределения Ostwald'a – это отношение установившихся концентраций вещества между двумя фазами (растворителями); величины коэффициентов даны для 37 °С.

² давление насыщенных паров вещества при 20 °С.

³ даны концентрации вещества в огне- и взрывоопасных смесях с O₂.

⁴ метоксифлуран интенсивно поглощается резиной (шлангами, мешком, мехом и т. д.), что удлиняет выход из анестезии и в целом снижает ее управляемость.

⁵ из-за малой терапевтической широты для поддержания анестезии хлорэтил не использовали.

Формулы соединений, не вытекающие из их названий:

Флуороксен	CF ₃ -CH ₂ -O-CH=CH ₂
Метоксифлуран	CHCl ₂ -CF ₂ -O-CH ₃
Галотан	CF ₃ -CHClBr
Энфлуран	CHFCl-CH ₂ -O-CHF ₂
Изофлуран	CF ₃ -CHCl-O-CHF ₂
Дезфлуран	CF ₃ -CHF-O-CHF ₂
Севофлуран	(CF ₃) ₂ -CH-O-CH ₂ F

Севофлуран (историческая справка)

- 1968 - синтезирован севофлюран
- 1975 - экспериментальная фаза
- 1981 - клинические исследования
- 1990 - зарегистрирован в Японии
- 1995- разрешен в Европе и США
- 2005 — зарегистрирован в России



Севофлуран

Торговое наименование: севоран
Международное наименование: севофлуран (Sevoflurane)
Действующее вещество: севофлуран
Лекарственная форма: жидкость для ингаляций
Форма выпуска: флакон 100 и 250 мл



Разрешен к использованию в РФ (П 016015/01 **25.11.04**)

«Летучая» (парообразующая) жидкость

Гексафторизопропанол - исходное сырье для получения анестетика



Производитель: **Abbott Laboratories, USA**

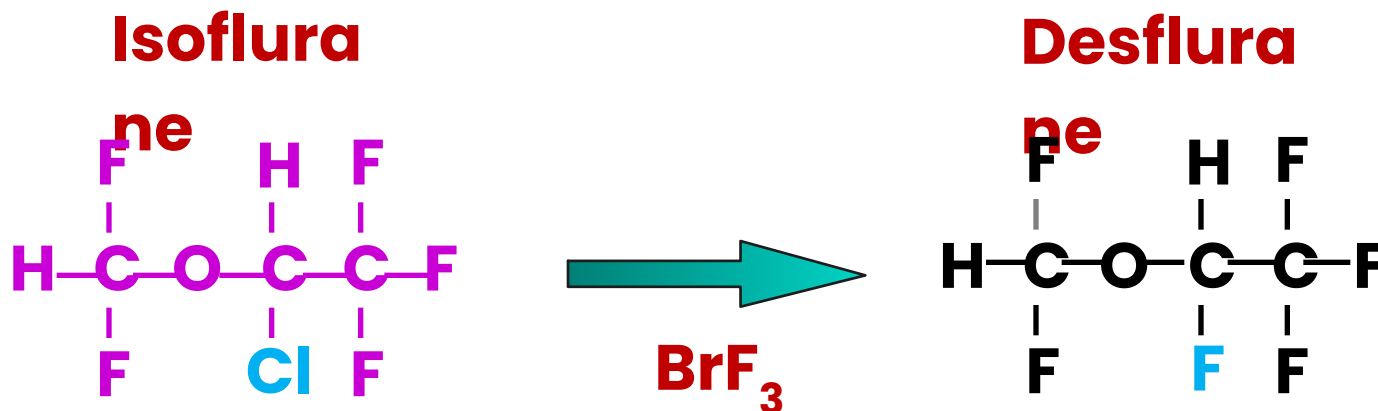
Потребность в Севофлуране рынка США оценивается в 100 т/год, Японии в 150 т/год.

Десфлуран – химическая формула

Изменение всего одного атома в изофлуране (трифторидом брома)...

... Атом хлора замещен атомом фтора - резко снижена растворимость десфлурана в крови и тканях

ДЕСФЛУРАН полностью фторирован



Эффекты: □ стабильность □ давление пара
□ растворимость □ мощность

***Синтез
давления насыщенного пара
и
удельной теплоты парообразования
– понятие ЛЕТУЧЕСТИ жидкости***

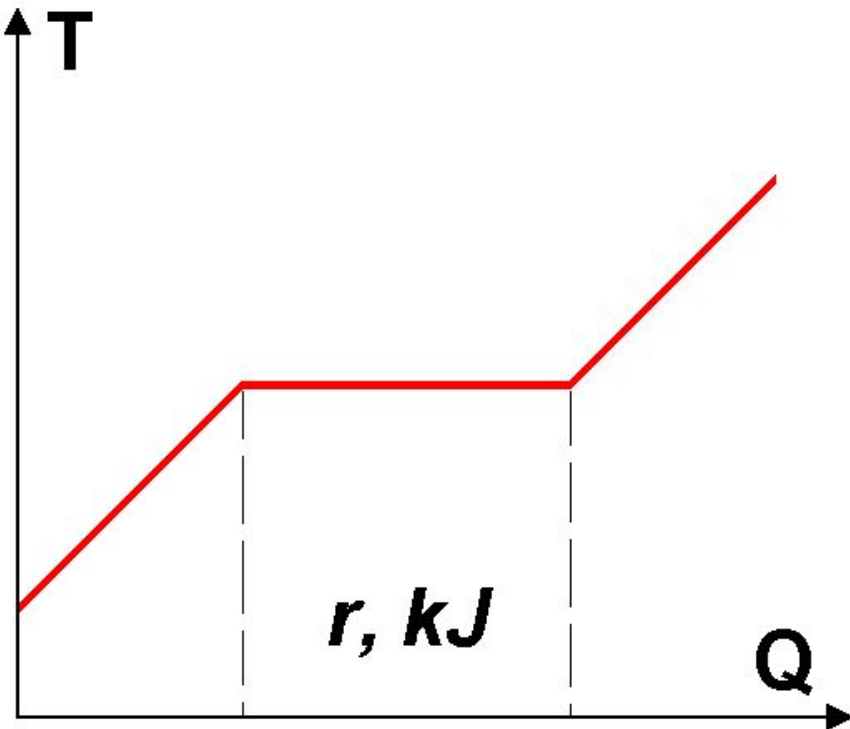


Очень важно помнить, что насыщенный пар ведет себя не так, как обычный газ, являющийся сильно ненасыщенным паром. Для него не выполняются газовые законы: так, сжатие приводит не к росту давления (оно максимально!), а к конденсации пара в жидкость...

Удельная теплота парообразования – количество теплоты, которое необходимо, чтобы перевести 1 кг жидкости в пар при постоянной температуре.

Ранее часто называлась «скрытой теплотой п

Зависит от:
вещества,
давления,
температуры.



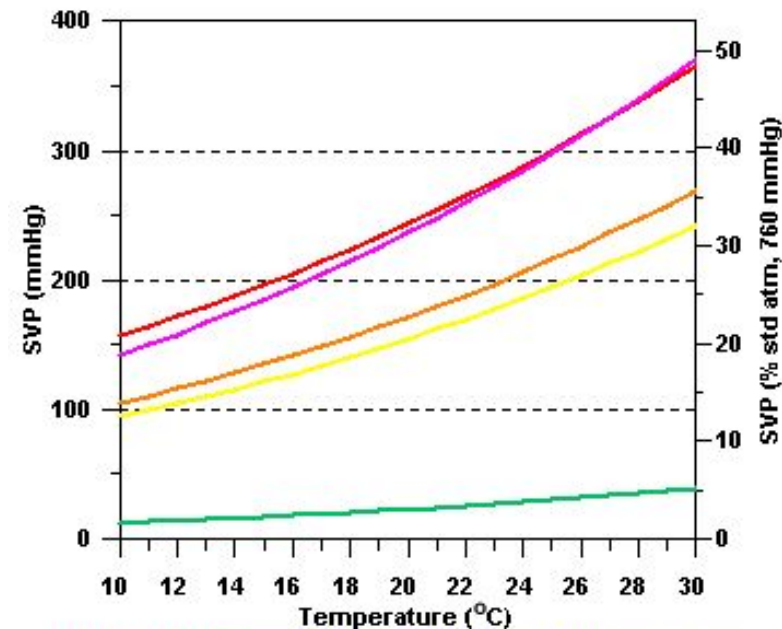
***Удельная теплота парообразования
некоторых веществ
при температуре кипения***

Вещество	$r, \text{кДж} \cdot \text{кг}^{-1}$
Аммиак	1370
Бензин	300
Вода	2260
Керосин	220
Фреон-12	168
Этиловый спирт	963
Этиловый эфир	355

Давление насыщенного пара – зависящий от температуры предел, до которого возрастает давление пара над жидкостью (т.е. равновесное давление между жидкостью и паром).

Эта величина определяет интенсивность испарения жидкости.

Зависит от:
вещества,
температуры.



Halothane Isoflurane Enflurane Sevoflurane Methoxyflurane

Давление насыщенного пара некоторых анестетиков при 20 °С

Вещество	P, мм рт. ст.
Закись азота	20247
Этиловый эфир	429
Хлороформ	162
Хлорэтил	995
Трихлорэтилен	61
Метоксифлуран	25
Галотан	243
Энфлуран	175
Изофлуран	239
Дезфлуран	664
Севофлуран	157

Давление насыщенного пара – интенсивность испарения жидкости

	Boiling Point (°C)	Vapor Pressure (mm Hg at 20°C)
--	-----------------------	-----------------------------------

Desflurane	23.5	664
Halothane	50.2	243
Isoflurane	48.5	239
Sevoflurane	58.5	157

Современная ингаляционная анестезия.

- Современный анестетик.
- Современный испаритель.
- Современная система эвакуации отработанных газов.
- Применение minimum flow anaesthesia.

Испаритель для десфлурана



- Точка кипения десфлурана $23,5^{\circ}\text{C}$ требует применения термокомпенсирующего испарителя
- Испаритель специально разработан и откалиброван для десфлурана (шкала 0 - 18%)

Классификация испарителей

- В круге циркуляции и вне круга
- Высокого и низкого сопротивления (Plenum/Drawover)
- С качественной и с количественной дозировкой
- По наличию термостабилизации



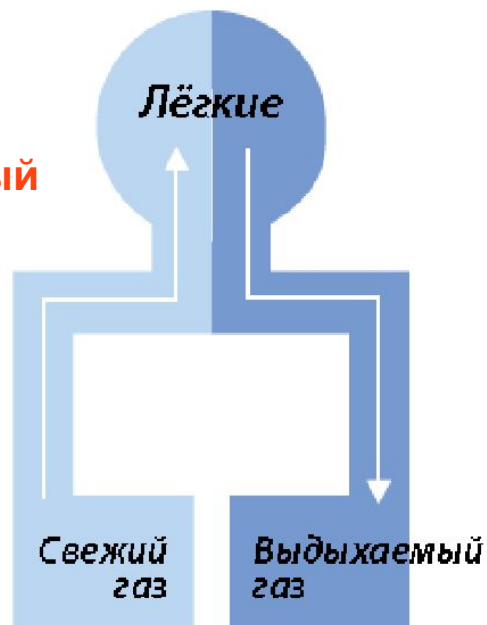
Современная ингаляционная анестезия.

- Современный анестетик.
- Современный испаритель.
- Современная система эвакуации отработанных газов.
- Применение minimum flow anaesthesia.

Классификация контуров

Нереверсивный

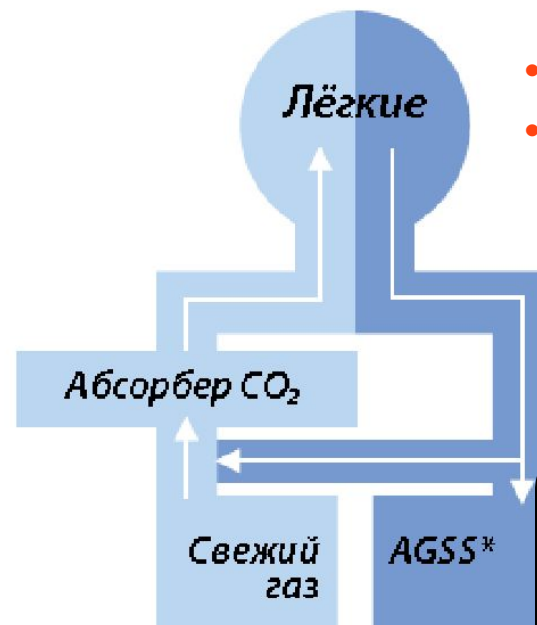
- клапанный
- бесклапанный



- Вдыхаемый и выдыхаемый газ отделены.
- Скорость потока свежего газа выше минутного объема дыхания, минимум на 50%.

Реверсивный

- маятниковый
- циркуляционный



- Освобождение выдыхаемой смеси от CO_2 .
- Скорость потока свежего газа ниже минутного объема дыхания.
- Снижение стоимости анестезии.

- Закрытый
- Полузакрытый
- Полуоткрытый
- Открытый

Классификация потоков свежей смеси

Газоток в контуре	Название
> 4 л/мин.	Высокий газоток High flow anesthesia
0,5–1 л/мин.	Низкий газоток Low flow anesthesia
< 0,5 л/мин.	Минимальный газоток Minimal flow anesthesia
Равен поглощению газов и паров анестетика в данный момент времени	Закрытый контур Closed system anesthesia

Классификация потоков свежей смеси

SIMIONESCU 1986, Модификация Baker AB 1994.

- ОЧЕНЬ ВЫСОКИЙ ПОТОК - > 4 л/мин
- ВЫСОКИЙ ПОТОК - 2 - 4
- СРЕДНИЙ ПОТОК - 1 - 2
- НИЗКИЙ ПОТОК - 500- 1000 мл/мин
- МИНИМАЛЬНЫЙ ПОТОК - 250-500
- МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ ПОТОК - 250

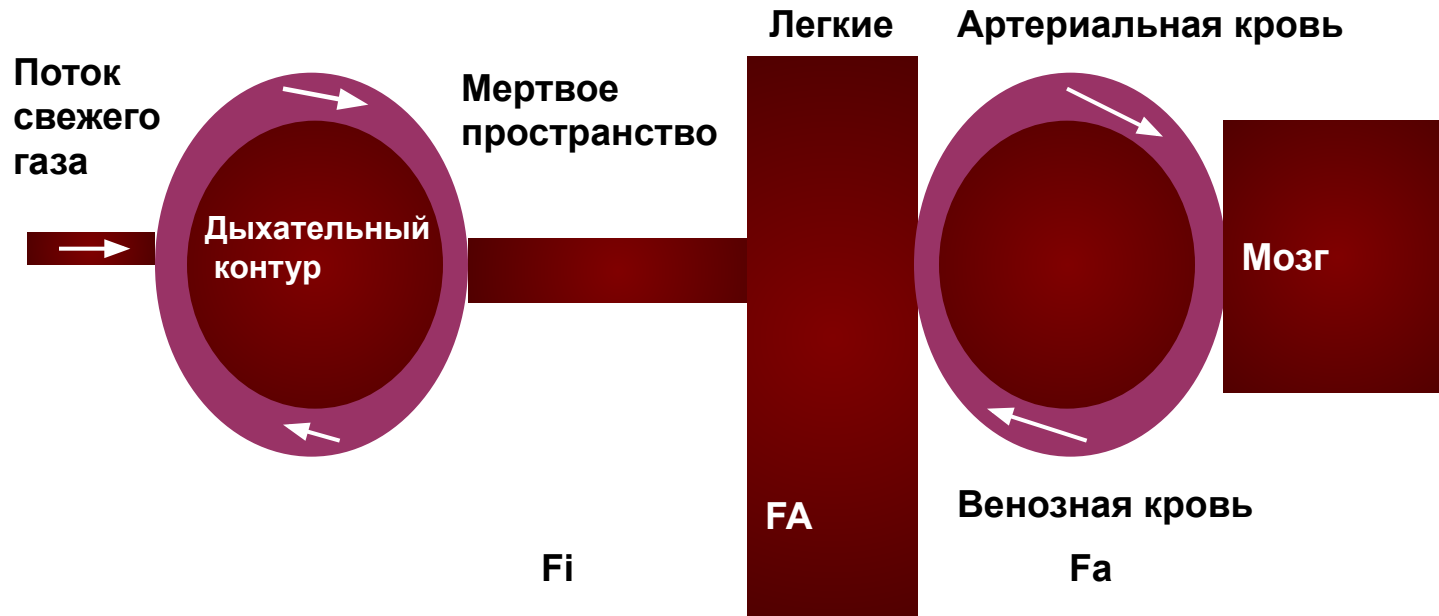
(Baker A.B. “Low flow and closed circuits”, Anaesth Intensive Care 1994; 22:341-2)

Преимущества анестезии на низких потоках

- экономит медицинские газы и ингаляционные анестетики;
- снижает потери тепла и влаги, тем самым нормализует микроклимат в трахеобронхиальном дереве и препятствует проникновению инфекции;
- снижает вероятность развития непреднамеренной гипотермии;
- защищает персонал и окружающую среду от воздействия анестетиков;



Барьеры между наркозным аппаратом И ГОЛОВНЫМ МОЗГОМ



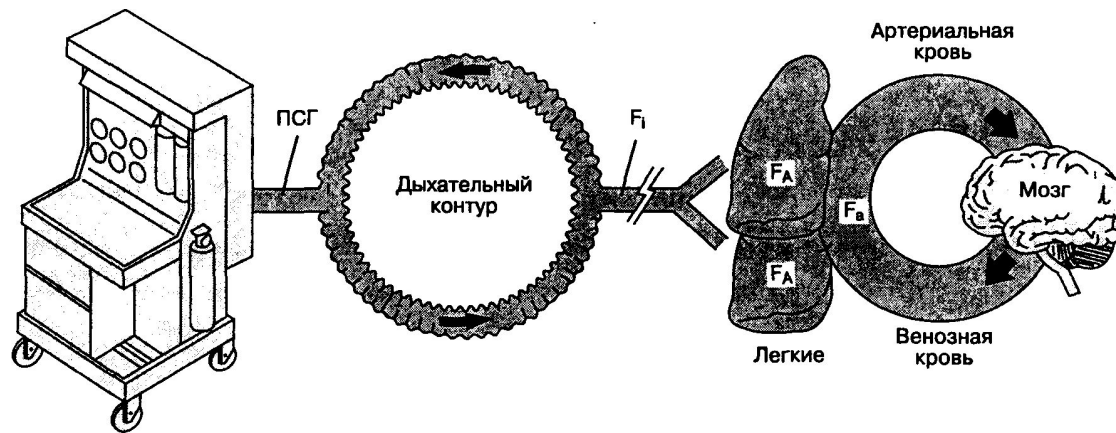
Растворимость Альвеолярный кровоток СИ

- Растворимость и поглощение
- Летучесть (ДНП)
- Мощность (МАК)
- Фармакологические эффекты

Фармакокинетика ингаляционных анестетиков или что происходит с анестетиком в организме

*Движущая сила ингаляционной анестезии -
разница в парциальном давлении*

- F_i – фракционная концентрация анестетика во вдыхаемой смеси
- F_A – фракционная альвеолярная концентрация анестетика
- F_a – фракционная концентрация анестетика в артериальной крови

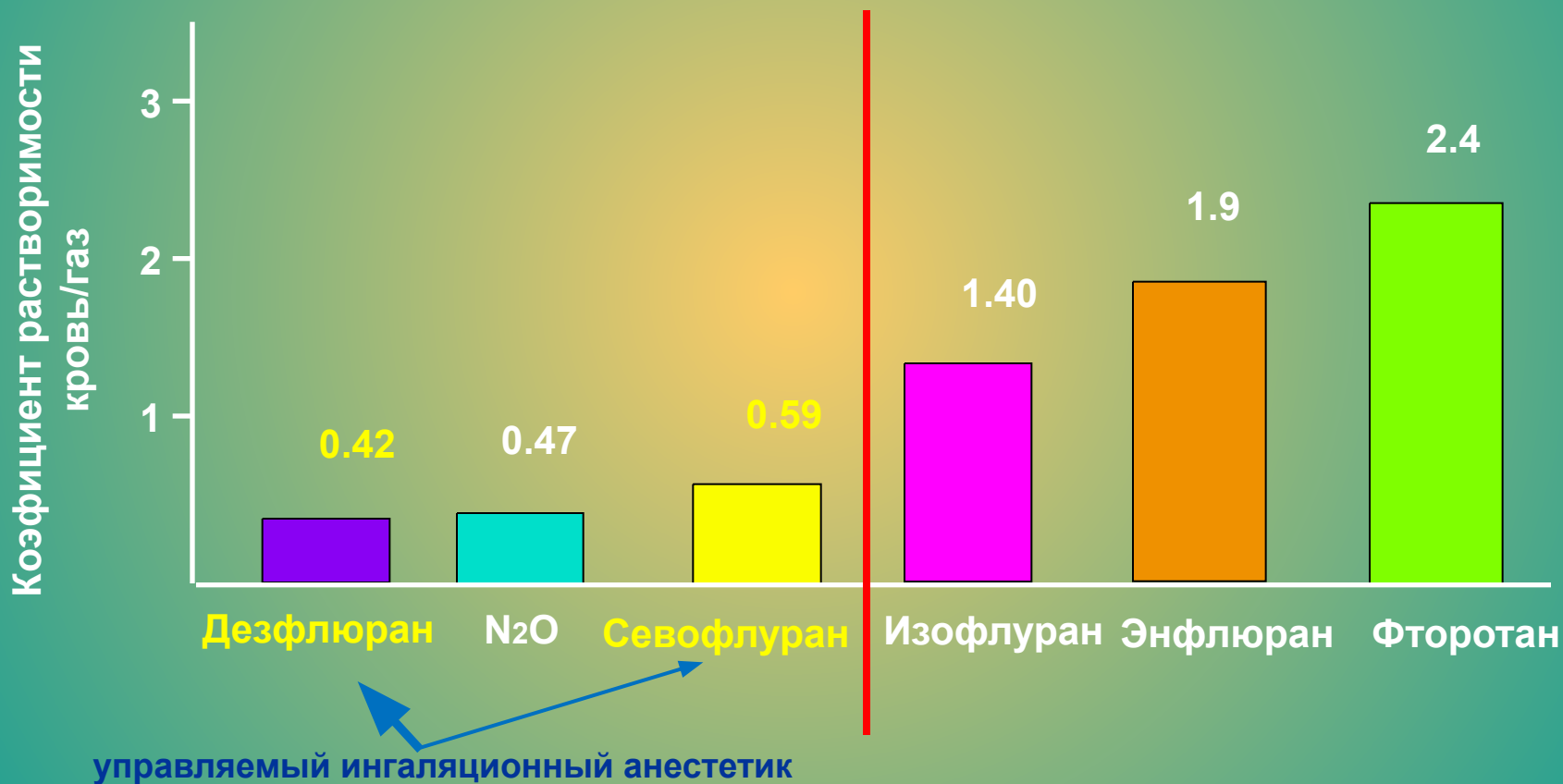


F_i – фракционная концентрация анестетика во вдыхаемой смеси

- ◆ Поток свежего газа
- ◆ Объем дыхательного контура
- ◆ Абсорбирующая способность поверхностей, соприкасаемых со смесью

Чем больше поток свежего газа, меньше объем дыхательного контура и ниже абсорбция, тем точнее концентрация анестетика во вдыхаемой смеси соответствует концентрации, установленной на испарителе

Коэффициент растворимости кровь/газ

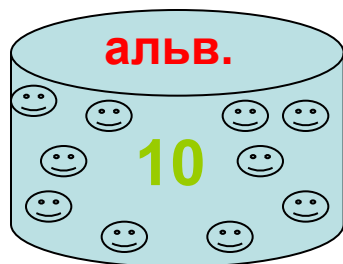


λ (газ/кровь распределение)

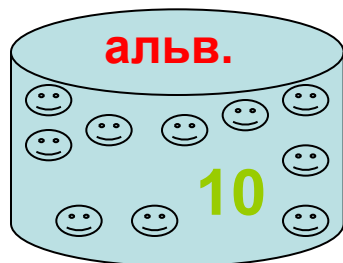
коэффициент растворимости Освальда - отношение концентраций анестетика в двух фазах в состоянии равновесия

Низкорастворимые анестетики (закись азота) поглощаются кровью значительно медленнее, чем высокорастворимые (галотан). Емкость крови для закиси азота составляет 47% от емкости газа. Таким образом, для достижения равновесия в крови должно раствориться почти в 5 раз больше галотана, в 3 раза изофлурана, чем закиси азота.

ISO (1,38)
GAL (2,4)



N₂O (0,47)
При 37С



Растворимос
ть
высокая
(K=кровь/газ)

- FA
- P парциальное
в альвеолах
и в крови

растут

медленно !!!

Диффузия в кровь ▼

Л
е
г
к
и
е
(
F
A
)

Действующая/
растворенная
фракции

ткани

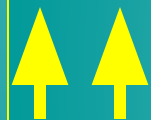
Растворимос
ть
низкая
(K=кровь/газ)

- FA
- P парциальное
в альвеолах
и в крови

растут

быстро !!!

Диффузия в кровь ▲



Требуемая концентрация газа
во вдыхаемой смеси



Время на индукцию



Итак: больше коэффициент, выше растворимость, больше анестетика поглощается, медленно растет FA, индукция занимает много времени.

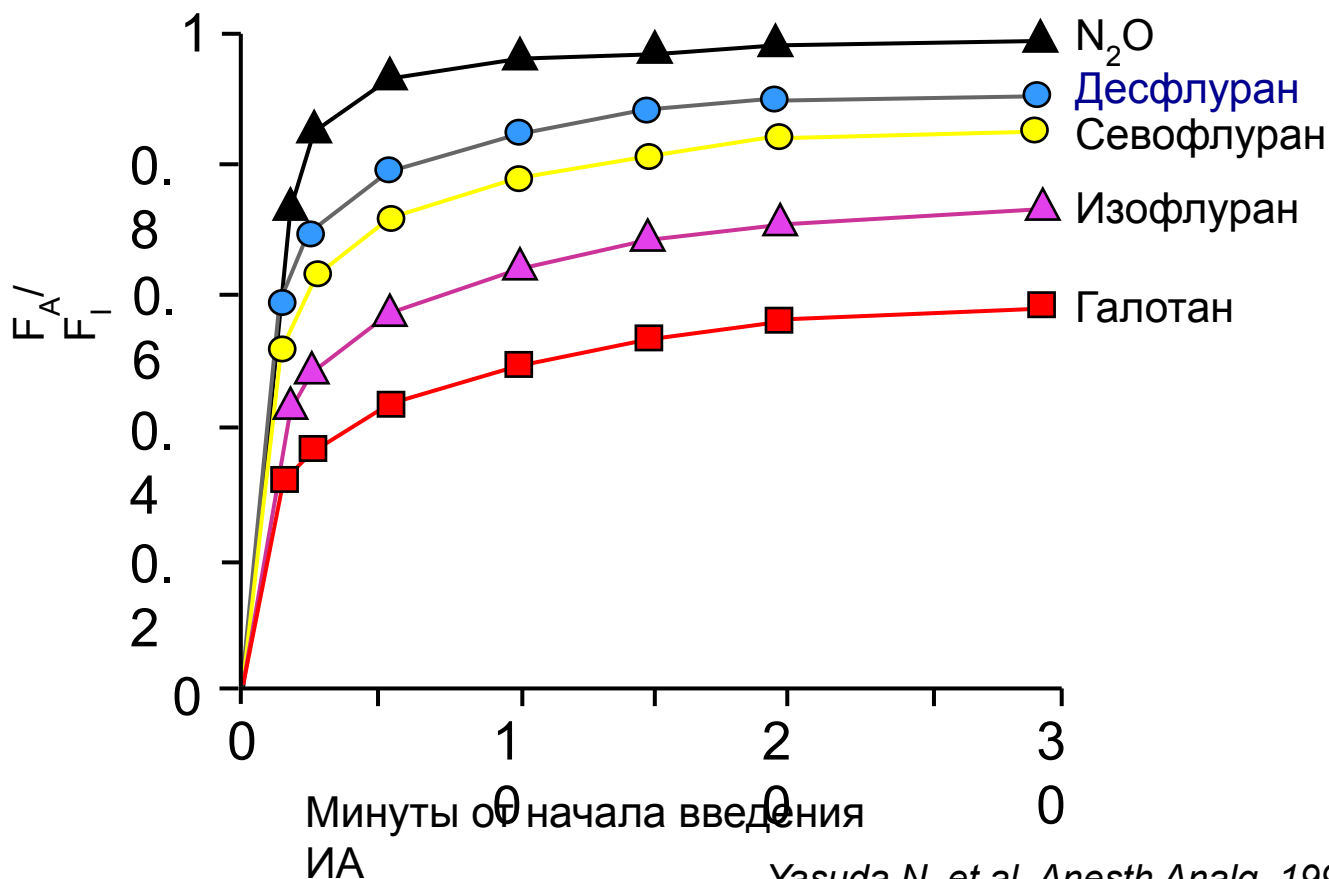
Так как коэффициент распределения жир/кровь у всех анестетиков >1 , то неудивительно, что растворимость анестетика в крови повышается на фоне физиологической гиперлипидемии после приема пищи и снижается при анемии.

Фармакокинетические преимущества низкого коэффициента растворимости:

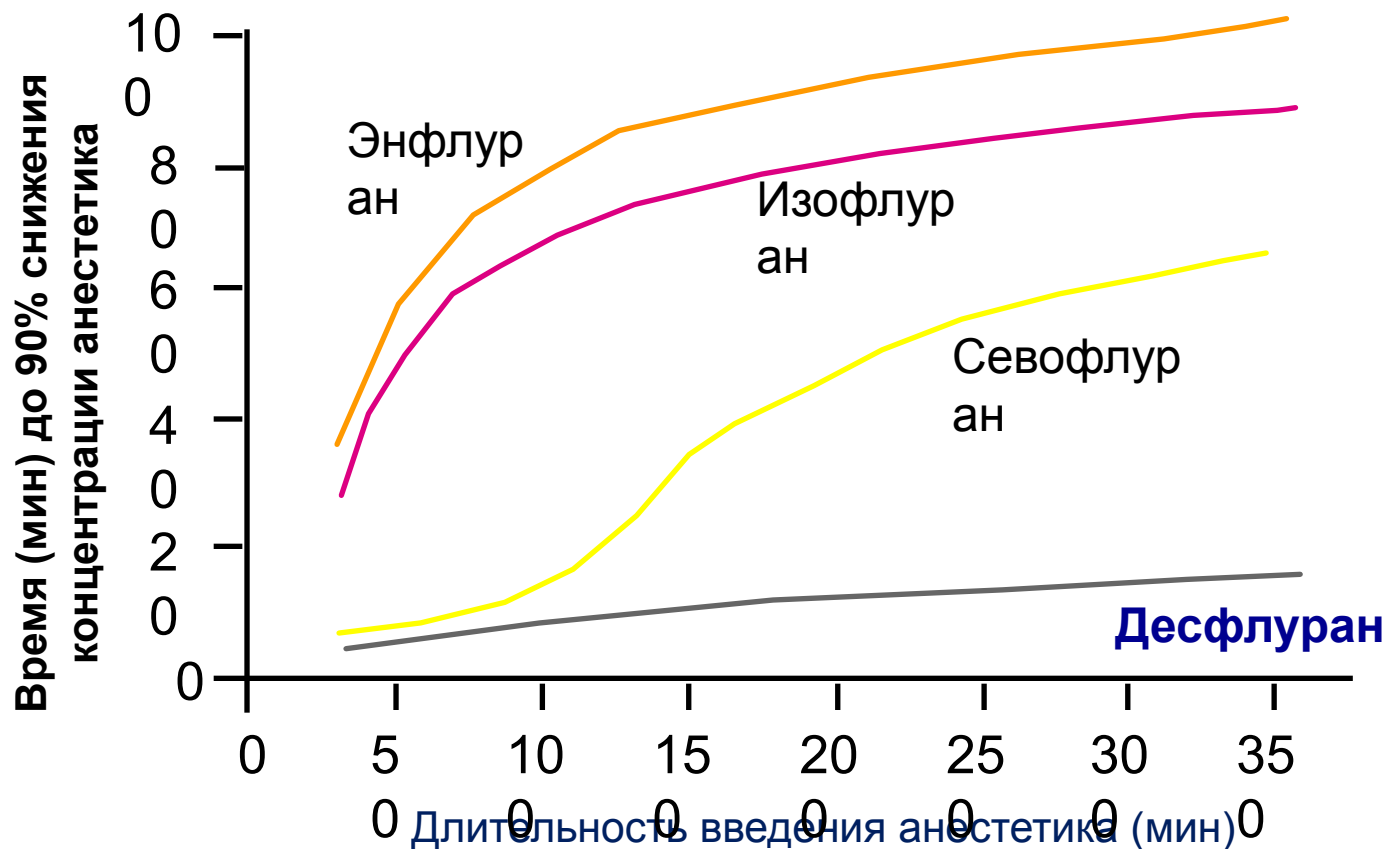
- Малая емкость крови для анестетика
- Более быстрое начало действия
- Лучший контроль глубины анестезии
- Более быстрое пробуждение

Более быстрое поступление Десфлурана по сравнению с другими ИА

В сравнении с другими галогенизированными ИА десфлуран демонстрирует самый быстрый рост соотношения альвеолярной ко вдыхаемой концентрации (F_A/F_I).



Выведение Десфлурана не зависит от продолжительности операции, в отличие от других анестетиков



После первого часа анестезии время необходимое для 90% снижения концентрации анестетика в организме после окончания наркоза начинает возрастать для севофлурана, изофлурана и энфлурана, в то время как у десфлурана существенно не меняется¹

FA – фракционная альвеолярная концентрация анестетика

Альвеолярный кровоток

(при отсутствии легочного шунта равен сердечному выбросу)

При увеличении СВ (Q), растет скорость поступления анестетика в кровь, следовательно осуществляется более быстрый транспорт анестетика в ткани, НО ниже его альвеолярное парциальное давление!

Индукция анестезии длится дольше.

Для анестетиков с низкой растворимостью в крови изменения сердечного выброса играют незначительную роль

Для анестетиков с высокой растворимостью в крови низкий сердечный выброс увеличивает риск передозировки, т.к при этом FA возрастает значительно быстрее

Фармакокинетику ингаляционного анестетика определяют

Анестезиолог может

контролировать

- Концентрация анестетика
- Поток свежего газа

влиять

- Минутная альвеолярная вентиляция
- Сердечный выброс

Почему севофлуран?

- Ингаляционный анестетик (кроме галотана), пригодный для индукции анестезии у взрослых
- Сама идеология ингаляционной анестезии предполагает большую управляемость и предсказуемость эффекта
- Сочетает в себе качества эффективного и безопасного гипнотика и анальгетика
- Скорость и надежность пробуждения создают условия для ускоренного ведения послеоперационного периода

Севофлуран- анестетик, подходящий для индукции анестезии

Обеспечение комфортности для пациента:

- Не раздражает слизистые оболочки дыхательных путей
- Обладает относительно приятным запахом
- Уменьшение страха и боли, связанной с катетеризацией вены

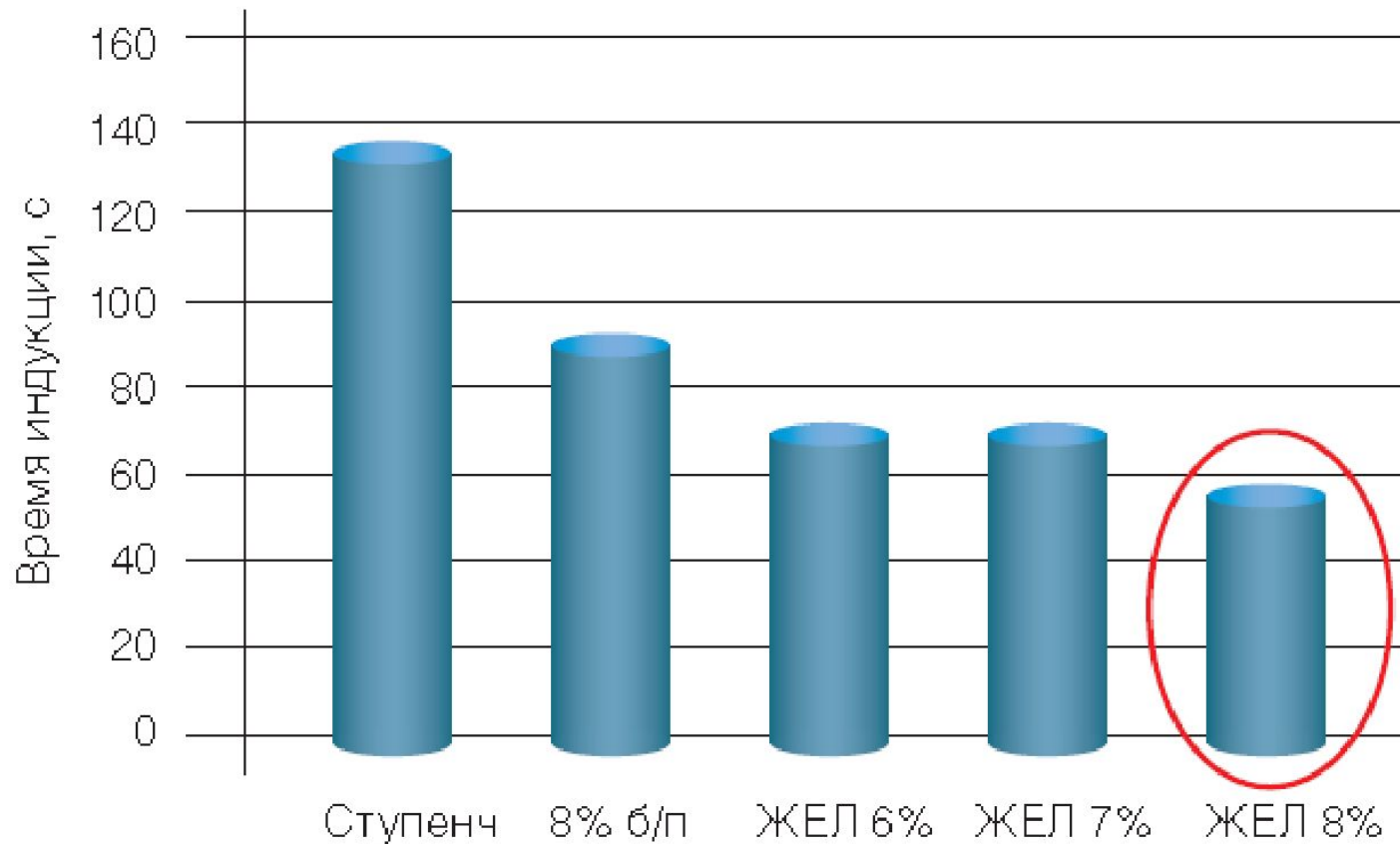
Безопасность, прогнозируемость и управляемость индукции анестезии:

- Обратимость индукции на любом этапе
- Севоран снижает сопротивление дыхательных путей лучше других анестетиков
- Минимальные гемодинамические изменения

Во время индукции анестезии севофлуран может вызывать следующие побочные эффекты: кашель 6%, задержка дыхания 6%, возбуждение 6%, ларингоспазм 5%.

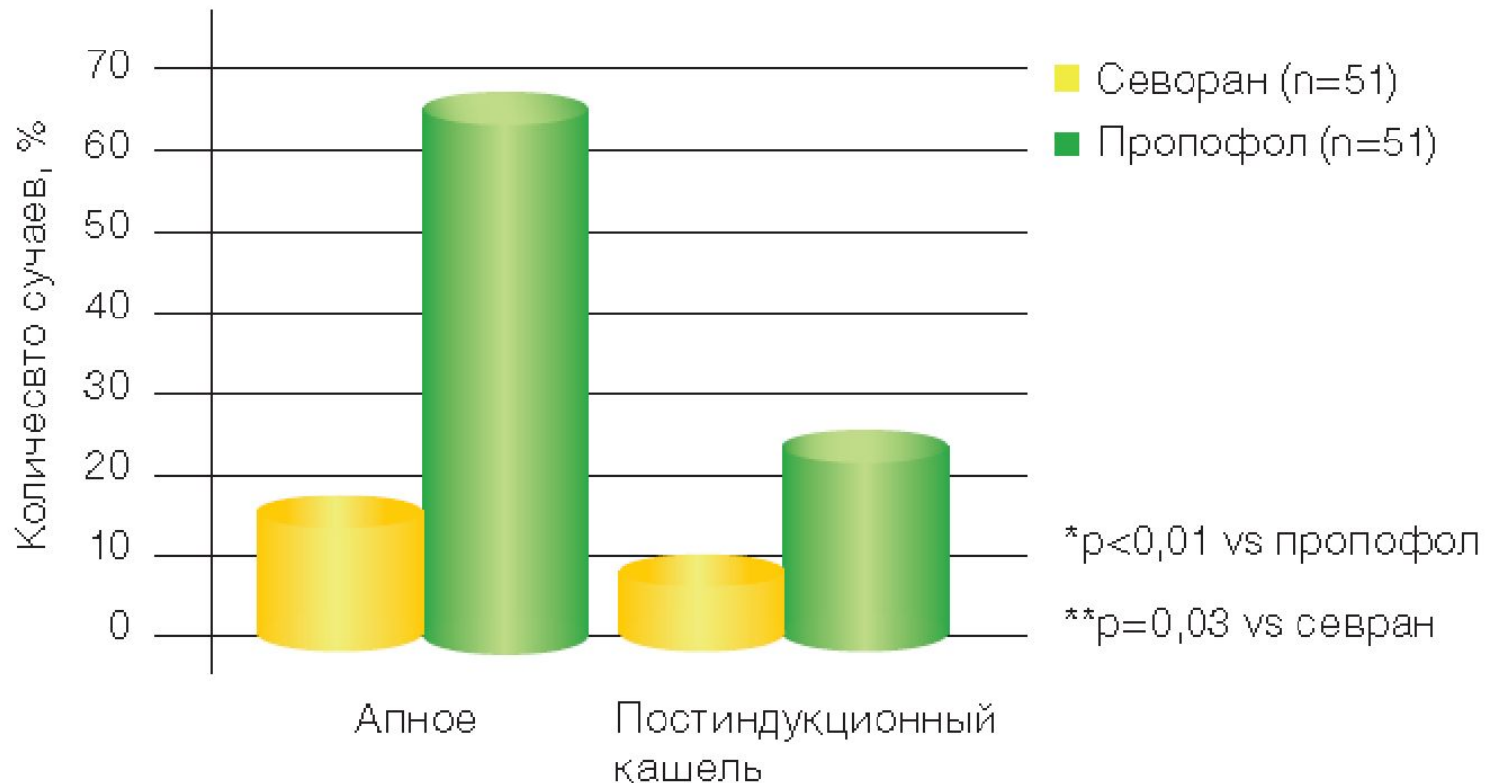
Быстрая индукция

Скорость индукции SEVOфлураном сопоставима по скорости с индукцией пропофолом



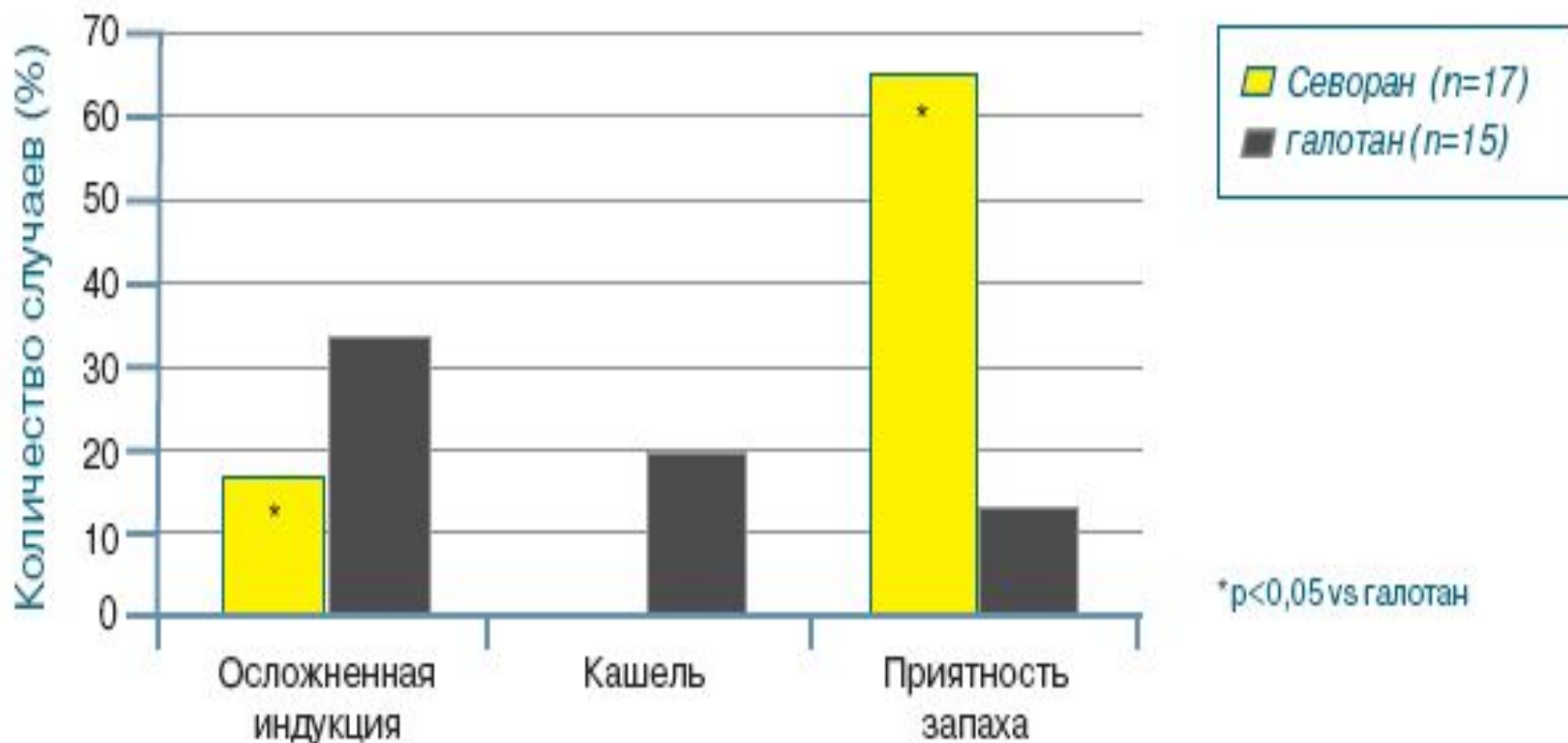
Безопасная индукция

При индукции Севофлураном реже возникает апное и постиндукционный кашель, чем при индукции пропофолом



Безопасная индукция

Пациенты отмечают, что индукция Севофлураном более комфортна, чем индукция галотаном



* $p < 0,05$ vs галотан

Севофлуран в клинической практике

VIMA (Volative Induction and Maintenance Anesthesia): Ингаляционная индукция и поддержание анестезии

Преимущество VIMA:

- применение одного препарата, обеспечивающего угнетение сознания, анальгезию, релаксацию
- **На всех этапах анестезии**

Наиболее эффективное использование севофлурана при VIMA методике анестезии:

- больным с ожирением
- при прогнозировании «трудной интубации»
- При необходимости сохранения спонтанного дыхания



При индукции севофлураном снижается или исключается необходимость применения миорелаксантов

- ✓ Севофлюран вызывает миорелаксацию, достаточную для интубации трахеи без использования миорелаксантов при сохранении спонтанного дыхания.

$$\text{МАК} - \text{BAR}^* = 1,75 - 2,2 \text{ МАК}$$

*МАК–BAR – концентрация, при которой полностью блокируются гемодинамические реакции на максимальную болевую стимуляцию

- ✓ Пролонгирует эффект миорелаксантов.

Состояния, предполагающие трудную интубацию трахеи

- **Анатомические особенности** (микрогнатия, прогнатизм, большой язык, аркообразное небо, короткая шея, выступающие верхние резцы)
- **Травма** (перелом гортани, перелом верхней и нижней челюсти, ожог дыхательных путей, повреждение шейного отдела позвоночника)
- **Ограничение подвижности шеи** (ревматоидный артрит, болезнь Бехтерева)
- **Врожденные аномалии лицевого скелета**
- **Опухоли**
- **Инфекции** (поднижнечелюстной абсцесс, перитонзиллярный абсцесс, эпиглоттит)
- **Инородные тела**
- **Ожирение**
- **Трудная интубация трахеи в анамнезе**

Вводная анестезия севофлураном у больных с прогнозируемой трудной интубацией трахеи

Метод выбора

- у больных со стенозом трахеи, особенно при
сопутствующих ИБС, АГ, ХНЗЛ

(Watters M.P.R., Anaesth.Intensive Care, 1997)

- при неполном открывании рта

(Mostafa S.M. Br.J.Anaesth.,1997)

- у детей при остром крупозном ларингите

(Thurlow J.A., Br.J.Anaesth,1998)

- у детей и взрослых при отеке надгортанника

(Spalding M.B.,Anesthesiology, 1998)

Наиболее эффективное использование индукции анестезии севофлураном:

- при ограниченной возможности использования неингаляционных анестетиков (аллергические реакции, бронхиальная астма, затруднения с обеспечением сосудистого доступа, отсутствие продуктивного контакта с пациентом и др.)
- в педиатрии



Наиболее эффективное использование севофлурана при анестезии:

- при выраженной сопутствующей патологии (сердечно-сосудистая система, дыхательная система)
- пациентки пожилого и старческого возраста
- при амбулаторных операциях
- Кратковременные или травматичные диагностические исследования (ЯМРТ, колоноскопия, бронхоскопия и т.п.)

Наиболее эффективное использование севофлурана при анестезии:

*Севофлуран — решение проблемы
анестезиологического обеспечения операций
и диагностический манипуляций в
условиях отсутствия лицензии на работу
с наркотическими препаратами.*

Моноанестезия севофлураном??

Мононаркоз севофлураном возможен при относительно непродолжительных и малотравматичных операциях, т.к. анальгетический потенциал обсуждаемого анестетика недостаточен, что в сочетании с вариабельностью индивидуальной чувствительности пациентов, заставляет использовать неоправданно высокие концентрации севофлурана.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ к VIMA:

- ✓ Повышенный риск аспирации:
 - ✓ *Подозрение на полный желудок,*
 - ✓ *Беременность (> 20 нед), в т.ч. кесарево сечение*
 - ✓ *Другие неотложные состояния, когда методом выбора является быстрая последовательная индукция*
- ✓ Пациенты с травмой костей лицевого скелета, не позволяющей использовать масочную вентиляцию.
- ✓ Пациенты с ожогом верхних дыхательных путей, ожогом глотки.
- ✓ Отказ пациента (*пациенты с клаустрофобией?*)

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ к VIMA:

- ✓ Пациенты с внутричерепной гипертензией
- ✓ Пациенты с высоким риском злокачественной гипертермии
- ✓ Наличие в анамнезе сведений об осложнениях, связанных с предыдущим применением ингаляционных анестетиков.
- ✓ Отсутствие наркозно-дыхательной аппаратуры.

Отсутствие мониторинга концентрации анестетика в контуре не является абсолютным противопоказанием к применению данной методики

Преимущества анестезии десфлураном

- Мощная общенесететическая активность препарата.
- Хорошая управляемость.
- Быстрое пробуждение и возможность ранней активизации больных.
- Сокращение применения опиоидов, миорелаксантов и более быстрое восстановление функции ЖКТ.

Некоторые фармакодинамические эффекты десфлурана

- Дыхательная система:
 - Вызывает дозозависимое угнетение дыхания² и снижение дыхательного объема¹
 - Понижает респираторный ответ на pCO_2 ¹
- Сердечно-сосудистая система:¹
 - Снижает общее периферическое сосудистое сопротивление, снижает АД
 - Увеличивает ЧСС
 - Не меняет или слегка снижает сердечный выброс
 - Умеренно снижает сократимость миокарда
 - Не вызывает коронарного обкрадывания
- ЦНС:¹
 - Повышает скорость церебрального кровотока и ВЧД
 - Понижает потребление O_2 тканями мозга

1. Sakai EM, et al. *Pharmacotherapy*. 2005;25:1773–1788.

2. Ebert and Muzzi. *Anesthesiology*. 1993;79:444-53.

Отличительные особенности Супрана

- Ключевые отличия Супрана:
 - Наименьшая растворимость кровь/газ среди всех галогенизированных ингаляционных анестетиков¹
 - Самое быстрое поступление и выведение среди всех галогенизированных ингаляционных анестетиков¹
- Супран обеспечивает быстрый вход и выход из наркоза^{2,3}
- Супран, в сравнении с другими галогенизированными анестетиками, характеризуется самым низким уровнем метаболизма (0-0,02%)⁴

1. Eger EI II et al. *The pharmacology of inhaled anaesthetics*. 2nd edition 2003.

2. Dupont J et al. *Br J Anaesth* 1999;82:355-359.

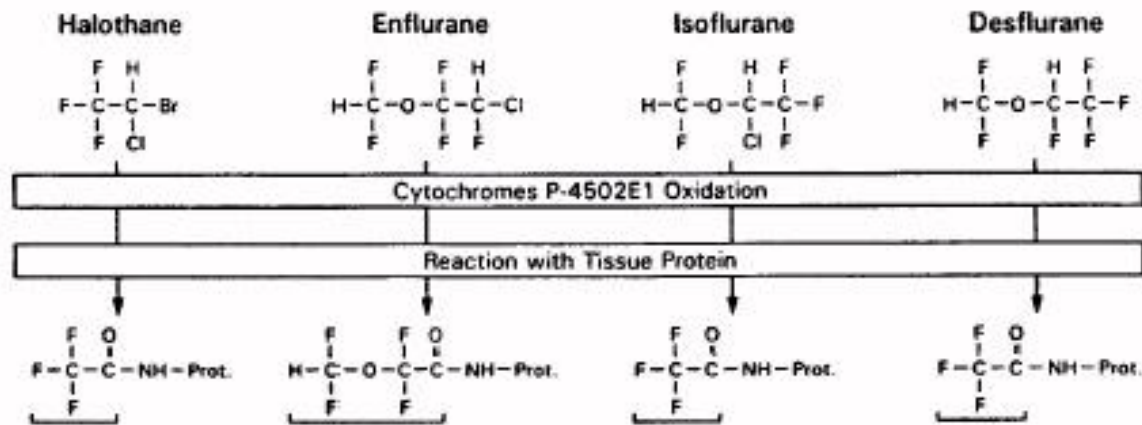
3. Juvin P et al. *Anesth Analg* 1997; 85: 647-651.

4. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Супран.

Метаболизм анестетиков

ингаляционных

Севовфлуран не окисляется до производных трифторуксистой кислоты, образующих конъюгаты с белками печени и сенсебилизирующих к белкам клеток печеночной ткани



севофлуран



гексафторизопропанол

Гепатотоксичность имеет аутоимунную природу

Метаболизм анестетиков

ингаляционных

Галотан	15-20 %
Энфлуран	2,4 %
Изофлуран	0,17 %
Севофлуран	3-5 %
Десфлуран	0,02 %

При метаболизме ингаляционных агентов образуются органические и неорганические фторсодержащие соединения.

Известно, что неорганический фтор оказывает нефротоксическое действие *(показано только в экспериментах на животных)*.

Максимальный уровень неорганического фтора в плазме колеблется от 7,29 до 28 мкМ/л.

Содержание никогда не достигает 50 мкМ/л – границы, означающей начало нефротоксического эффекта препарата.

Синдром «утра понедельника»

Скорость распада ИА на сорбентах углекислого газа с образованием СО и полифторированных галоалкенов зависит от:



- концентрации ИА (скорость притока свежего газа)
- температуры сорбента CO_2
- содержания воды в сорбентах (скорость разложения в сухой натронной извести выше, чем во влажной)
- качественного состава сорбента (в бариевой извести скорость распада в 4-5 раз выше, чем в натронной)

1. При химическом разложении ИА (**десфлурана**) в **сухом адсорбенте образуется монооксид углерода**, что может приводить к гипоксии у пациента (так называемый синдром «утра понедельника»)

2. Образование при распаде ИА (**севофлурана**) «вещества А» - **пентафтор-изопропенилфтор-метилловый эфир (ПИФЭ)**

Взаимодействие с сорбентом CO₂

десфлуран > энфлуран > изофлуран >> галотан - *севофлуран*



- Все галогенизированные анестетики способны деградировать с образованием монооксида углерода (CO), однако вероятность этого выше для десфлурана, изофлурана и энфлурана
- Вероятность образования CO значительно повышается, если абсорбент пересушен¹
- Образование монооксида углерода для севофлурана ниже уровня обнаружения
- При использовании нормальных (увлажненных) сорбентов даже в низкотоочном дыхательном контуре образуется мало CO или не образуется вовсе⁴
- Десфлуран не расщепляется до Соединения А, в отличие от севофлурана¹

1. Eger EI II. *Anesth Analg* 1987; 66: 983-985.

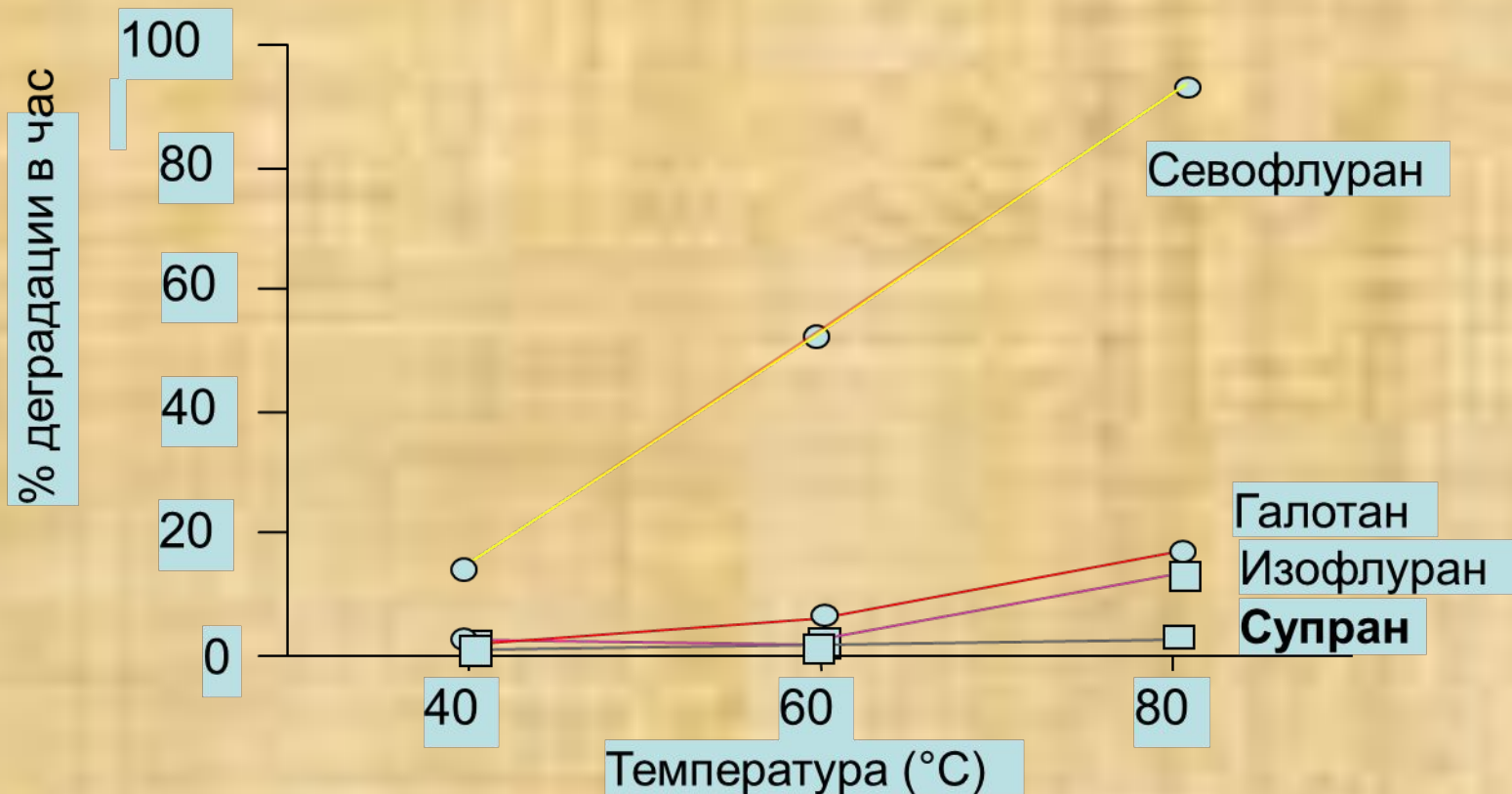
2. Strum DP et al. *Anesth Analg* 1994; 78: 340-348.

3. Fang ZX et al. *Anesth Analg* 1995; 80: 1187-1193.

Супран – наиболее стабильный галогенсодержащий анестетик



Деградация ингаляционных анестетиков при повышении температуры абсорбента CO_2



Десфлуран не имеет ограничений для низкотоочной анестезии (low/minimal flow), т.к. супран не расщепляется до «вещество А», в отличие от севофлурана¹

Eger EI II et al. The pharmacology of inhaled anaesthetics. 2nd edition 2003.

Инструкция к препарату ULTANE на сайте FDA (Sevoflurane FDA label):

clinician should adjust inspired concentration and fresh gas flow rate to minimize exposure to Compound A. To minimize exposure to Compound A, sevoflurane exposure should not exceed 2 MAC·hours at flow rates of 1 to < 2 L/min. Fresh gas flow rates < 1 L/min are not recommended.

Для минимизации действия «вещества А», воздействие севофлурана не должно превышать 2 МАК–часа (2 часа при 1 МАК) при скорости потока свежего газа от 1 до 2 л/мин. Скорость потока свежего газа менее 1 л/мин не рекомендована.

Десфлуран не имеет ограничений по скорости потока свежего газа!

Севофлуран в клинической практике

Ключевые параметры, определяющие качество индукции:

- » время утраты сознания,
- » безопасность (осложнения индукции),
- » гемодинамические особенности,
- » СТОИМОСТЬ,
- » отношение пациента,
- » и персонала, работающего в операционной

зависят не от севофлурана,

а от техники проведения анестезии

Севофлуран в клинической практике

Техника индукции анестезии

1. Шаг за шагом (ступенчатая)

Результат:

- ❖ медленная индукция анестезии
- ❖ высокий риск осложнений при интубации
- ❖ избыточный расход анестетика

2. При спокойном дыхании пациента смесью, содержащей 6-7% севофлурана

3. Техникou быстрого насыщения ЖЕЛ смесью, содержащей 6-7% севофлурана, техника «over-pressure»

Ошибки:

- ❖ чрезмерно затянувшаяся индукция
- ❖ преждевременная попытка интубации

Следствия ошибки:

- Кашель, тризм
- Невозможность интубации

Зависимость частоты осложнений от метода индукции

	Ступенчатая	«Болюс»	Спокойное дыхание, 8% севофлуран
Кашель на интубацию	0	5%	5%
Движения	25%	10%	0
Саливация	5%*	0	0

Какую методику предпочесть?

Положительное отношение пациентов – 98%

Отношение анестезиологов	Ступенчатая	ЖЕЛ	ДО
Положительное	17,2%	44,3%	58,5%
Сдержанное	43,4%	39,1	29,2%
Отрицательное	39,4%	16,6%	12,3%

НАСЫЩЕНИЕ И ПОДДЕРЖАНИЕ АНЕСТЕЗИИ (алгоритм Laws D.)

- На испарителе устанавливаем концентрацию десфлурана в 2,5 раза выше целевой (15%)
- Поток свежего газа - 2 литра в минуту
- После достижения заданного значения (6%) снижали ПСГ (0,6 - 0,8 л/мин) без изменения первоначальной установки испарителя
- Дальнейшее регулирование концентрации десфлурана изменением ПСГ и концентрации на испарителе
- FiO₂ 55-60%

Фаза поддержания глубины анестезии

- 2 - 6% Супрана и N_2O
- 2,5 – 8,5% Супрана и O_2 или воздух, обогащенный O_2
- Более высокие концентрации десфлурана - до 18% - могут применяться в течение коротких периодов времени
- В случае применения десфлурана и N_2O в высоких концентрациях, вдыхаемая смесь должна содержать, как минимум, 25% кислорода
 - У детей: 5-10% десфлурана. Возможно

МАК-индексы (англ - MAC) – способ оценки силы
анестетика

$$\text{MAC ИА} = \text{ED50 ТВА}$$

Минимальная **А**львеолярная **К**онцентрация –
это минимальная альвеолярная концентрация конкретного
анестетика , которая при условии достижения равновесного
состояния (концентрации ИА в ГМ), у 50% пациентов
предотвращает рефлекторную двигательную реакцию на
болевой стимул (разрез кожи).

АНЕСТЕТИЧЕСКАЯ СИЛА ИНГАЛЯЦИОННОГО АНЕСТЕТИКА

Чем выше МАК ингаляционного анестетика,
тем ниже его анестетическая активность.

	Дезфл ^у ран	Севofлюран	Изофлюран	Энфлюран	Галотан	N ₂ O
МАК в O ₂ (%)	6,6	2,5	1,2	1,6	0,75	105
МАК в 70% N ₂ O	2,38	1,38	0,56	0,57	0,29	

- отражает парциальное давление анестетика в головном мозге
- позволяет сравнивать мощность разных анестетиков
- усредненная величина, рассчитана для людей в возрасте 30-55 лет и выражена в процентах от 1 атмосферы

МАК

НО, отсутствие двигательной реакции далеко не всегда свидетельствует об адекватной защите пациента от операционного стресса



Для Севорана МАК составляет около 2 об% (это табличное значение)



Эффекты различных значений МАК

Концентрация	Специальное обозначение	Эффект
0,3-0,4 МАК	MAC-awake	Пробуждение/засыпание
0,7-0,8 МАК	MAC-st	Пропадения рефлексов с задней стенки глотки. Можно устанавливать ларингеальную маску.
1 МАК	-	У 50% пациентов пропадает двигательная реакция на разрез кожи.
1,3 МАК	-	У 95% пациентов пропадает двигательная реакция на разрез кожи.
1,5 МАК	-	У 100% пациентов пропадает двигательная реакция на разрез кожи.
1,5-1,75 МАК	-	Можно интубировать без анальгетиков и миорелаксантов.
1,75-2,2 МАК	MAC-BAR	Пропадает гемодинамическая реакция на максимальный болевой стимул. С этого момента при повышении концентрации начинают сильно угнетаться гемодинамика и дыхание.

1. МАК пробуждения

MACawake

- это минимальная альвеолярная концентрация, ниже которой восстанавливается способность пациента **выполнять команды**

Для большинства современных ингаляционных анестетиков MACawake составляет примерно **треть величины MAC** (для севофлюрана – **0,34 MAC**)

У галотана и закиси азота соотношение MACawake/MAC, значительно больше (0,55 и 0,64 соответственно).



2. МАК стимуляции трахеи

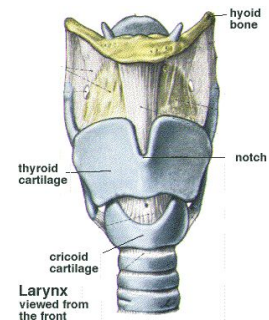
MACst

- это минимальная альвеолярная концентрация, при достижении которой угнетается **кашлевой рефлекс** в ответ на стимуляцию трахеи и задней стенки глотки, отсутствует рефлекторная **задержка дыхания** или **ларингоспазм** при выполнении экстубации трахеи.

Для севофлюрана MACst у взрослого человека составляет **1,07 %**. Эта та концентрация, при которой возможна установка **ларингеальной маски**.

Можно ли интубировать при MACst?

Для интубации необходима значительно **более высокая** концентрация анестетика, которая в среднем составляет 1,5 – 1,75 МАК (**3-3,5 %**)



3. МАК-БАР

(гемодинамический блок)

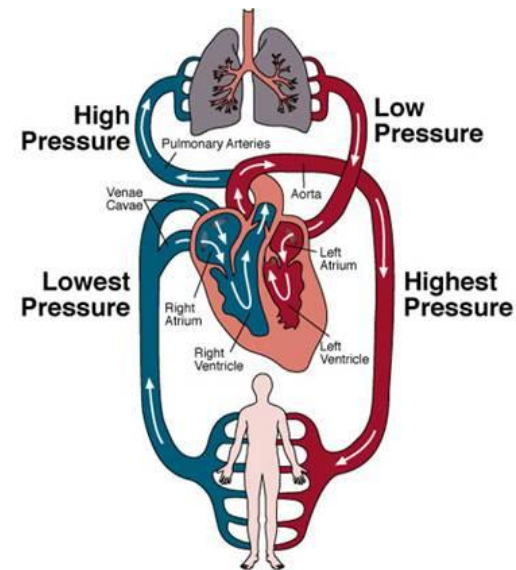
MAC-BAR

- концентрации севофлурана, при которой полностью блокируются **гемодинамические реакции** на максимальную болевую стимуляцию

Для севофлурана MAC-BAR составляет **1,75 – 2,2 MAC**

При MAC-BAR преобладают прямые гемодинамические эффекты - **снижение АД и уменьшение сердечного выброса**

Это может быть опасно для пациентов с низкими резервами системы кровообращения, обезвоженных и ослабленных пациентов, поэтому концентрация севофлурана до МАК-БАР допустима только для достижения специфических задач и на короткое время (прекондиционирование миокарда, трудная интубация и т.д.)



Значения МАК СЕВОФЛУРАНА с учетом возраста

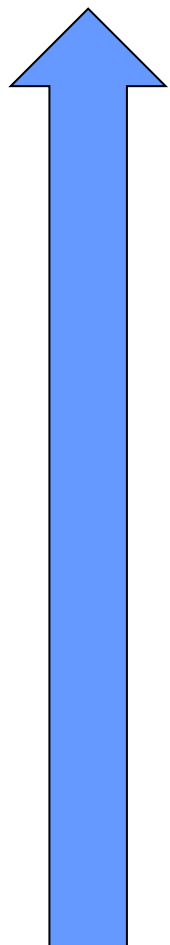
Возраст	Севофлуран + кислород	Севофлуран + 65% N2O/35% O2
0-1 мес	3,3%	-
1-<6 мес	3,0%	-
6 мес- <3 года	2,8%	2,0%
3-12	2,5%	-
25	2,6%	1,4%
40	2,1%	1,1%
60	1,7%	0,9%
80	1,4%	0,7%

МАК ДЕСФЛЮРАНА

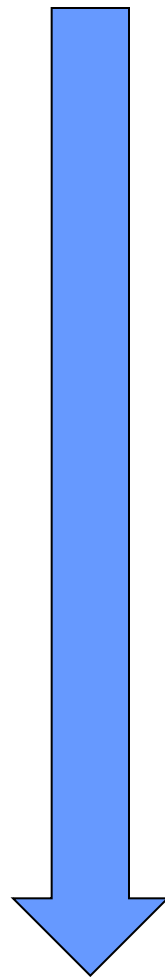
с учетом возраста

Возраст	МАК 100% O ₂	МАК 60% N ₂ O
2 недели	9,2	-
10 недель	9,4	-
9 месяцев	10,0	7,5
2 года	9,1	-
3 года	-	6,4
4 года	8,6	-
7 лет	8,1	-
25 лет	7,3	4,0
45 лет	6,0	2,8
старше 65 лет	5,2	1,7

Факторы, изменяющие МАК



- Детский возраст
- Гипертермия
- Тиреотоксикоз
- Катехоламины и симпатомиметики
- Длительное применение опиоидов
- Алкоголизм
- Острое отравление амфетамином
- Гипернатриемия



- Неонатальный период
- Преклонный возраст
- Беременность
- Гипотензия
- Гипотермия
- Гипотиреоз
- α_2 -агонисты
- Седативные ЛС
- Острая интоксикация опиоидами
- Острая алкогольная интоксикация
- Соли лития

А что если добавить другой анестетик?

МАКи ингаляционных анестетиков суммируются,
следовательно, добавление в контур 60% закиси азота (0,5 МАК)
позволяет снизить на 0,5 МАК концентрацию севофлюрана

Анестетик	МАК % атм. при чистом кислороде	МАК при ингаляции смеси с 70% закисью азота (об.%)
Закись азота	105*	-
Галотан	0,74	0,29
Энфлуран	1,68	0,75
Изофлуран	1,15	0,5
Десфлуран	6,0	2,83
Севофлуран	2,05	0,66

**Добавление 60% закиси на этапе вводной анестезии в контур может
быть опасно из-за снижения O_2 во вдыхаемой смеси до 32-34%**

Осложнения	N₂O/Сево 8%	Сево 8%
Некоординируемые движения	13%	15%
Кашель	8%	6%
Апноэ	5%	8%
Саливация	0	0
Ларингоспазм	0	0
Неудачная индукция	0	0

Добавление 60% закиси в контур может быть опасно из-за снижения O₂ во вдыхаемой смеси до 32-34%

«эффект второго газа»

При проведении индукции, также как и при поддержании анестезии необходимо решить – *для достижения каких целей врач собирается использовать севофлуран в каждом конкретном случае*

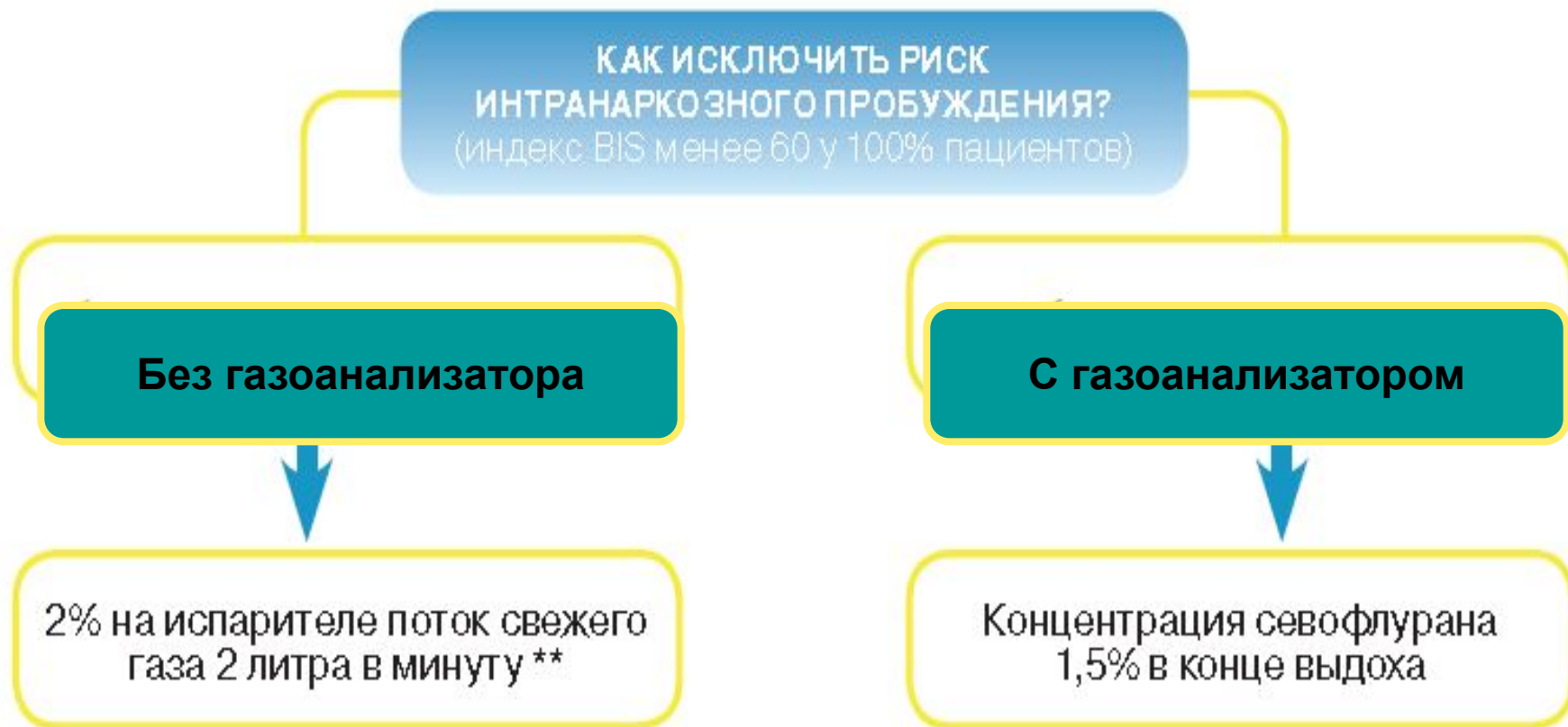
ЦЕЛИ АНЕСТЕЗИИ	ЦЕЛЕВАЯ КОНЦЕНТРАЦИЯ
седация	МАКс (утраты сознания)
блокада двигательного ответа	1МАК
нейровегетативная блокада	МАК-БАР

БЕЗОПАСНО ---

Концентрация севофлурана на выдохе, равная **2 МАКс** (МАКс – утраты сознания) ведет к тому, что у всех пациентов значение BIS-индекса снижается менее 60

- граница безопасной анестезии
- отсутствие интраоперационного пробуждения

Что делать, если нет газоанализатора?

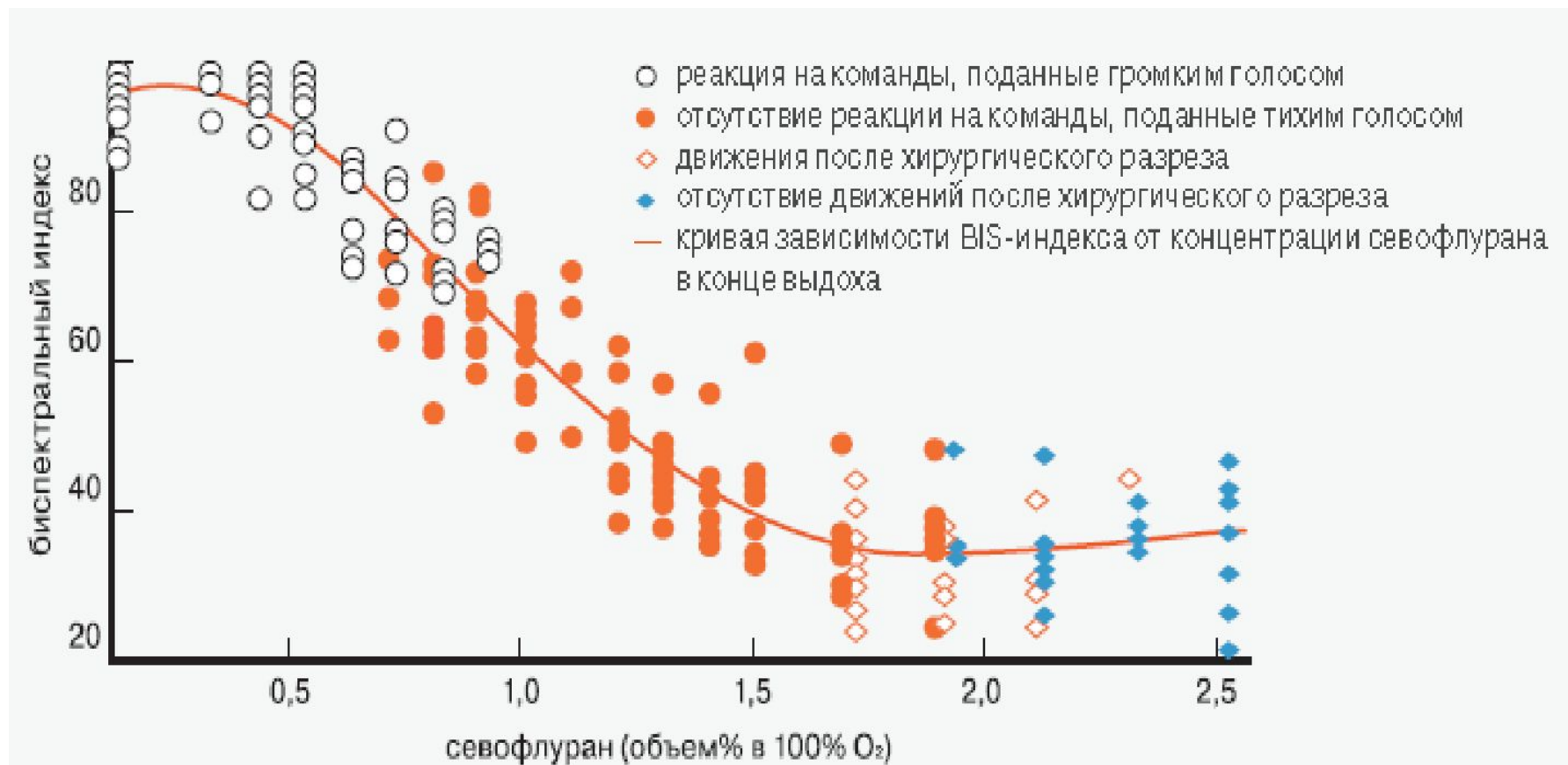


** На этапе поддержания анестезии, при достижении равновесной концентрации.

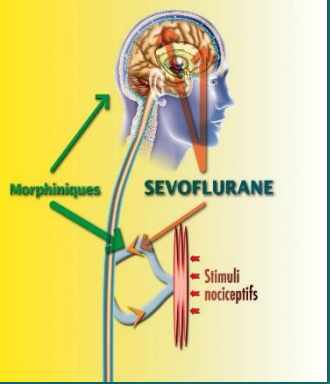
Katoh T, Suzuki A, Ikeda K. Electroencephalographic derivatives as a tool for predicting the depth of sedation and anesthesia induced by sevoflurane. Anesthesiology. 1998 Mar;88(3):642-50. Замятин М.Н., Теплых Б.А. Вводная анестезия севофлураном у взрослых. Учебно-методические рекомендации. Москва, 2007.

Легкое управление анестезией

Кривая зависимости BIS-индекса от концентрации севофлурана в конце выдоха



Можно ли как-то повлиять на МАКи Севорана?



При использовании для вводной анестезии севофлюрана в комбинации с седативными препаратами, другими анестетиками, анальгетиками и миорелаксантами следует учитывать синергический эффект, но влияние на значения MAC_{awake} , MAC и $MAC-BAR$ разное.



Фентанил по-разному модифицирует значения МАК

- При введении 3 мкг/кг фентанила (0,2 мг для пациента весом 70кг)
 - MAC Awake практически не меняется
 - MAC St снижается примерно в два раза
 - MAC - BAR снижается на 60 – 83% и становится близким к 1 MAC.
- Введение 0,1 мг фентанила на фоне масочной индукции севофлюраном
 - позволяет выполнить интубацию трахеи при достижении концентрации севофлурана в головном мозге, равной 2%
 - на 15 – 30% сокращает полное время индукции
 - существенно снижает вероятность опасных гемодинамических нарушений
- Дальнейшее увеличение дозы более 4 мкг/кг практически не меняет значения MAC

Снижение потребности Десфлурана при возрастающих дозах фентанила и мидозалама

	18 - 30 лет		31 - 65 лет	
	Ср. значение МАК $\pm$ СО*	% снижения	Ср. значение МАК $\pm$ СО*	% снижения
Без фентанила	6,4 $\pm$ 0,0 %	-	6,3 $\pm$ 0,4 %	-
Фентанил (3 мкг/кг)	3,5 $\pm$ 1,9 %	46	3,1 $\pm$ 0,6 %	51
Фентанил (6 мкг/кг)	3,0 $\pm$ 1,2 %	53	2,3 $\pm$ 1,0 %	64
Без мидозалама	6,9 $\pm$ 0,1 %	-	5,9 $\pm$ 0,6 %	-
Мидазолам (25 мкг/кг)	-	-	4,9 $\pm$ 0,9 %	16
Мидазолам (50 мкг/кг)	-	-	4,9 $\pm$ 0,5 %	17

СО - стандартное отклонение

Севофлуран: антиноцицептивный эффект

Для быстрого увеличения глубины анестезии - возможность болюсно вводить севофлуран вместо болюсного введения опиоидов :

- ❖ Более эффективный контроль гемодинамики, чем при использовании ремифентанила

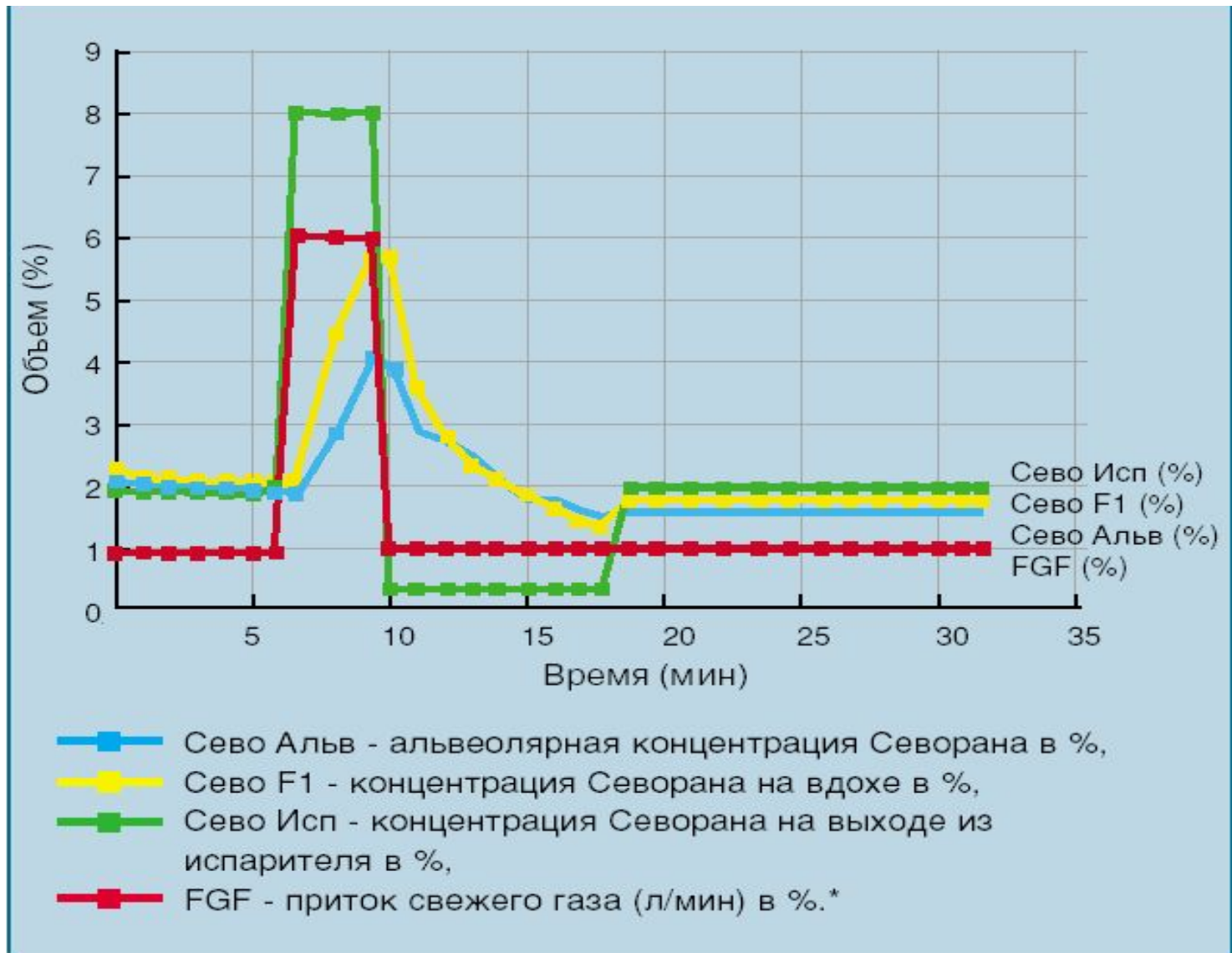
(Matute, Anesth Analg 2002)

- ❖ Меньше частота послеоперационной гипералгии

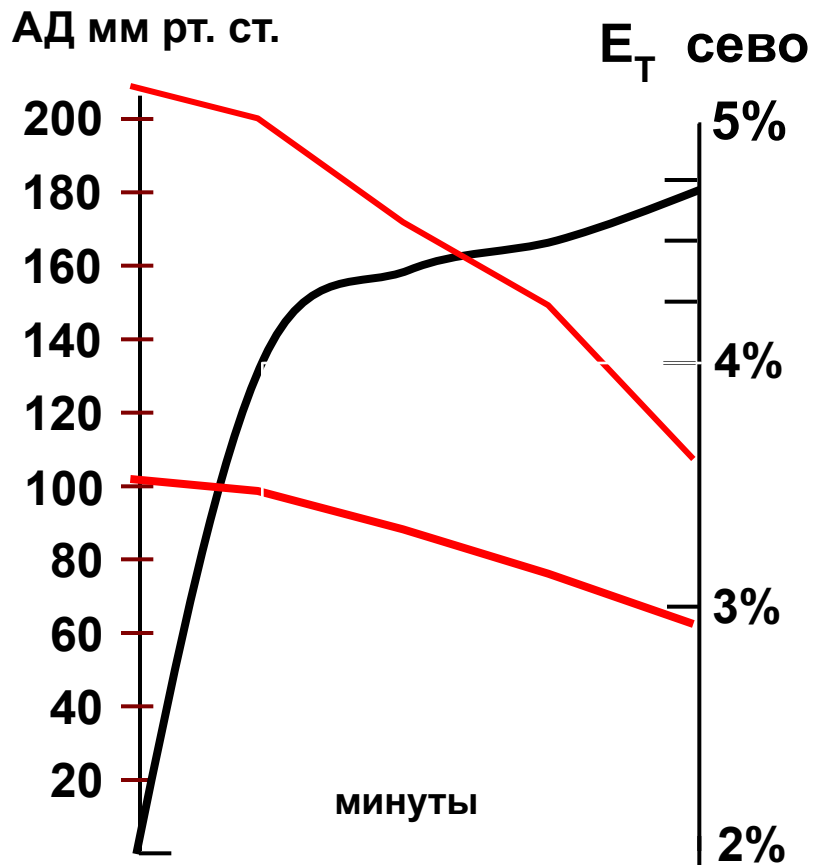
(Guignard, Anesthesiology 2000)

- ❖ Ограничение интраоперационного использования опиоидов

Севоран - единственный ингаляционный анестетик обеспечивающий возможность болюсного введения



Севوافлуран: «Болюс»- эффект



Контроль гипертонического криза при операции по поводу феохромоцитомы

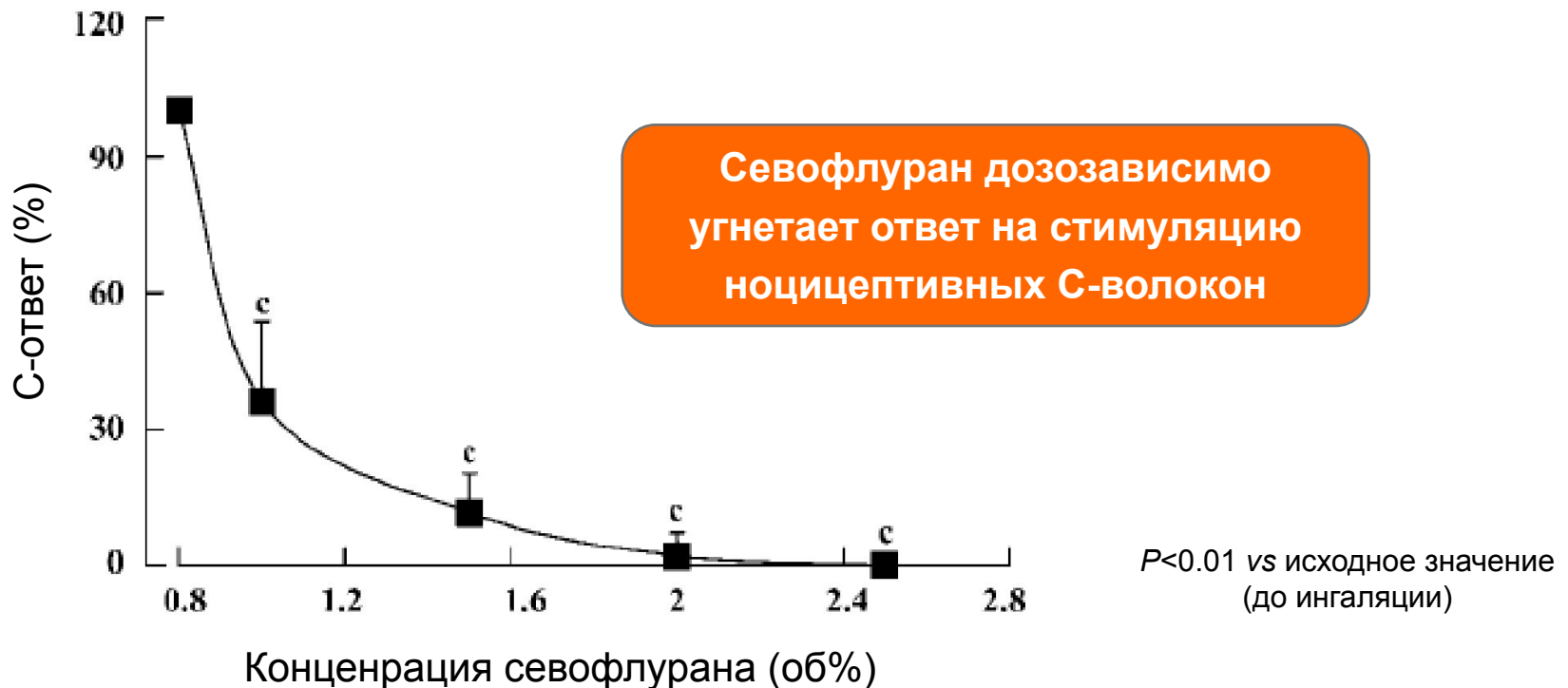
- F_{AO} : 2% севофлуран
- F_D : 8% севофлуран
- FGF: 8 л/мин
- $F_D/F_A = 0,5$ за 1 мин
- Клинический эффект в течение 4 мин

Упреждающая аналгезия – элемент программы ведения больных Fast-track (быстрое восстановление после операции)

- Заботиться о послеоперационном обезболивании необходимо, когда пациент еще находится на операционном столе.
- За 15 – 20 мин до окончания операции возможно:
 - ✓ инфузия перфалгана;
 - ✓ введение НПВС;
 - ✓ введение нефопама гидрохлорида (акупан).

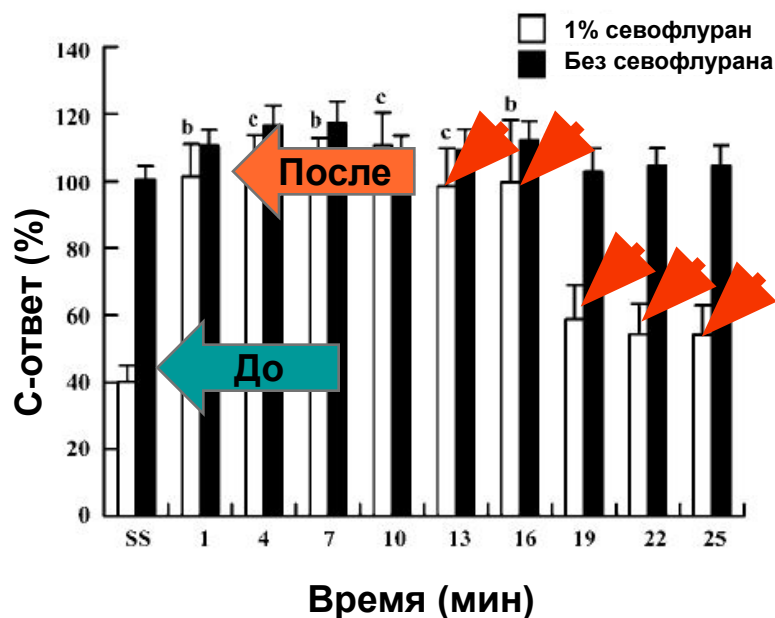
Севофлуран оказывает анальгетическое действие на уровне спинного мозга

Ноцицептивный «С-ответ» на термальное воздействие у спинальных животных в присутствии различных концентраций севофлурана

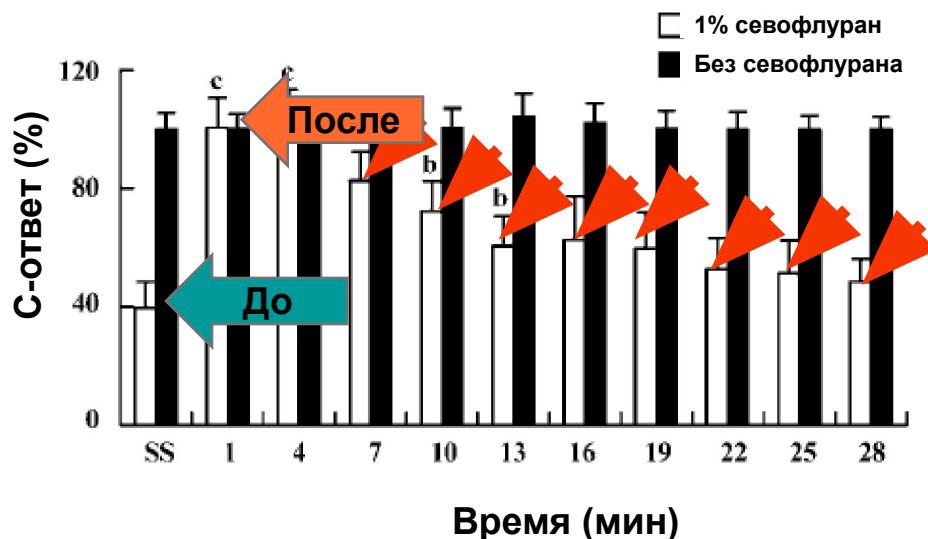


Механизм анальгетического действия севофлурана включает действие на рецепторы к ГАМК и опиоидам

Снижение анальгетического эффекта севофлурана после введения налоксона - антагониста **опиоидных** рецепторов

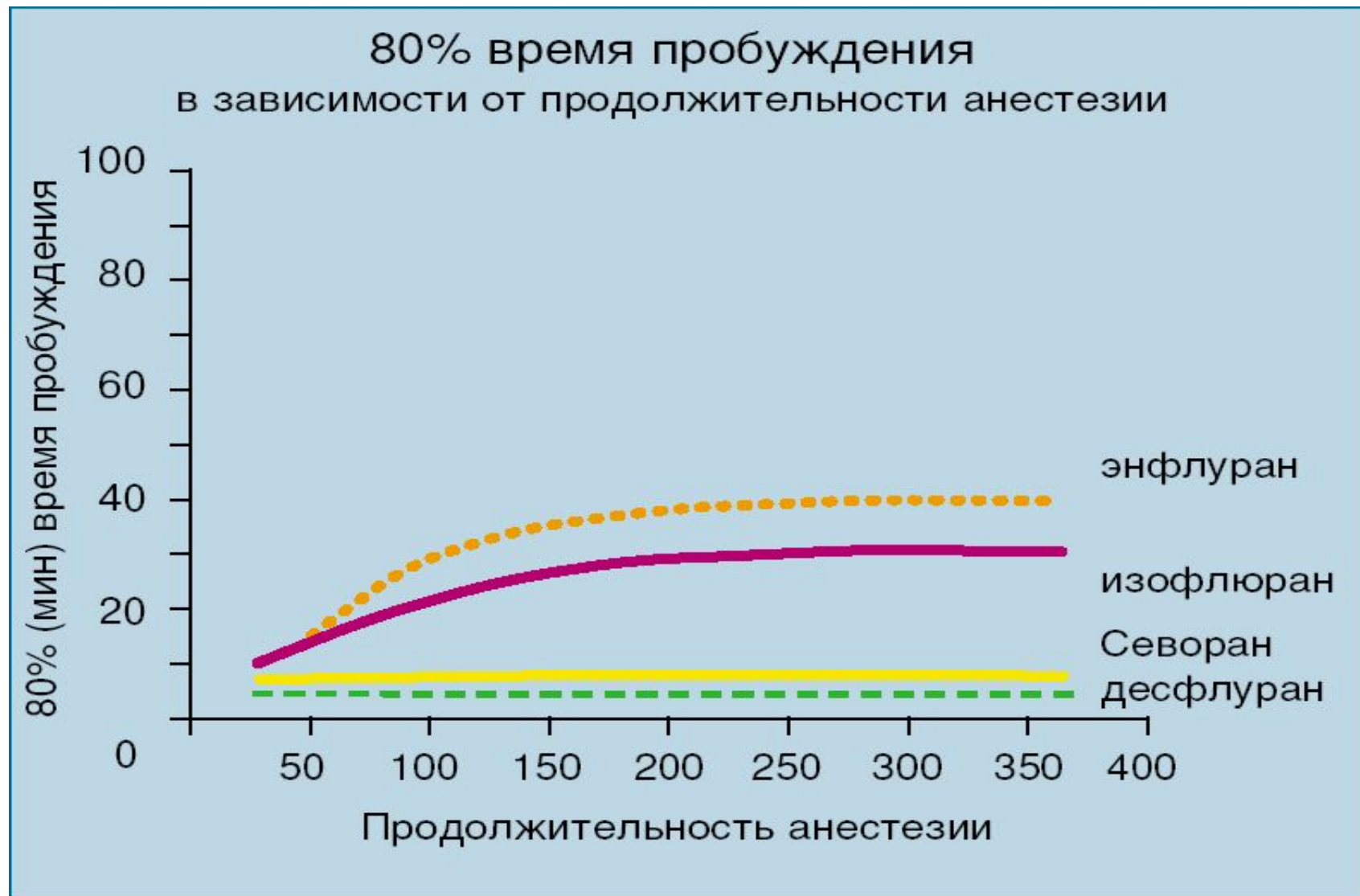


Снижение анальгетического эффекта севофлурана после введения бикукуллина - антагониста **ГАМК** рецепторов

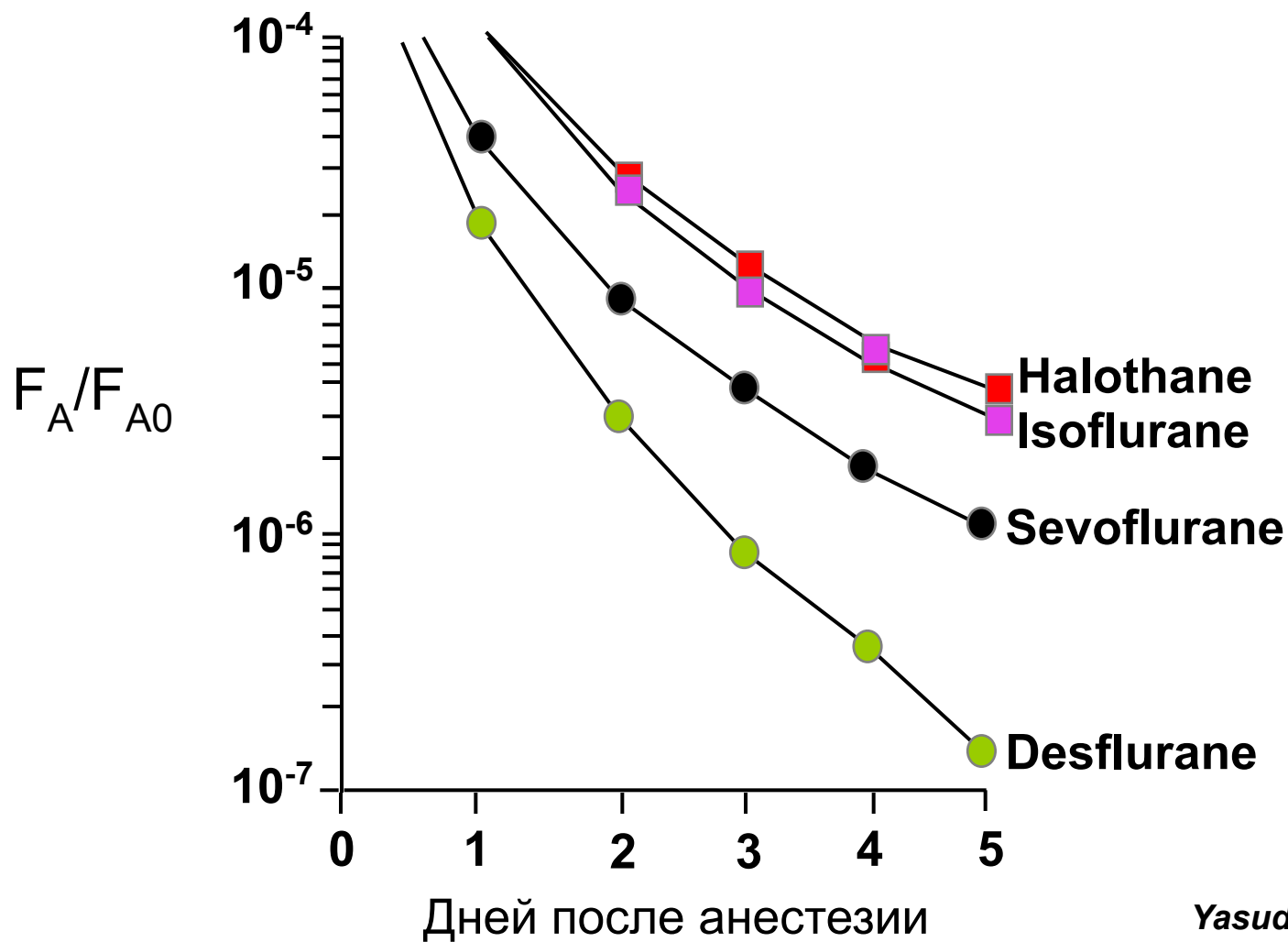


SS* - до введения налоксона 0,4 мг/кг (левый график) и бикукуллина 0,1 мг/кг (правый график)

Севофлуран обеспечивает быстрое пробуждение независимо от длительности операции (8 мин у 80% пациентов)



Длительность элиминации



Yasuda et al.
Anesth Analg. 1991.

Пробуждение (анестезия на основе десфлюрана)

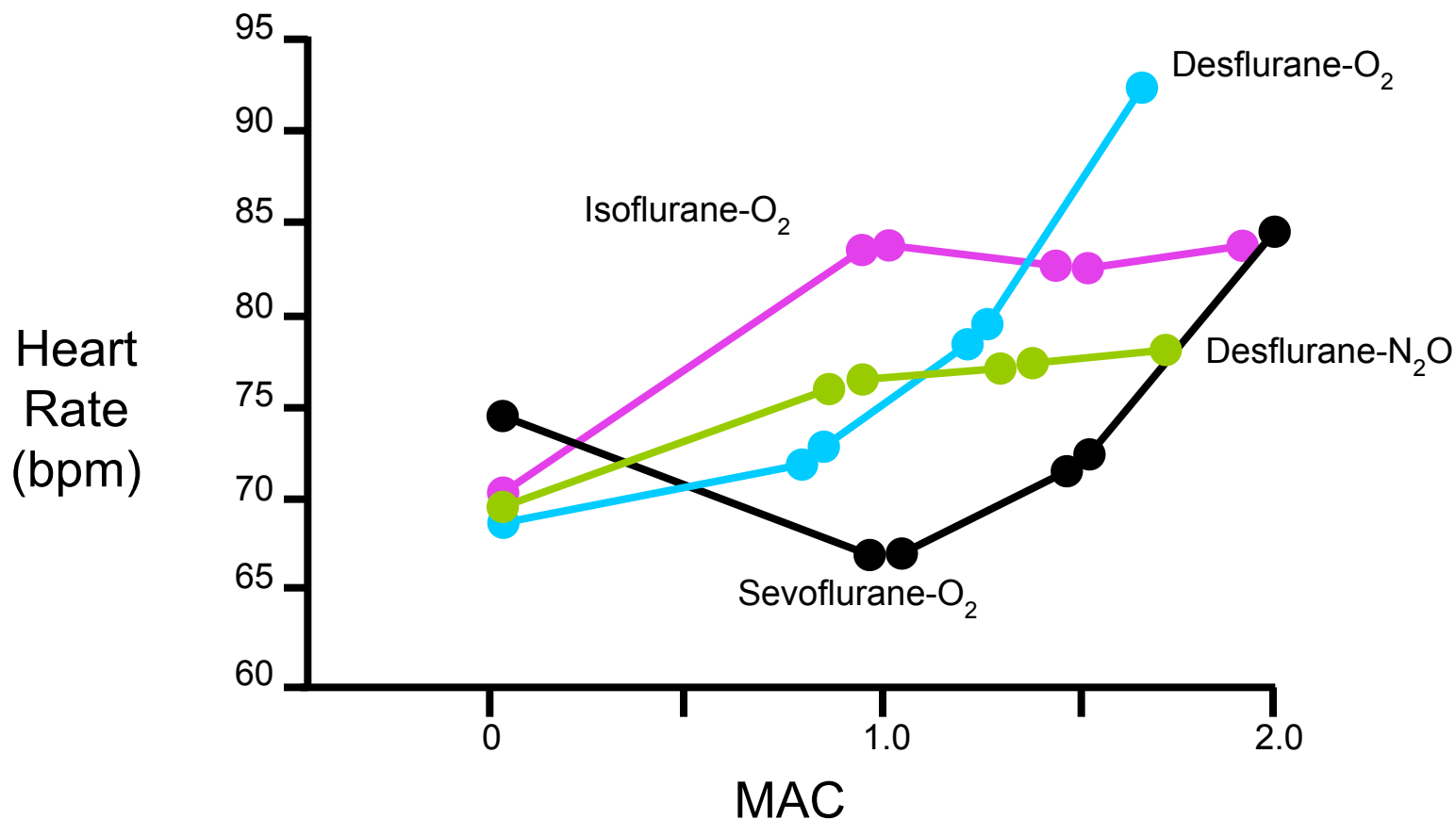
- Быстрота пробуждения не зависит от длительности анестезии (4-6 минут при условии окончания действия других препаратов для анестезии)
- После восстановления самостоятельного дыхания возможна экстубация до восстановления сознания (при наличии необходимости исключить реакцию пациента на ЭТТ)
- При адекватном самостоятельном дыхании повторное углубление анестезии не происходит в результате минимального накопления анестетика в тканях

Влияние ИМТ на параметры восстановления: Севофлуран vs Десфлуран

Результаты:

При анестезии десфлураном, в отличие от севофлурана, восстановление защитных рефлексов дыхательных путей происходит у 100% пациентов уже через 6 минут вне зависимости от индекса массы тела.

Частота сокращений сердца



Cahalan et al. Anesth Analg. 1991;73:157; Malan et al. Anesthesiology. 1995;83:918; Stevens et al. Anesthesiology. 1971;35:8; Weiskopf et al. Anesth Analg. 1991;73:143.

Пре- и посткондиционный эффект ингаляционных анестетиков

De Hert SG et al: Anesthesiology 2002; 97: 42 – 9

sevoflurane

De Hert SG et al: Anesthesiology 2003; 99: 314 – 23

sevo - des

Conzen PF et al: Anesthesiology 2003; 99: 826 – 33

sevoflurane

De Hert SG et al: Anesthesiology 2004; 101: 9 – 20

sevo - des

De Hert SG et al: Anesthesiology 2004; 101: 299 - 311

sevoflurane

Bein B et al: Anesth Analg 2005; 100: 610 – 6

sevoflurane

Guarracino F et al: J Cardiothor Vasc Anesth 2006; 20: 477 – 83

desflurane

Law-Koune JD et al: J Cardiothor Vasc Anesth 2006; 20: 484 – 92

sevoflurane

Kawamura T et al: J Cardiothor Vasc Anesth 2006; 20: 503 – 8

sevoflurane

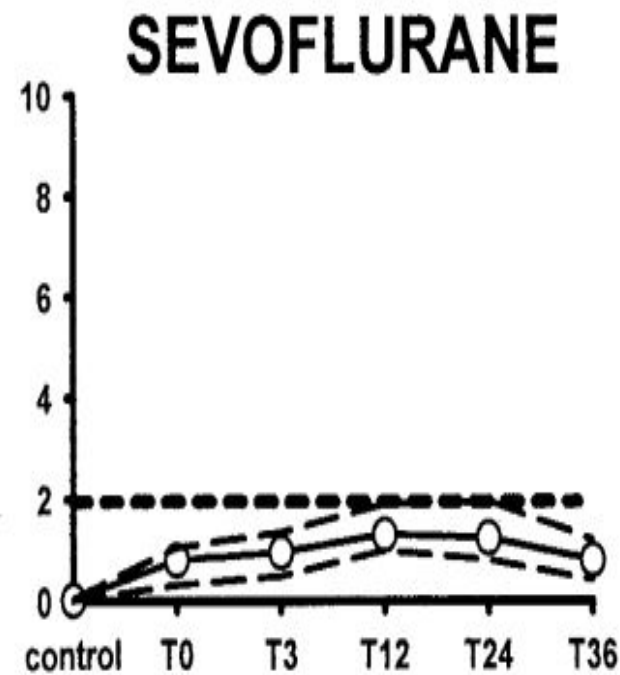
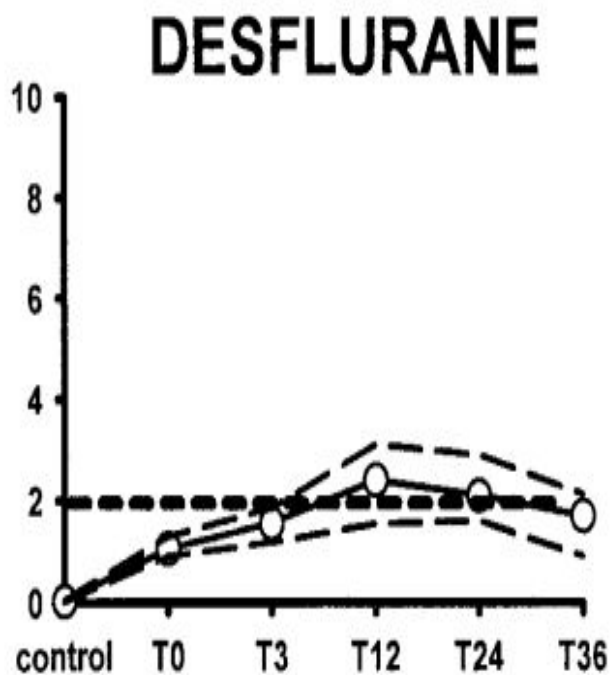
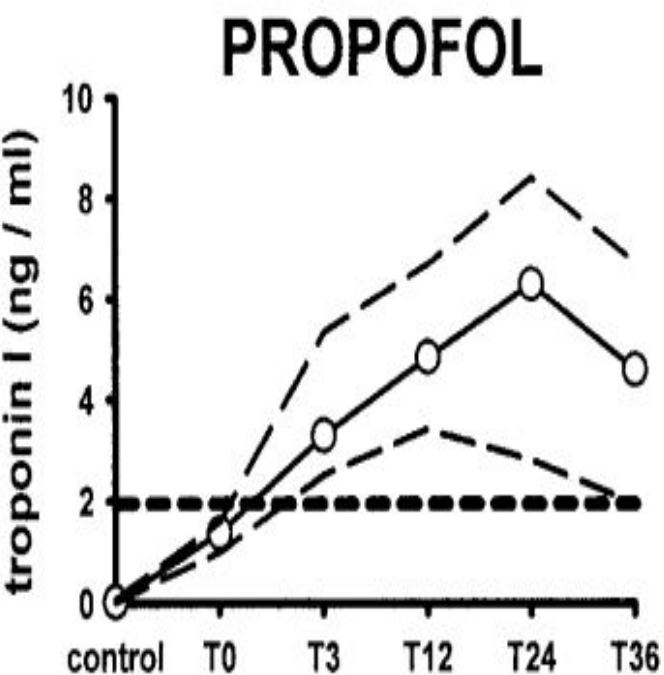
Tritapepe L et al: Eur J Anaesthesiol 2007; 24: 323 – 31

desflurane

Lucchinetti E et al: Anesthesiology 2007; 106: 444 - 57

sevoflurane

Преко́ндиционный эффект ингаляционных анестетиков



Влияние на ЦНС ДЕСФЛУРАНА

- Дозозависимое повышение ВЧД и увеличение мозгового кровотока
- Не нарушает механизм ауторегуляции мозгового кровотока, при гипокапнии ВЧД не повышается
- Уменьшает потребление кислорода головным мозгом (при 2 МАК до 50%)
- В низких концентрациях вызывает повышение частоты и амплитуды ЭЭГ
- Минимальные изменения поведенческих реакций в п/о периоде и ретроградной амнезии
- Снижение судорожной активности

Бронходилятирующий эффект ИА максимален

в дозе 1 МАК

DikMen & al. Anesthesia 2003

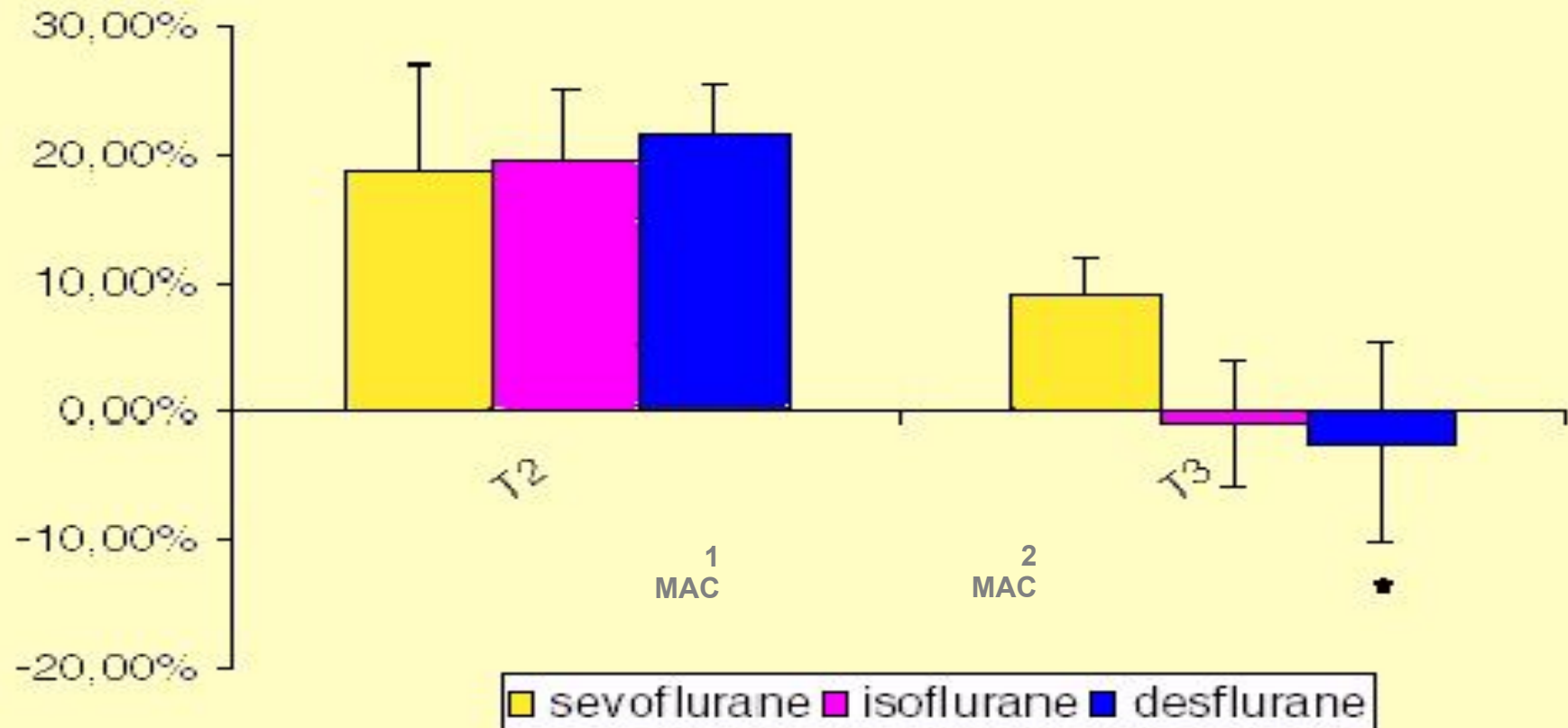


Figure 1 Percent changes in Cdyn at T2 and T3 $p. < 0.05$ when compared with sevoflurane. T2: After 5-min inhalation of inhalation agents at 1 MAC concentration. T3: After 5-min inhalation of 2 MAC concentrations.

Проблема непреднамеренного внезапного пробуждения рожениц на начальном этапе кесарева сечения в условиях общей анестезии

60-70-е годы - риск бодрствования и сохранения воспоминаний во время кесарева сечения ~ 7% и 17% пациенток, в популяции в целом 0,2%

J.S.Crawford. Anaesthesia for Caesarean section: a proposed method of evaluation with analysis of a technique // Brit. J. Anaesth.- 1962.- Vol.34.- 179-184

J.Wilson, D. J. Turner. Awareness during Caesarean section under general anaesthesia // Brit. med. J.- 1969.- № 1.- P. 280.

80-е годы – 1.3 % случаев интраоперационного пробуждения или неблагоприятных воспоминаний (при использования 0.5% галотана в 50% N₂O, 4-х летний анализ), снижение до 0.4 % при использовании 0,6% изофлюрана

G. Lyons and R. Macdonald. Awareness during caesarean section // Anaesthesia.- 1991.- Vol.46.- P. 62–64.

Настоящее время - частота внезапного пробуждения 0,26% (95% CI 0,03-0,9%) или 1 из 382 (K.Robins, G.Lyons).

M.J. Paech, K.L. Scott, O. Clavisi, S. Chua. A prospective study of awareness and recall associated with general anaesthesia for caesarean section // Int. J. Obstet. Anesth.- 2008.- Vol.17.- P. 298–303.

K. Robins and G. Lyons. Intraoperative awareness during general anesthesia for cesarean delivery // Anesth. Analg.- 2009.- Vol.109.- P. 886–890.

100

Бодрствование

Легкая/средняя
седация

70

Глубокая седация
(низкая вероятность
воспоминаний)

60

Общая анестезия
(низкая вероятность
нахождения в сознании)

40

Глубокий наркоз

0

«Плоская» ЭЭГ

ЛЕГКИЙ НАРКОЗ

СРЕДНИЙ НАРКОЗ

Оценка
глубины
анестезии



H. King, S. Ashley - у 80% рожениц (0,5% галотана в сочетании с 50% N₂O):

- ✓ неблагоприятных воспоминаний не было,
- ✓ но двигательные и гемодинамические реакции сохраняются.

Adequacy of general anesthesia for cesarean section // Anesth. Analg.- 1993.- Vol.77.- P.84–88

S.W Yeo, W.K Lo -

- ✓ *Fet 0.5 %-0.6 % isoflurane в сочетании с 50% N₂O при КС не обеспечивает адекватную глубину анестезии (значение BIS > 60)*

Bispectral index in assessment of adequacy of general anaesthesia for lower segment caesarean section // Anaesth.

Intensive Care.- 2002.- Vol.30.- P. 36–40.

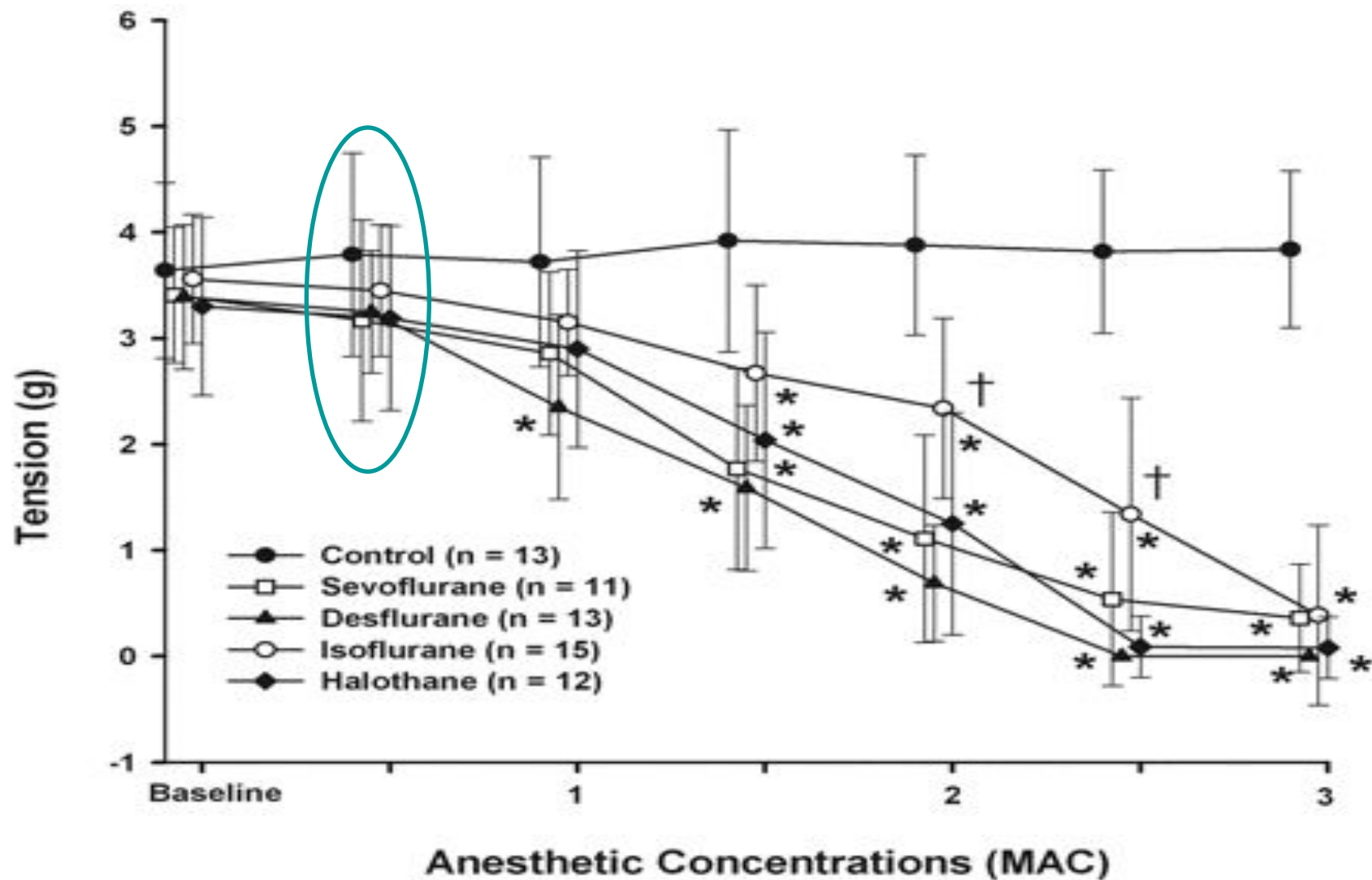
Ki Jinn Chin, Seow Woon Yeo – эквивалентная по безопасности и эффект.

ED₅₀ Fet севофлурана в конце выдоха для BIS<60 равна 1,22% (95% CI 1,08-1,33%)

Bispectral Index Values at Sevoflurane Concentrations of 1% and 1.5% in Lower Segment Cesarean Delivery // Anesth. Analg.-

2004.- Vol.98.- P.1140-1144

Дозозависимое влияние ингаляционных анестетиков на силу и амплитуду сокращений изолированных полосок миометрия



Kyung Y. Yoo, Jun C. Lee, Myung H. Yoon et al. The Effects of Volatile Anesthetics on Spontaneous Contractility of Isolated Human Pregnant Uterine Muscle: A Comparison Among Sevoflurane, Desflurane, Isoflurane, and Halothane // Anesth. Analg.- 2006.-

Vol. 103.- P. 443-447

Дозозависимое влияние ингаляционных анестетиков на контрактильную способность изолированных полосок миометрия

Концентрации ингаляционных анестетиков, вызывающие додозависимое и обратимое 50% угнетение амплитуды сокращения миометрия (ED_{50})

- Десфлуран 1,44 MAC
- Севофлуран 1,72 MAC
- Изофлуран 2,35 MAC
- Галотан 1,66 MAC

Эффективность окситоцина сохраняется при F_{et} севофлурана $< 0,8 - 1$ MAC



тиопентал



Отображение на мониторе кривой энтропии ЭЭГ

Числовые значения и тренд:

✓ *энтропии отклика* – **RE** (параметр быстрого реагирования, можно использовать для обнаружения активности лицевых мышц),

✓ *статической энтропии* – **SE** (наиболее стабильный параметр, можно использовать для оценки гипнотического эффекта ИА на мозговую деятельность



севофлан



Когнитивная дисфункция после операции (пропофол)

- ✓ В рандомизированном клиническом исследовании выявлено, что при использовании ТВА на основе пропофола и фентанила в первые сутки послеоперационного периода у 62, 5% детей школьного возраста (7-17 лет) развивается ПОКД
- ✓ При отсутствии своевременной коррекции выявленных нарушений когнитивного потенциала, к моменту выписки из стационара нарушения памяти сохраняются у 54% детей, а нарушения внимания – у 50%
- ✓ Через 1 месяц (как минимум) после операции частота явлений ПОКД сохраняется на уровне 50%

Когнитивная дисфункция после операции (изофлюран, галотан)

- ✓ Изофлюран и галотан способны активизировать в нервных клетках энзимы, запускающие процессы запрограммированной клеточной гибели – апоптоза. К таким выводам пришли S.L. Bianchi и соавт. (2007), выяснив, что животные, получавшие в эксперименте ингаляционную анестезию изофлюраном или галотаном, имели увеличенное содержание в мозгу бета-амилоида — вещества, прямо связанного с развитием болезни Альцгеймера
- ✓ R.D. Sanders et al. (2009) показали что изофлюран индуцирует повреждения в гиппокампе, нейронах таламуса и коры с развитием долгосрочной ПОКД у новорожденных крысят, которые можно предотвратить дексмедетомидином в опытах In vivo

Когнитивная дисфункция после операции (севофлуран, десфлуран)

- ✓ Chen X. с соавт. (2001) обнаружили, что применении севофлурана и десфлурана, обладающих доказанным церебропротективным действием, в равной степени вызывает лишь легкое угнетение когнитивных функций в первые 3 часа с полным восстановлением к 6-му часу после операции

The Recovery of Cognitive Function After General Anesthesia in Elderly Patients: A Comparison of Desflurane and Sevoflurane

Xiaoguang Chen, MD*, Manxu Zhao, MD*, Paul F. White, PhD, MD, FANZCA*, Shitong Li, MD*, Jun Tang, MD*, Ronald H. Wender, MD†, Alexander Sloninsky, MD†, Robert Naruse, MD†, Robert Kariger, MD†, Tom Webb, MD†, and Eve Norel, MD†

[Chen X., Zhao M., White P.F. et al. // Anesth. Analg.; 2001;93:1489-1494]

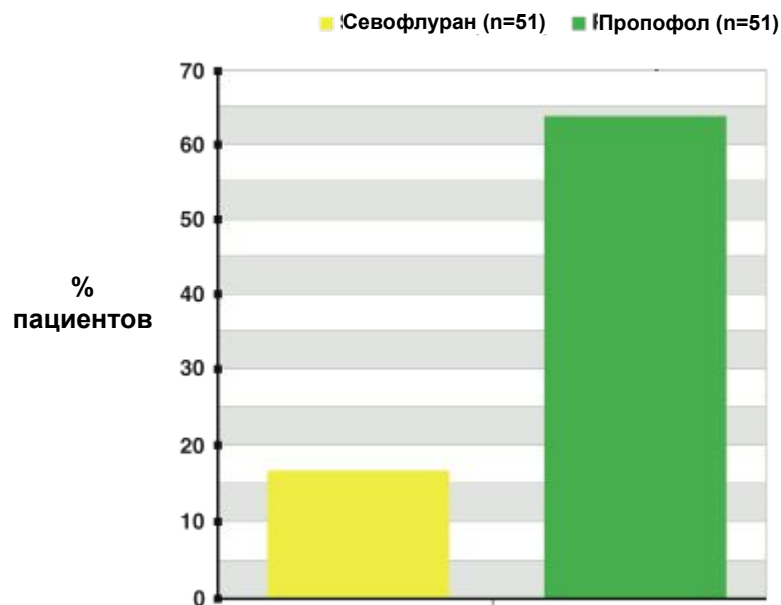
Севофлуран vs пропофол



CEV 21/02/12

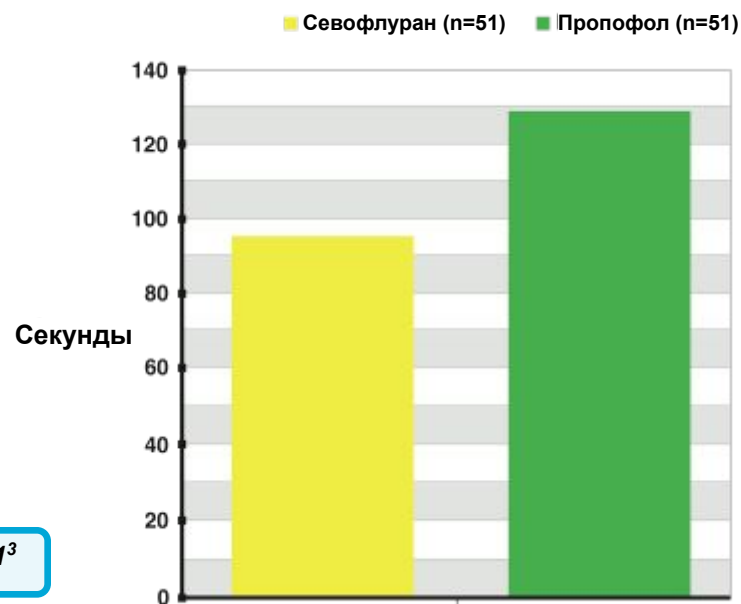
Индукция анестезии на основе севофлурана

Частота апноэ на фоне применения пропофола и севофлурана³



* $P < 0,01^3$

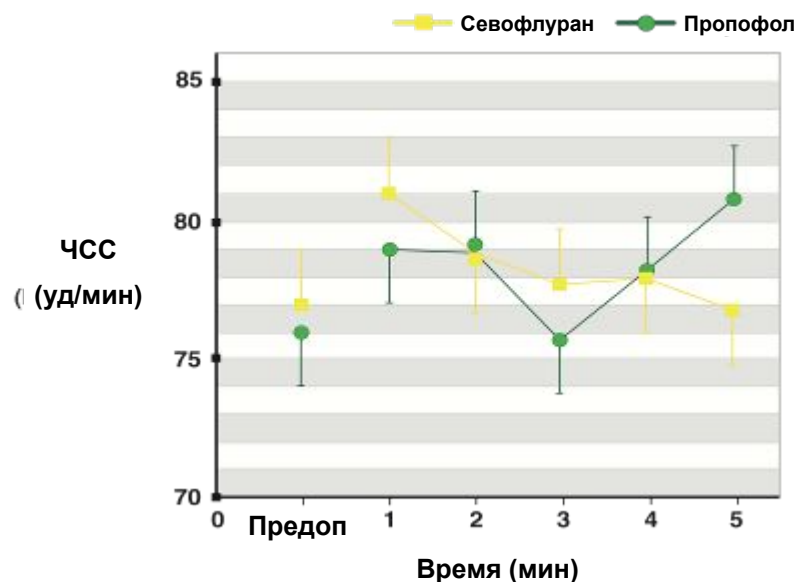
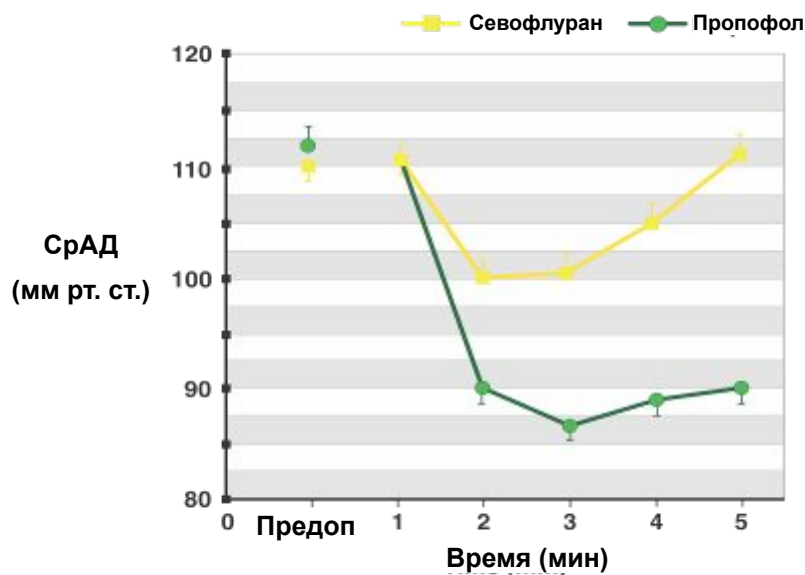
Время восстановления спонтанного дыхания во время индукции пропофолом и севофлураном³



3. Thwaites A., Edmonds S. & Smith I. Inhalation induction with sevoflurane: a double blinded comparison with propofol. British Jnl of Anaesthesia. 1997; 78: 356-361

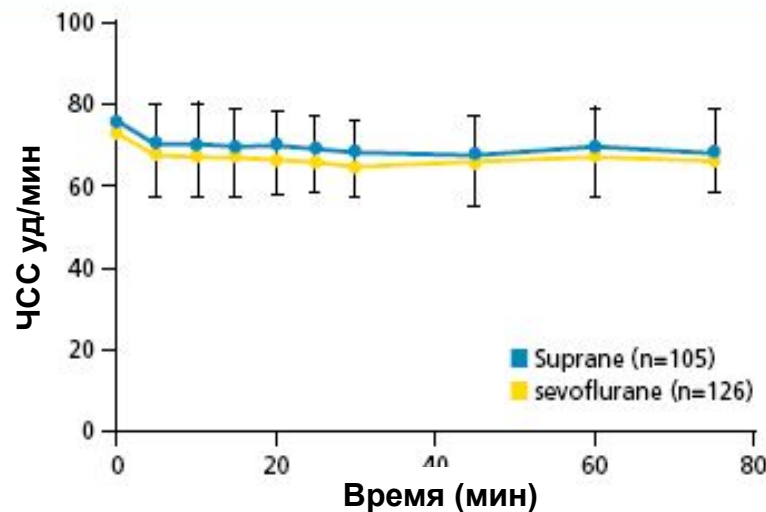
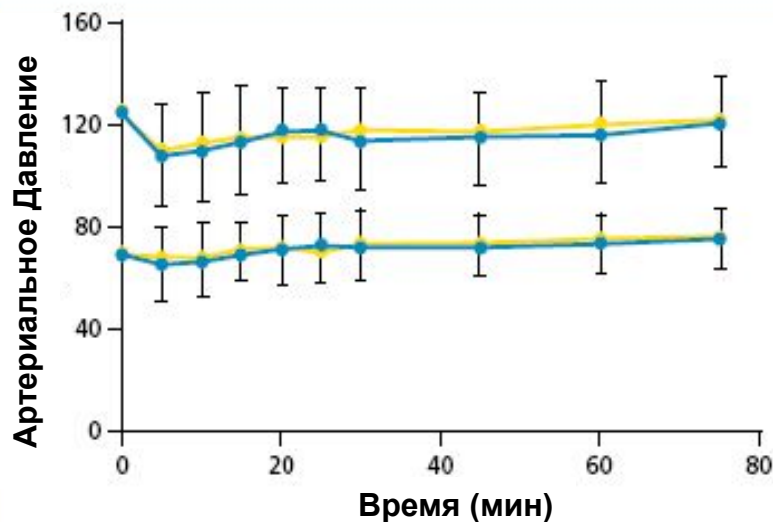
Индукция анестезии на основе севофлурана

Среднее артериальное давление и частота сердечных сокращений в указанные моменты времени³



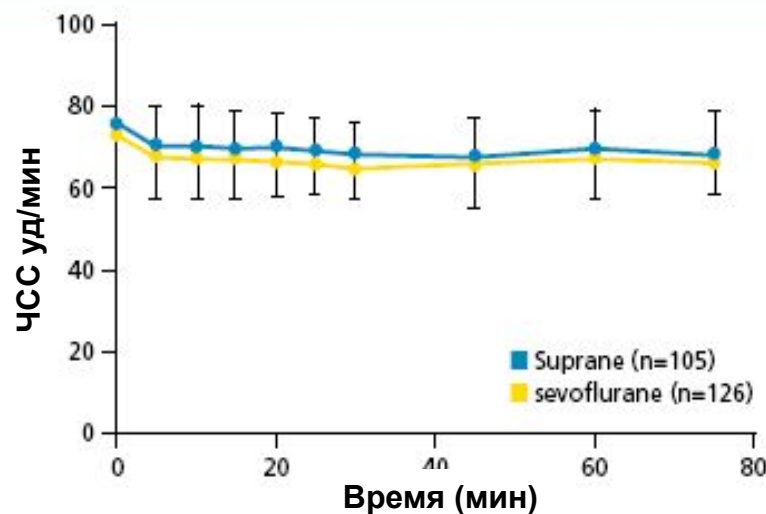
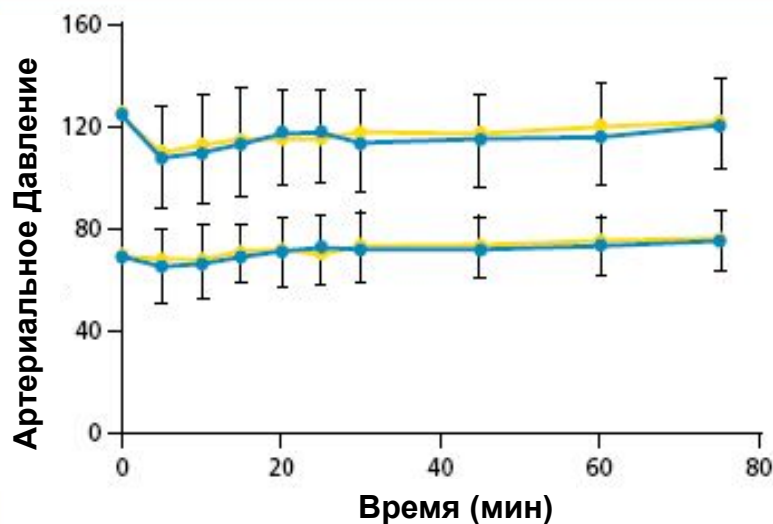
Среднее артериальное давление (СрАД) и частота сердечных сокращений (ЧСС) перед индукцией анестезии (Предоп.) и в указанные моменты времени после индукции анестезии пропופолом или 8% севофлураном. Указаны средние значения $\pm$ СО * $P < 0,05$ в сравнении с пропופолом³

Влияние Супрана на параметры гемодинамики



Анестезия Супраном обеспечивает стабильные показатели гемодинамики в течение всей операции (лапароскопическая холецистэктомия)

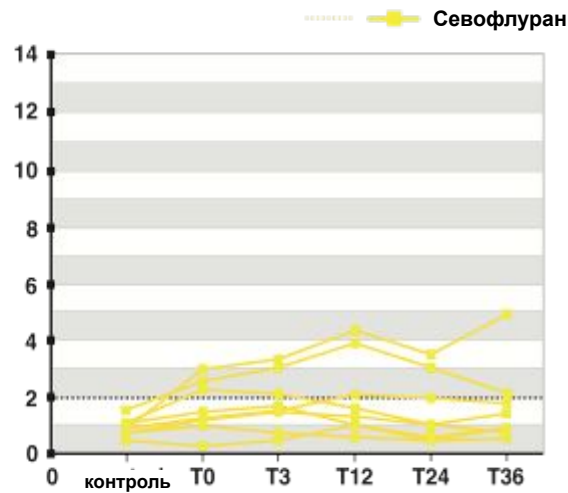
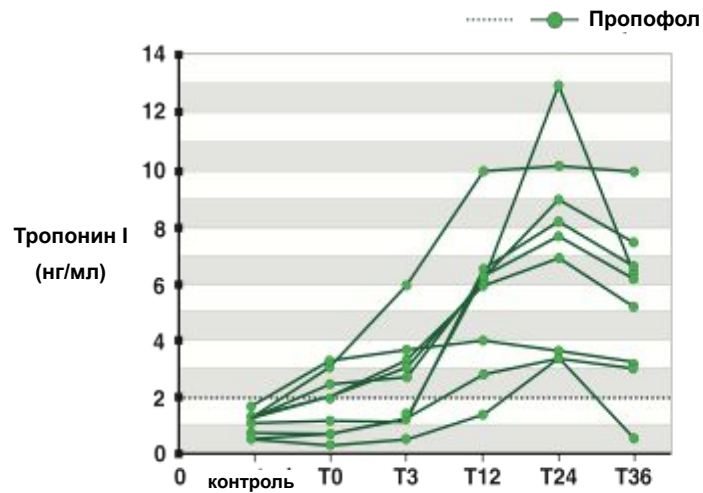
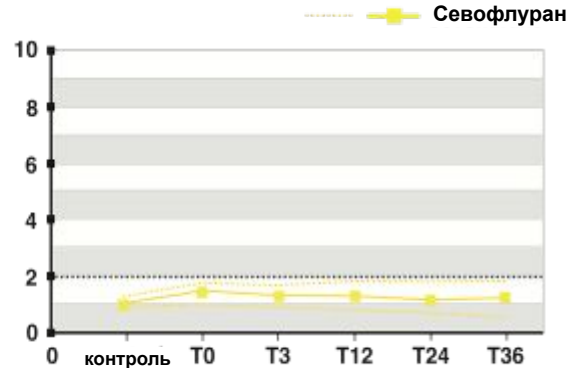
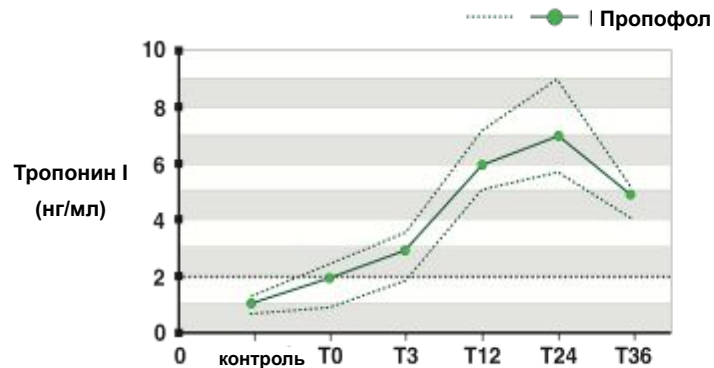
Влияние Супрана на параметры гемодинамики



Анестезия Супраном обеспечивает стабильные показатели гемодинамики в течение всей операции (лапароскопическая холецистэктомия)

Гемодинамическая предсказуемость

Концентрация сердечного тропонина I в группах пропофола и севофлурана⁷



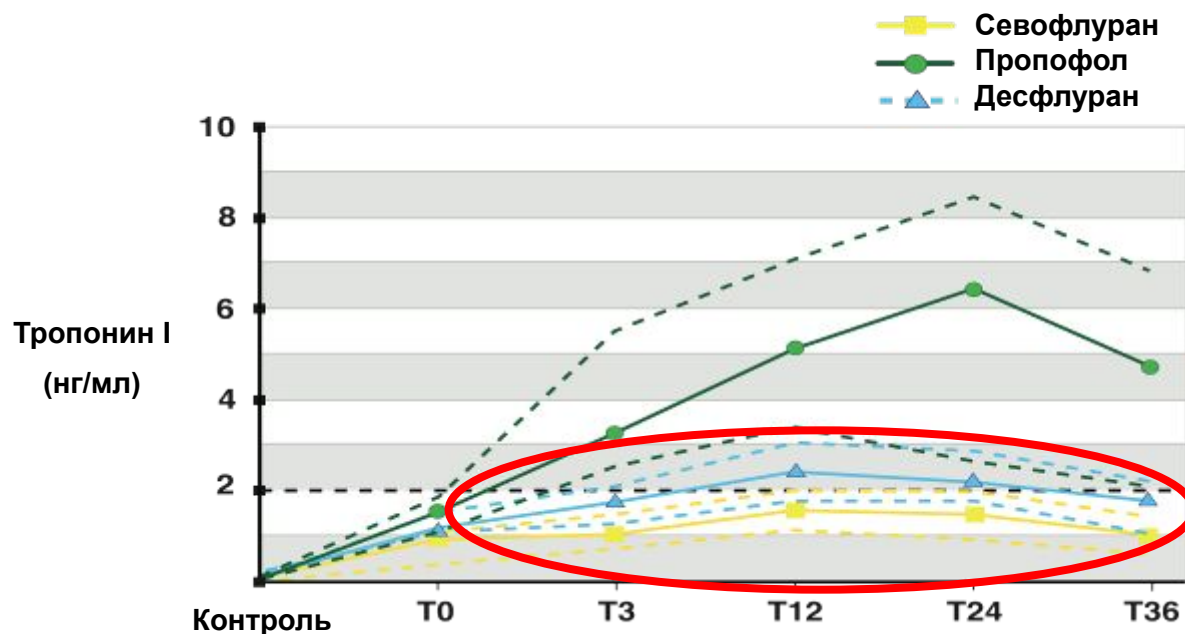
Концентрация сердечного тропонина I в группах пропофола и севофлурана перед операцией (контроль), при поступлении в отделение интенсивной терапии (T0), и через 3 (T3), 12 (T12), 24 (T24), и 36 ч (T36). На верхних графиках показаны медианы и 95% доверительные интервалы. На нижних графиках приведена динамика индивидуальных значений⁷

7. DeHert et al. Sevoflurane but not propofol preserves myocardial function in coronary surgery patients. Anesthesiology. 2002; 97: 42-9

Гемодинамическая предсказуемость

Концентрация сердечного тропонина I в группах пропофола, десфлурана и севофлурана⁸

У пациентов высокого риска с нарушенной функцией миокарда, которым выполнялось вмешательство на коронарных артериях, севофлуран и десфлуран обеспечивали лучшее сохранение функции сердца после ИК с меньшей степенью повреждения миокарда, чем пропофол⁸

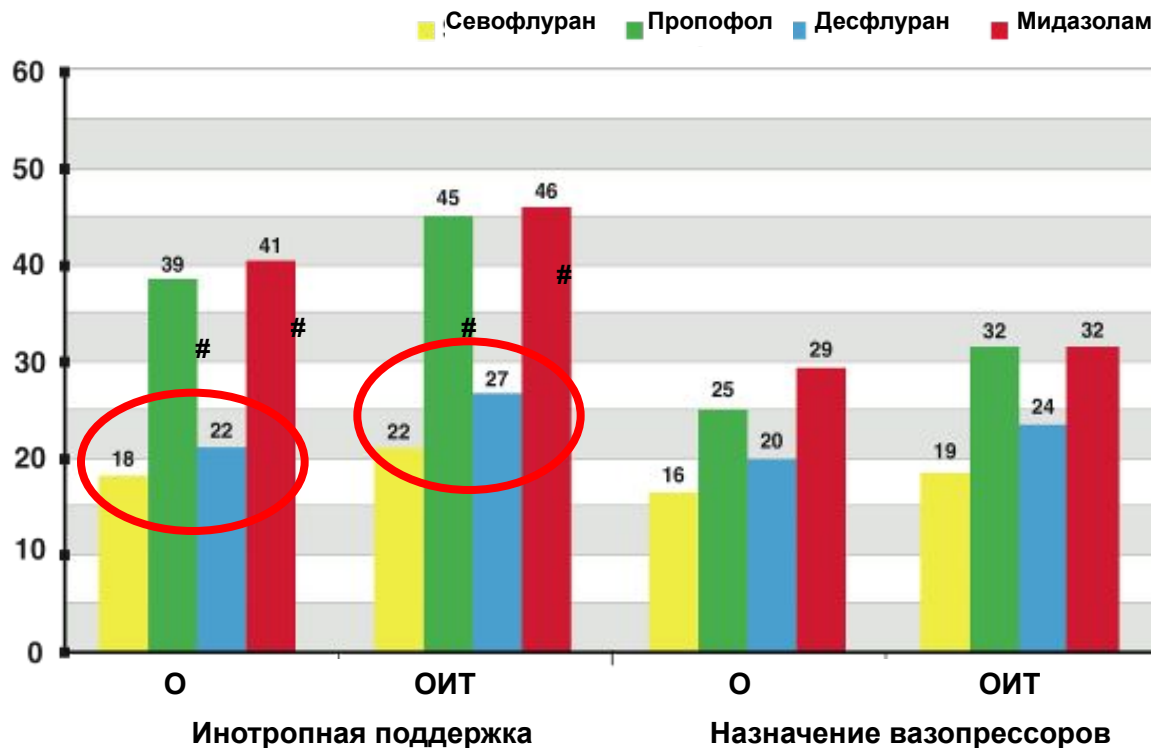


Концентрация сердечного тропонина I в группах пропофола, десфлурана и севофлурана перед операцией (контроль), при поступлении в отделение интенсивной терапии (T0), и через 3 (T3), 12 (T12), 24 (T24), и 36 ч (T36)⁸

8. DeHert et al. Effects of propofol, desflurane, and sevoflurane on recovery of myocardial function after coronary surgery in elderly high risk patients. Anesthesiology 2003; 99: 314-23

Гемодинамическая предсказуемость

Количество пациентов, потребовавших инотропной поддержки и назначения вазопрессоров⁹

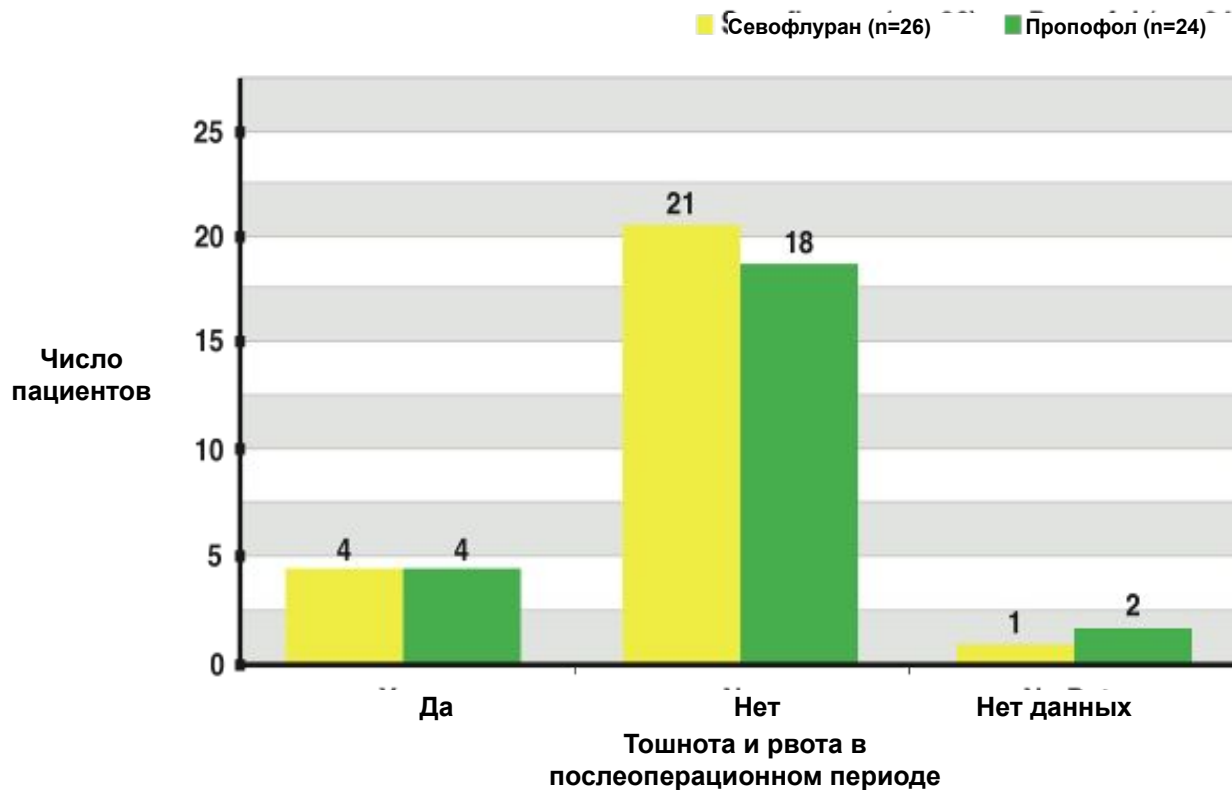


Количество пациентов, потребовавших инотропной поддержки и назначения вазопрессоров, в операционной (О) и отделении интенсивной терапии (ОИТ) при различных схемах анестезии.
Статистически значимые отличия ($P < 0,05$) от группы общей внутривенной анестезии⁹

9. DeHert et al. Choice of primary anaesthetic regimen can influence intensive care unit length of stay after coronary surgery with cardiopulmonary bypass. Anesthesiology. 2004. 101: 9-20

Неврологические особенности

Тошнота и рвота в восстановительном периоде¹⁷



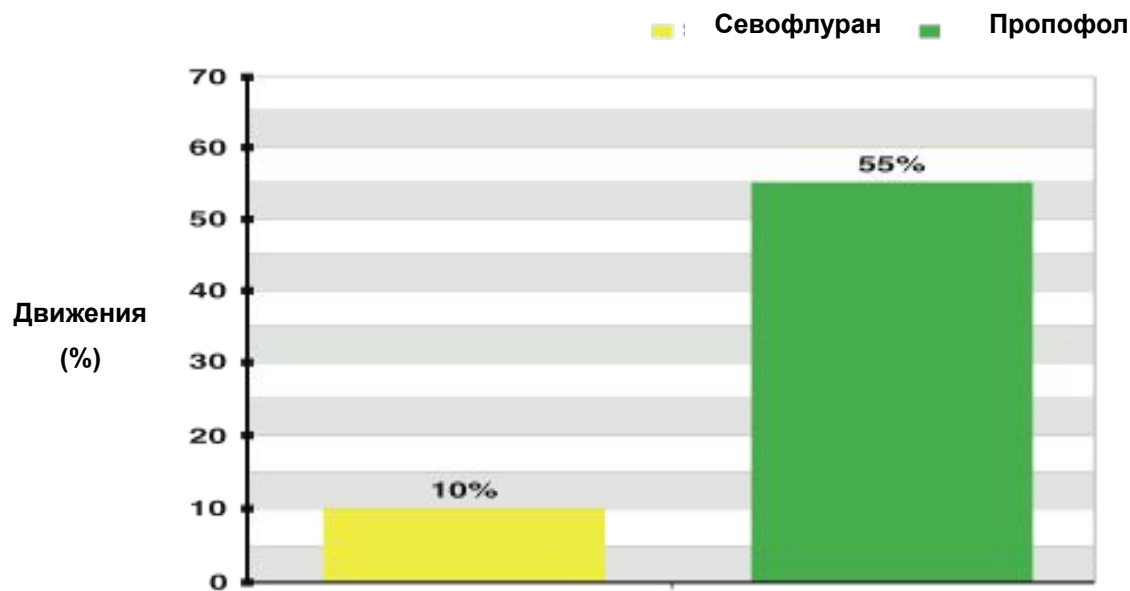
Данные представлены в виде медианы и пределов¹⁷

17. Sneyd J.R. et al. Comparison of propofol/remifentanyl and sevoflurane/remifentanyl for maintenance of anaesthesia for elective intracranial surgery. British Jnl Anaesth. 2005. 94; 6: 778-83

Восстановление и выход из анестезии

- Движения пациента во время операции достоверно чаще наблюдались в группе пропофола, чем в группе с севофлураном
- Целевая контролируемая инфузия пропофола требовала более частой коррекции, чем доставка севофлурана через испаритель

Интраоперационные события, потребовавшие изменения схемы анестезии²²

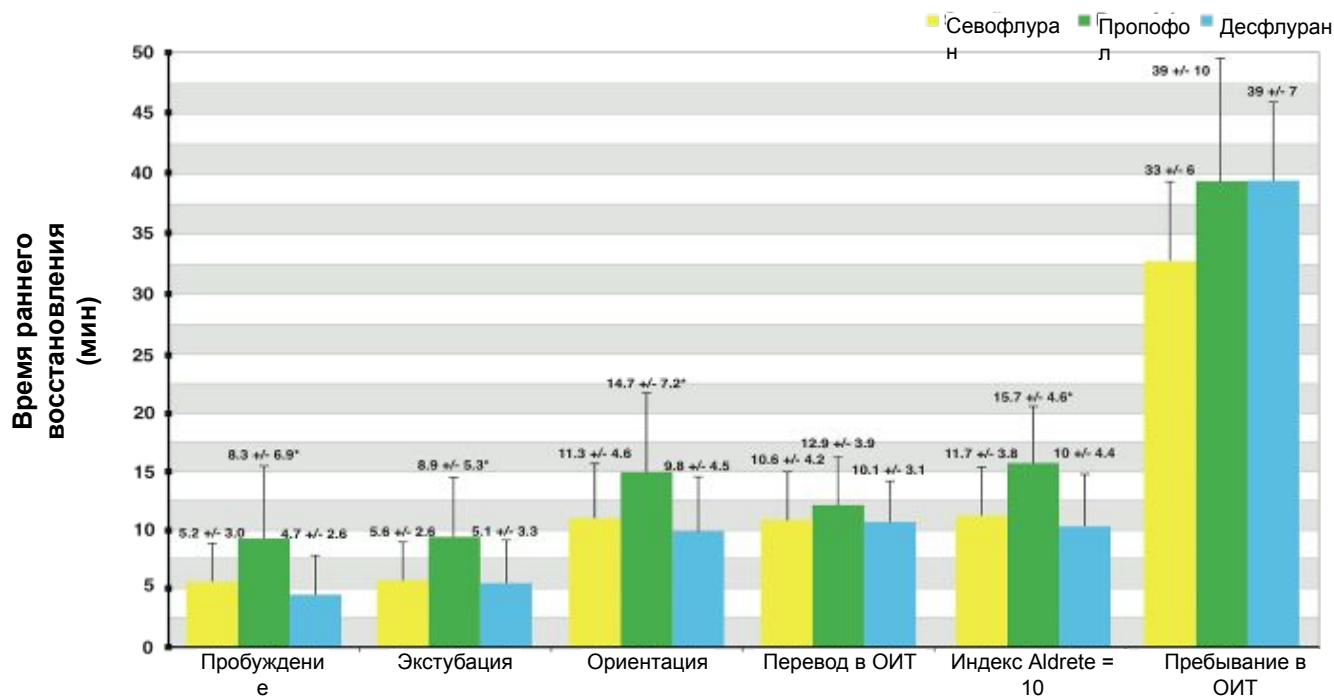


Значения представлены в виде количества (%) событий или медианы (пределы)²²

Восстановление и выход из анестезии

Время до пробуждения, экстубации и восстановления ориентации было достоверно короче в группе севофлурана в сравнении с пропофолом

Время восстановления после прекращения анестезии²⁵



Время восстановления после прекращения анестезии в трех группах поддерживающей анестезии. Представлены средние значения $\pm CO^{25}$
* $P < 0,05$ относительно двух других групп²⁵

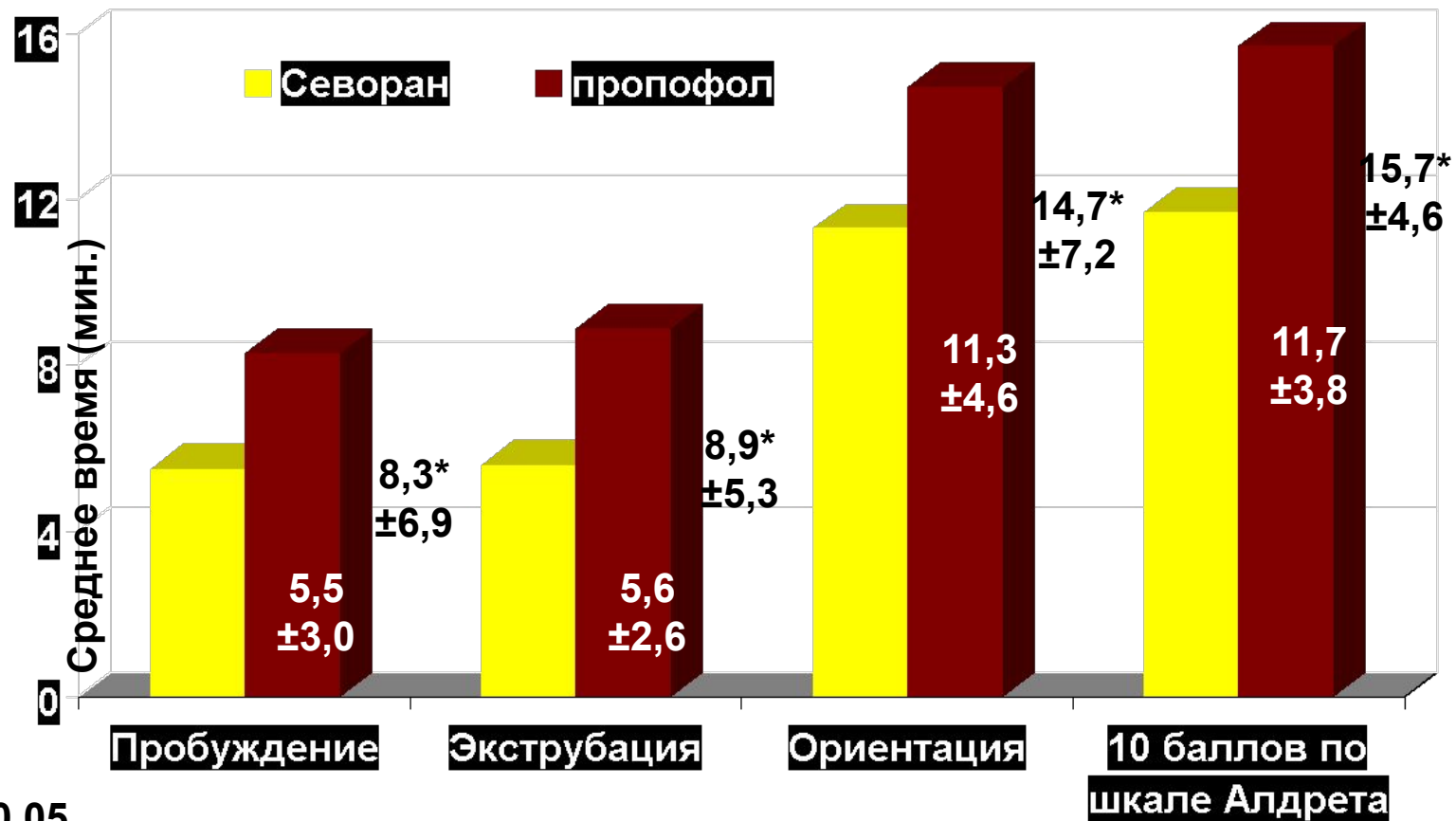
Скорость восстановления ориентации

	Desflurane	Sevoflurane	Isoflurane
Propofol			
Beaussier et al ¹			
Сообщить имя (min)	22*		43
Juvin et al ²			
Назвать имя (min)	10.7*		18.3
	16.8		
Назвать день рождения (min)	11.4*		18.4
	19.4		
Nathanson et al ³			
Назвать имя (min)	9.2	11.2	
Назвать день рождения (min)	9.3	11.2	

* P ≤ 0.05 vs other groups

- Beaussier M et al. Can J Anaesth. 1998;45:429-434.
- Juvin P et al. Anesth Analg. 1997;85:647-651.
- Nathanson MH et al. Anesth Analg. 1995;81:1186-1190.

Севофлуран обеспечивает быстрое и предсказуемое пробуждение



*p<0,05
n=80

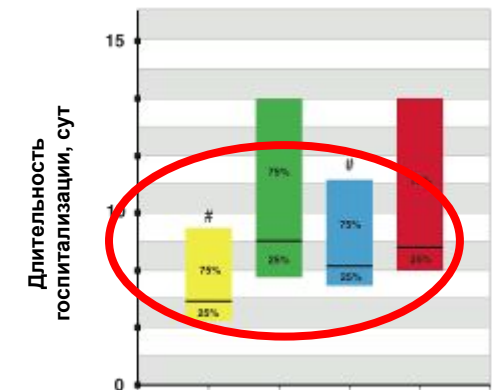
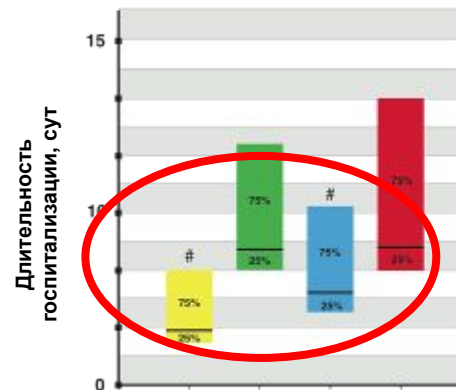
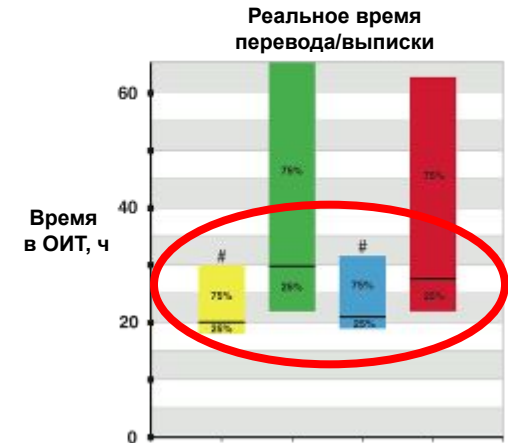
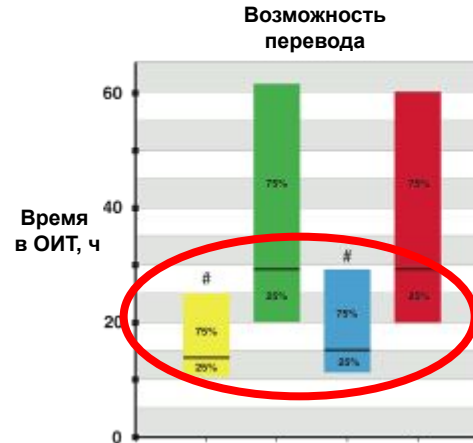
* Song D, Joshi GP, White PF. Anesth Analg. 1998; 86: 267-273.

Послеоперационный период

Севофлуран и десфлуран обеспечивали достоверно меньшее время пребывания в ОИТ и длительность госпитализации у пациентов, которым выполняли операцию в условиях ИК, в сравнении с пропофолом и мидазоламом⁹

Длительность пребывания в отделении интенсивной терапии (ОИТ) и госпитализации⁹

■ Севофлуран ■ Пропофол ■ Десфлуран ■ Мидазолам



Длительность пребывания в отделении интенсивной терапии (ОИТ) и госпитализации при различных схемах анестезии⁹
Приведены данные, соответствующие критериям «возможности» перевода/выписки или длительности госпитализации и «реального времени».
Данные выражены в медианах с 25% и 75% процентилями⁹
Статистически значимые отличия ($P < 0,05$) от группы общей внутривенной анестезии⁹

9. DeHert et al. Choice of primary anaesthetic regimen can influence intensive care unit length of stay after coronary surgery with cardiopulmonary bypass. Anesthesiology. 2004. 101: 9-20

Послеоперационный период

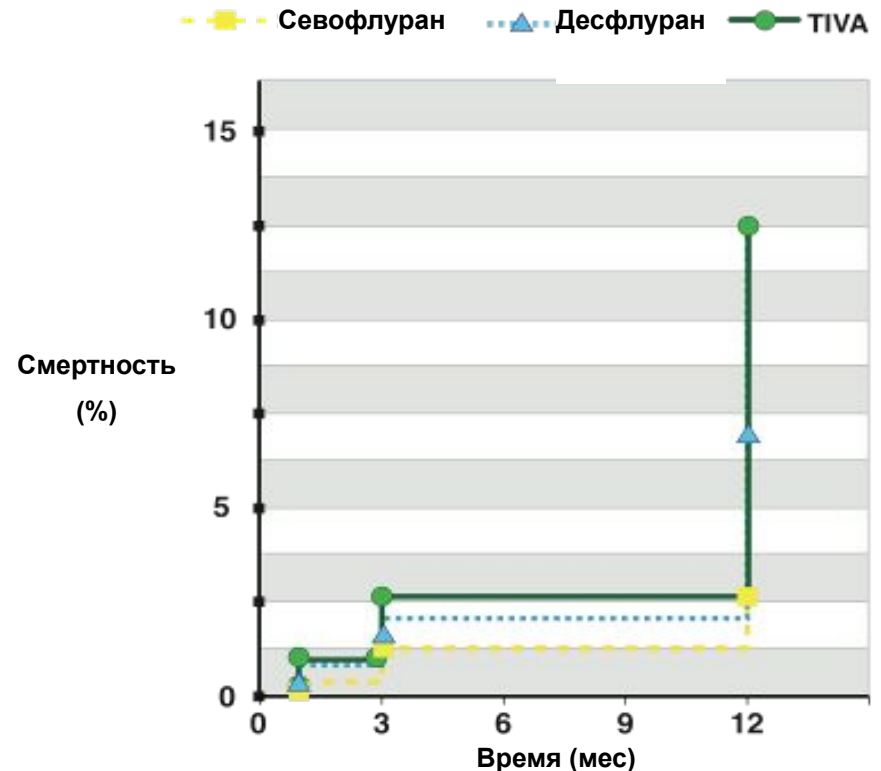
Максимальные значения тропонина Т в послеоперационном периоде не различались между группами

Севофлуран и десфлуран обеспечивали медиану длительности госпитализации 9 дней в сравнении с 12 днями при использовании пропофола

В группе, где применяли севофлуран отмечалась самая низкая смертность в течение 1 года – 3,3%, в сравнении с TIVA – 12,3% и 6,9% в группе десфлурана¹⁰

При сравнении кривых смертности отмечена достоверная разница между группами ($p=0,034$)

Кривые смертности пациентов в трех исследуемых группах¹⁰



ОПАСНОСТЬ ДЛЯ ПЕРСОНАЛА

Понимание опасности контакта с парами анестетика для персонала, работающего в операционной, существовало всегда.

Однако, примерно, до середины XX века обращали внимание, прежде всего, на взрыво- и пожаробезопасность и лишь затем на токсичность.

Влияние ингаляционных анестетиков на здоровье персонала

- ✓ **60-е годы:** Парообразующие анестетики предположительно повышают риск преждевременных родов, гипотрофии плода, дефектов и вызывают нарушение или повреждение генома (Lassen et al., 1956; Вайсман, 1964)
- ✓ **1970:** проспективное исследование среди женщин-анестезиологов Англии не показало повышения риска каких-либо заболеваний
- ✓ **В конце 90-х:** сравнение персонала операционных с общегоспитальным персоналом (другие специальности): никаких отличий в частоте врожденных аномалий или риске для здоровья.
- ✓ **Сейчас:** при наличии современной системы эвакуации отработанных газов, качественного современного оборудования, современные анестетики не влияют на здоровье персонала.

Закись азота...

- Нейротоксичность
- Кумуляция в кишечнике, брюшной полости
- Влияние на гемопоз
- Токсичность для мед. персонала
- Проэмический эффект

Влияние ингаляционных анестетиков на здоровье персонала

- ASA 2000

Occupational Exposure to Sevoflurane and Nitrous Oxide during Pediatric Anesthesia and Mask Induction

C. Byhahn, MD; V. Lischke, MD, PhD; S. Mierdl, MD

- Национальный институт охраны здоровья (NIOSH) определил уровни безопасности для газов, рекомендовав не превышать 25 ppm для закиси азота. Для парообразующих анестетиков, границей была выбрана концентрация 2 ppm

- При соблюдении законов, определяющих условия труда, масочная индукция в педиатрии не влияет на здоровье персонала.

	Induction	Maintenance
Period (min)	19.5	75.3±6.6
Inspired sevoflurane (Vol.%) *	6.56±0.76	2.92±1.52
Mean concentrations		
Sevoflurane (ppm) *	3.35±1.08	0.87±1.05
Nitrous oxide (ppm) *	37.09±11.65	9.73±4.12

Предельно допустимое содержание анестетика а операционной (в ppm).

Страна	Год принятия стандарта	Закись азота	Галотан	Изофлюран	Севофлюран
Великобритания (COSHH)	1996	100	10	50	
Германия	1995	100	5		
США (NIOSH)	1993	50	50		2
Швеция	1993	100	5	10	
Норвегия	1991	100	5	2	
Голландия	1989	25	5		
Италия	1989	50			
Франция	1985		2		

Влияние ингаляционных анестетиков на здоровье персонала

Hoerauf K.H. SISTER CHROMATID EXCHANGES IN LYMPHOCYTE CULTURES EXPOSED TO HALOTHANE AND SEVOFLURANE. University Hospital, Vienna, Austria.

Длительное наблюдение за персоналом операционных, работающим с газовыми анестетиками, с изучением влияния на ДНК

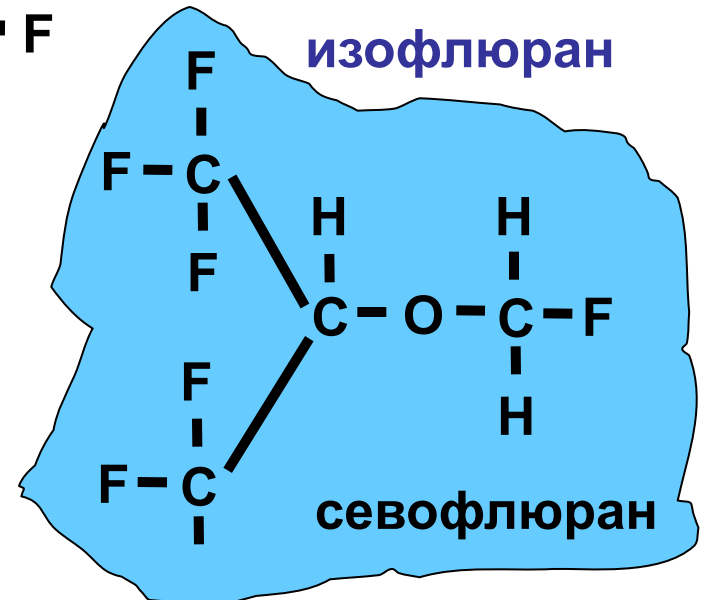
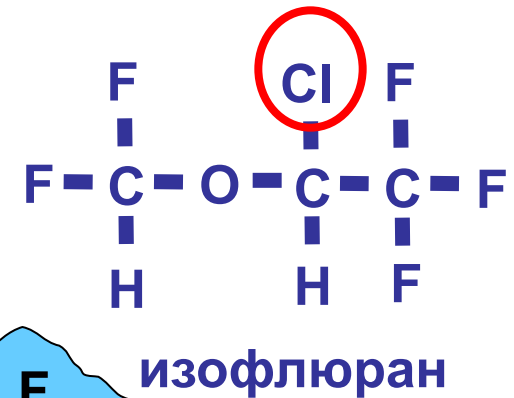
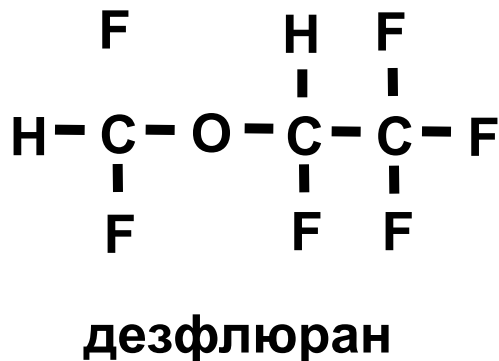
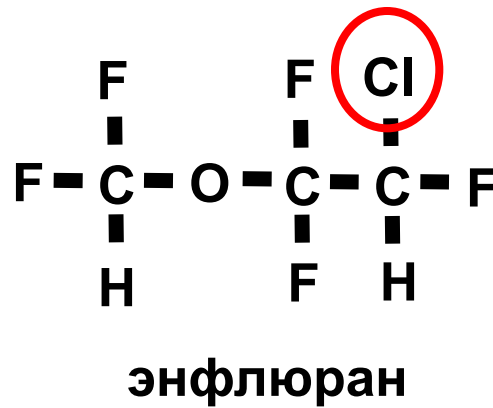
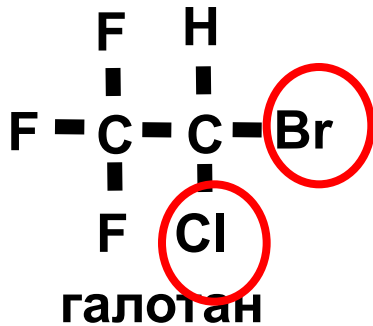
- Кратковременная экспозиция газовых анестетиков в концентрации ниже рекомендуемых не ведет к повышению риска повреждения ДНК в ближайшие 6 месяцев.
- Информативным способом определения мутагенности ингаляционных анестетиков у людей является подсчет частоты ДНК мутаций в парах хроматид
- В данном исследовании изучали изменения в лимфоцитах периферической крови под действием различных доз парообразующих анестетиков – галотана и севофлурана.
- Экспозиция в клинически применимых концентрациях севофлурана не вызывала изменения частоты мутаций, в отличие от галотана
- Следовательно, севофлуран является наиболее безопасным веществом.

В настоящее время можно считать доказанным **наличие отрицательного влияния на персонал** только у **закиси азота и галотана**.

Убедительных данных, тем более, вскрытых механизмов причинения вреда здоровью мед. персонала, работающему в операционной, под влиянием паров современных галогенсодержащих анестетиков, включая севофлуран, нет.

Ингаляционные анестетики и загрязнение окружающей среды

Разрушающий потенциал фтора для озонового слоя, по сравнению с бромом и хлором, в 50000- или в 1000 раз ниже.



The U.S. Environmental Protection Agency (EPA)

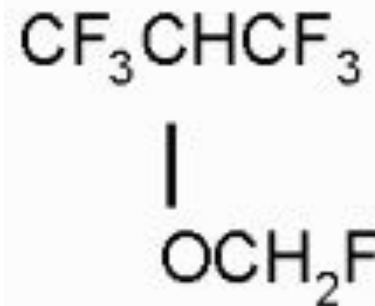
- В декабре 2009 года классифицировала севофлуран как парниковый газ , с глобальным парниковым эффектом - 345.

Это означает, что 1 тонна севофлурана дает такой же эффект, как 345 тонн углекислого газа, выбрасываемого в атмосферу.

- Парниковый эффект изофлурана – 1100
 - Парниковый эффект дезфлурана - 3766
 - Парниковый эффект закиси азота - 289
- Второе свойство – продолжительность жизни газа в атмосфере:
 - Севофлуран – 1,1 год
 - изофлуран – 3,6 года
 - Дезфлуран – 10 лет
 - Закись азота – 114 лет

Киотский протокол

- Цель ограничений — снизить в этот период совокупный средний уровень выбросов 6 типов газов (CO_2 , CH_4 , гидрофторуглеводороды, перфторуглеводороды) на 5,2 % по сравнению с уровнем 1990 года.
- Основные обязательства взяли на себя промышленные страны:
- Евросоюз должен сократить выбросы на 8 %
- Япония и Канада — на 6 %
- Страны Восточной Европы и Прибалтики — в среднем на 8 %
- Россия и Украина — сохранить среднегодовые выбросы в 2008—2012 годах на уровне 1990 года
- Развивающиеся страны, включая Китай и Индию, обязательств на себя не брали.



Севофлуран - итоги и перспективы применения

Клинический опыт является ключевым фактором внедрения севофлурана в ежедневную анестезиологическую практику.

Ключевые свойства Севофлурана:

- ✓ индукция, контроль глубины анестезии, синергия в отношении опиоидов и миорелаксантов и т.д. ... в сравнении с пропофолом
- ✓ безопасность для печени и сердца, кинетика по сравнению с галотаном
- ✓ переносимость со стороны дыхательных путей, скорость восстановления по сравнению с изофлураном

Севофлуран - итоги и перспективы применения

Обустройство операционных, создание ламинарных потоков воздуха и внедрение систем активной эвакуации отработанных газов за пределы операционной

Использование современных наркозно-дыхательных аппаратов с минимальной утечкой газов из контура и способных работать при минимальных газотоках

Использование специальной техники и приемов при VIMA методике

Методика применения десфлюрана при ЛС холецистэктомии (операция 1,5 часа)

- Премедикация: мидозалам 2,5-5 мг в/в, атропин по показаниям
- Индукция: диприван 2-3 мг/кг, фентанил 0,2-0,3 мг, листенон 1 мг/кг
- Интубация трахеи
- Поддержание анестезии до начала операции: десфлюран 6 об.%, N₂O:O₂=1:1(3л:3л), **6 мин**, эсмерон 0,6 мг/кг
- Начало операции : десфлюран 6 об.%, N₂O:O₂=1:1(1,5л:1,5л),
• **2-3 мин**
- Переход на поддержание анестезии низким потоком: десфлюран 6 об.%, N₂O:O₂=1:1(0,3:0,3л)
- Обезболивание: фентанил (по гемодинамике)
- За 5 минут до окончания операции выключаем все газы и увеличиваем поток кислорода

Методика применения десфлюрана при ЛС холецистэктомии (операция 1,5 часа)

- Премедикация: мидозалам 2,5-5 мг в/в, атропин по показаниям
- Индукция: диприван 2-3 мг/кг, фентанил 0,2-0,3 мг, листенон 1 мг/кг
- Интубация трахеи
- Поддержание анестезии до начала операции: десфлюран **12 об.%,** O₂=3л, **2 мин,** эсмерон 0,6 мг/кг
- Начало операции, переход на поддержание анестезии низким потоком: : десфлюран 6 об.%, O₂=(0,3л:0,5л),
- Обезболивание: фентанил (по гемодинамике)
- За 5 минут до окончания операции выключаем все газы и увеличиваем поток кислорода

Севоран vs кетамин



«Кетамин – кошмар фармаколога...»

Взаимодействует почти со всеми известными нейротрансмиттерными системами мозга

- Холинергической (никотин, мускарин)
- Моноаминэргической
- Пуринэригической (аденозин)
- Опиаты (μ , δ)
- ...
 - но также со многими неизвестными!!!**
 - Сигма-рецепторы, рецепторы trace-amine
 - эндогенные галлюциногены (DMT, 5-Meo-DMT)...

Известные недостатки кетамина:

Артериальная гипертензия и тахикардия - благо или вред?

Всё зависит от клинической ситуации и физического статуса пациента. То, что возможно спасет жизнь пациенту с травматическим шоком на догоспитальном этапе, может убить больного со стенокардией III-IV ФК!

Но, в обоих случаях причина одна – побочный эффект кетамина, действующий в одной ситуации во благо, а в другой – во вред.

Повышение АД и ЧСС прямо пропорционально увеличивают потребление миокардом кислорода. В здоровом сердце повышение потребности в кислороде компенсируется увеличением сердечного выброса и снижением сопротивления коронарных сосудов.

А что будет при «скомпрометированном» миокарде?

Известные недостатки кетамина:

- Преходящая артериальная гипертензия и тахикардия - во всех случаях.
- Кетамин расширяет церебральные сосуды, увеличивает мозговой кровоток (примерно на 60%), потребление мозгом кислорода и внутричерепное давление.
- Частота рвоты варьирует - у 5% - 15% пациентов, как правило ПОТР развивается после выхода из диссоциативного состояния.
- Крапивница (эритематозная сыпь) верхней половины туловища встречается у 5% - 20% пациентов, abortивно исчезает в течение 20 минут.
- Часто встречается гипертонус, вызывающий некоординированные движения, что затрудняет выполнение процедуры.
- Гиперсаливация, в связи с которой холинолитики обязательно показаны детям, в меньшей степени – взрослым, но желательны.

Известные недостатки кетамина:

Intraoperative management of pulmonary arterial hypertension in infants and children – Corrected and republished article*

Dario Galante

Current Opinion in Anesthesiology 2011, 24:468–471 The use of ketamine in children with increased PVR is controversial. In a recent prospective, open label study, the hemodynamic responses to ketamine in children with mean PAP more than 25 mmHg have been evaluated. In

Кетамин может значительно повысить давление в лёгочной артерии, легочное сосудистое сопротивление, и, как следствие – внутрилёгочный шунт.

Центральное влияние кетамина на гемодинамику двояко:

во-первых, он подавляет функцию барорецепторов через влияние на NMDA-рецепторы ядра одиночного пути (Sonntag H., et al., 1972), а во-вторых, происходит симпатико-нейрональное высвобождение норадреналина, который всегда обнаруживают в венозной крови после введения препарата.

Известные недостатки:

Anesthesiology 2005; 103:258-68

© 2005 American Society of Anesthesiologists, Inc. Lippincott Williams & Wilkins, Inc.

S-Ketamine Anesthesia Increases Cerebral Blood Flow in Excess of the Metabolic Needs in Humans

Jaakko W. Långsjö, M.D.,* Anu Maksimow, M.D.,* Elina Salmi, M.D.,* Kaike Kaisti, M.D.,† Sargo Aalto, M.Sc.,‡
Vesa Oikonen, M.Sc.,§ Susanna Hinkka, Ph.Lic.,|| Riku Aantaa, M.D.,# Hannu Sipilä, M.Sc.,** Tapio Viljanen, M.Sc.,**
Riitta Parkkola, M.D.,†† Harry Scheinin, M.D.‡‡

Anesthesiology 2008; 109:44-53

Copyright © 2008, the American Society of Anesthesiologists, Inc. Lippincott Williams & Wilkins, Inc.

Total Intravenous Anesthesia Including Ketamine versus Volatile Gas Anesthesia for Combat-related Operative Traumatic Brain Injury

Kurt W. Grathwohl, M.D., F.S., F.C.C.P.,* Ian H. Black, M.D.,† Phillip C. Spinella, M.D.,‡ Jason Sweeney, M.D.,§
Joffre Robalino, D.O.,|| Joseph Helminiak, M.S.N., C.R.N.A.,# Jamie Grimes, M.D.,** Richard Gullick, M.D.,††
Charles E. Wade, Ph.D.‡‡

Кетамин противопоказан пациентам с нарушениями мозгового кровообращения (в том числе - в анамнезе), при выраженной внутричерепной гипертензии, при эклампсии, эпилепсии и других заболеваниях, сопровождающихся судорожной готовностью.

Известные недостатки:

Нежелательные психотические побочные эффекты
(галлюцинации, бред, когнитивный дефицит) - от 10% до
76% случаев.

Anesthesiology
49:39-40, 1978

Prolonged Adverse Reactions to Ketamine in Children

ELSIE F. MEYERS, M.D.,* AND PREMILA CHARLES, M.D.†

Effects of Ketamine on Thought Disorder, Working Memory, and Semantic Memory in Healthy Volunteers

Caleb M. Adler, Terry E. Goldberg, Anil K. Malhotra, David Pickar, and Alan Breier

BIOL PSYCHIATRY
1998;43:811-816

Anesthesiology 2009; 111:1365-71

Copyright © 2009, the American Society of Anesthesiologists, Inc. Lippincott Williams & Wilkins, Inc.

Neurotoxicity of General Anesthetics

Cause for Concern?

Misha Perouansky, M.D.,* Hugh C. Hemmings, Jr., M.D., Ph.D.†

Известные недостатки:

**Нейротоксичность кетамина
(как антагониста NMDA-рецепторов)**

Нейроапоптотическая дегенерация	Эксайтотоксическая дегенерация
Развивающийся мозг	Мозг взрослого
Клетки погибают без некроза (апоптоз)	Вакуолизация нейронов (риск развития лезий Олни) и, в конечном итоге, некроз.
Широкое распространение в мозге	Отдельные участки мозга
Может быть физиологической (например: синаптогенез)	Всегда патологическая (например: ишемия)

Известные недостатки:

МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ДЕЙСТВИЯ КЕТАМИНА И НЕЙРОПРОТЕКТОРНЫХ СВОЙСТВ ПИРАЦЕТАМА И СУЛЬФАТА МАГНИЯ НА КОРТИКАЛЬНЫЕ НЕЙРОНЫ У КРЫС

Г.И. Губина-Вакулик, У.А. Фесенко

Харьковский национальный медицинский университет

Кетамин, введённый крысам двухмесячного возраста в дозе 0,1 мг/г, существенно уменьшает количество нейронов участка коры теменной доли, размеры и оптическую плотность ядер кортикальных нейронов с повышением плоидности ядер сохранившихся нейронов. Пирацетам в дозе 2 мг/г нейтрализует токсическое действие кетамин на кортикальные нейроны, ещё более стимулирует полиплоидизацию ядер и обуславливая их гиперплазию. Сульфат магния в дозе 2,5 мг/г приводит к усилению апоптоза среди кортикальных нейронов с активацией полиплоидизации сохранившихся нейроцитов.

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА І КЛІНІЧНА МЕДИЦИНА. 2010. № 1

Известные недостатки

AT

DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES
FOOD AND DRUG ADMINISTRATION
CENTER FOR DRUG EVALUATION AND RESEARCH

ANESTHETIC AND LIFE SUPPORT DRUGS
ADVISORY COMMITTEE MEETING

Thursday, March 29, 2007
8:00 a.m.

Doubletree/Hilton Hotel
and Executive Meeting Center
1750 Rockville Pike
Rockville, Maryland

PAPER MILL REPORTING
Email: atoigol@verizon.net
(301) 495-5831

1

Результаты наиболее значительных исследований, посвященных нейродегенерации, опосредованной антагонистами NMDA-рецепторов были обсуждены 29 марта 2007 года на Совещании Надзорного Комитета FDA (ANESTHETIC AND LIFE SUPPORT DRUGS ADVISORY COMMITTEE MEETING). Заключение экспертов было единогласным:

Кетамин вызывает нейродегенеративные изменения, практически в любом возрасте, но самые серьезные – у плода, новорожденных и детей.

СЕВОРАН - 3 ключевых отличия от дженерика



1

Система коннекции с испарителем

Quick-Fit – запатентованная закрытая система соединения флакона Севорана с испарителем.* Состоит из клапана на флаконе Севорана Эбботт и клапана на испарителе²

H₂O

2

Содержание воды в различных формах севофлурана

300 ppm воды добавляются в Севоран для предотвращения деградации при контакте с кислотами Льюиса (металлические и стеклянные детали испарителя)⁶⁻⁸

3

Флакон

Флакон Севорана изготовлен из запатентованного материала PEN (полиэтилен нафталат)⁴



Особенности системы Quik-Fil

- **Запатентованная «закрытая» система** коннекции с пружинными клапанами
 - Нет разливания
 - Нет утечек
 - Нет воздействия испаряющегося вещества
- **Одномоментное быстрое заполнение** испарителя с системой Quik-Fil (не требуется дополнительный адаптеров)
- **Удобство использования**



Открытая система: риски



Необходим адаптер



Необходимо убедиться, что в операционной всегда есть адаптер для испарителя



**Риск утечки
анестетика в воздух
операционной**

Клиническое исследование (*H. Heijbel et al, 2010*)

Цель исследования:

Определить концентрацию севофлурана в зоне работы мед персонала после заполнения вапорайзеров через различные системы доставки:

- *Quik-Fil (Эбботт)*
- *Drager Fill (Baxter)*
- *Easy-Fill (Baxter)*

Дизайн:

Четыре мед. сестры с различным опытом работы в течение 15 минут последовательно заполняли 3 испарителя с использованием каждой из 3-х систем. В течение всего периода наполнения измерялась концентрация (p.p.m) севофлурана в воздухе рабочей зоны и подсчитывалось ее среднее значение за 15 минут.

Клиническое исследование (H. Heijbel et al, 2010)

Результаты:

*Средняя 15-минутная концентрация севофлурана в дыхательной зоне
(р.р.т.) для всех выполненных измерений*

	Drager Fill и Easy-Fil (Baxter)	Quik-Fil (Abbott)
JW (опытная сестра)	10.3	2.7
MR (опытная сестра)	6.0	2.4
HJ (неопытная)	7.6	2.3
HH (неопытная)	7.1	4.3

x2 - 3
раза

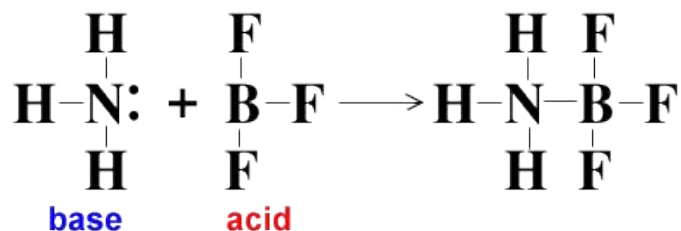
Heijbel. H. etal. Personnel breathing zone sevoflurane concentration adherence to occupational exposure limits in conjunction with filling of vaporisers. ACTA Anaesth Scand. 2010. 1-4

Природа кислот 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.

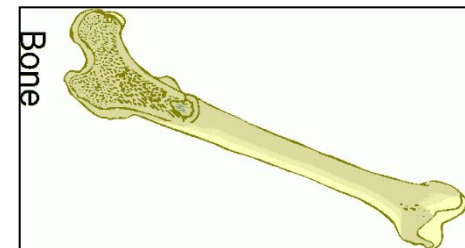
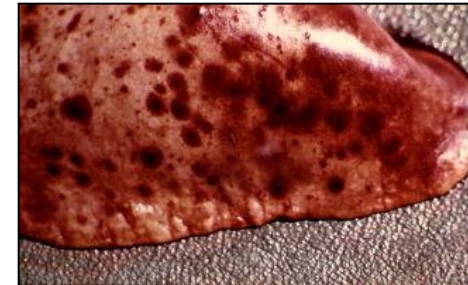


Чем опасна плавиковая кислота?

- **Смерть** наступает при площади поражения концентрированной плавиковой кислотой (HF) 2,5% поверхности тела и более
- При вдыхании HF может вызывать **раздражение дыхательных путей вплоть до легочного кровотечения** ^{1,2}
- Обладает **системной токсичностью** (при диссоциации ион F образует нерастворимые соли с Ca и Mg, нарушает минеральный обмен)



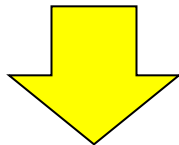
Ожог HF 3 степени



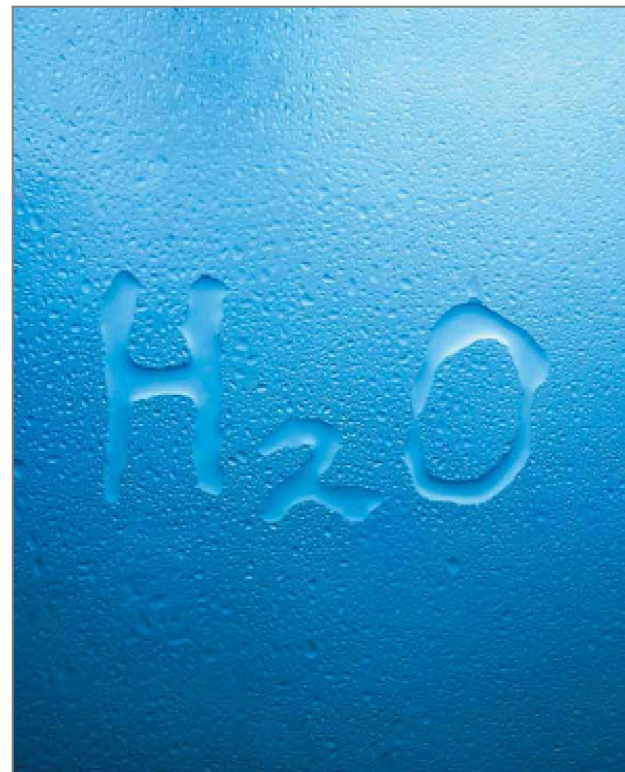
1. Dalbey W, Dunn B, Bannister R, Daughtry W, Kirwin C, Reitman F, Steiner A, Bruce J. Acute effects of 10-minute exposure to hydrogen fluoride in rats and derivation of a short-term exposure limit for humans. Regul Toxicol Pharmacol 1998;27:207–16
2. Bertolini J. Hydrofluoric acid: a review of toxicity. J Emerg Med 1992;10:163–8
3. Evan D. Kharasch et al Anesth Analg 2009;108:1796 –802

Защита «изнутри» - вода

Соворан Эбботт содержит не менее 300 ppm
воды



- Вода защищает севофлуран от разрушения кислотами Льюиса⁴
- Вода обеспечивает стабильность лекарственной формы¹



Клиническое исследование (Evan D. Kharasch и соавт.)

В испарителях Penlon Sigma Delta заполненные маловодными дженериками наблюдалась видимое повреждение

Новый прибор



После Севорана
(3 недели)



После дженерика
Бакстер
(3 недели)



После дженерика
Минрад
(3 недели)



A

Новый

New

B

Эбботт

Used with Abbott
Ultane

C

Бакстер

Used with US Baxter
Sevoflurane

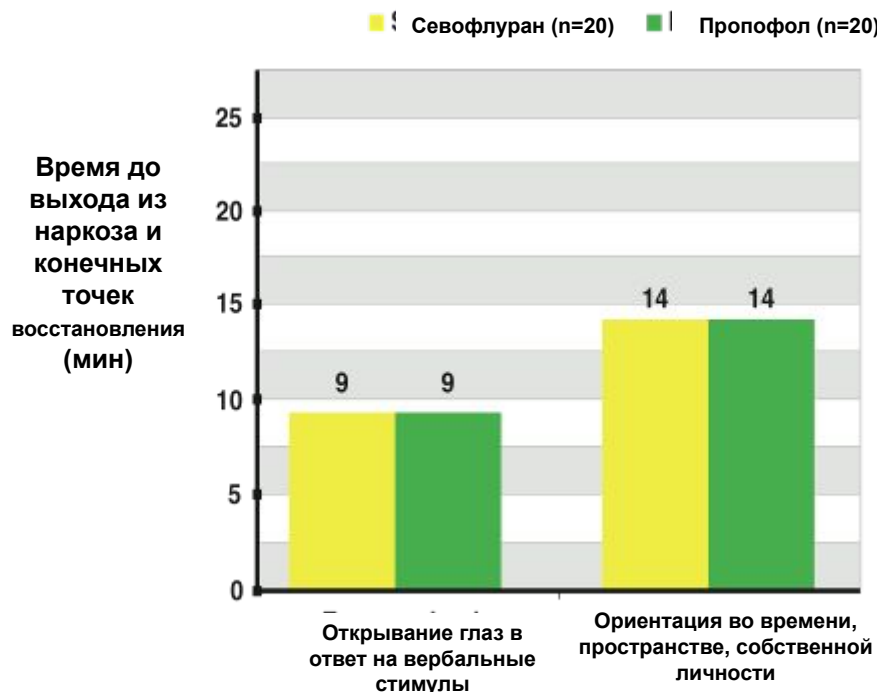
D

Минрад

Used with Minrad
Eraldin

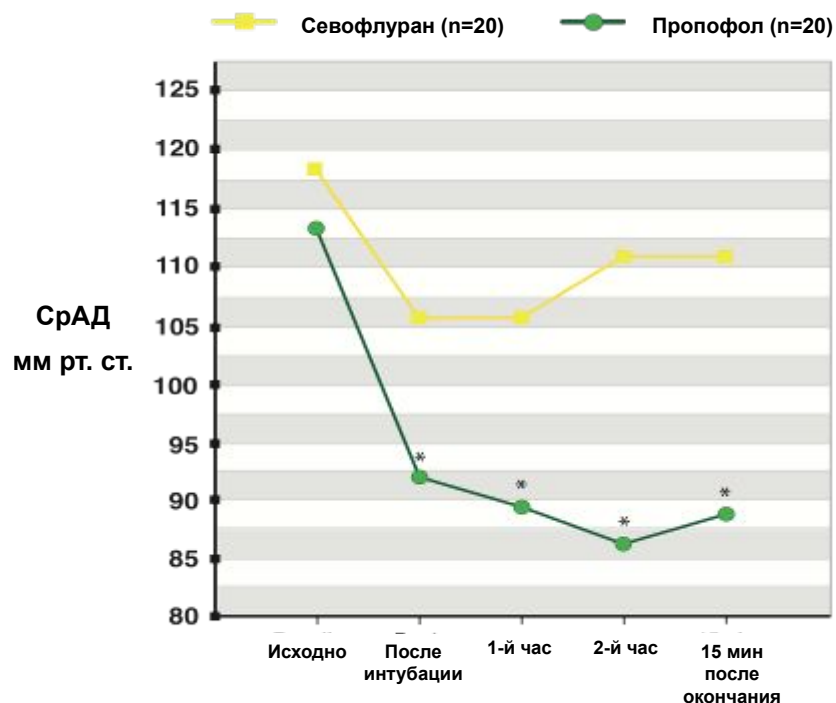
Гемодинамическая предсказуемость

Время до выхода из наркоза и конечных
точек восстановления (мин)¹³



Не выявлено достоверных различий между группами¹³

Среднее артериальное давление
во время исследования³

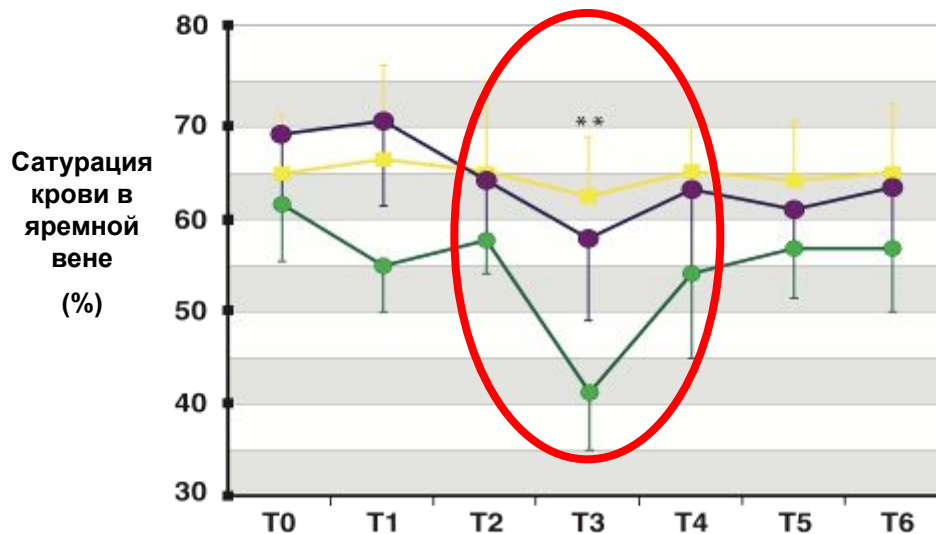


** $P < 0,05$ для пропофола против севофлурана и против исходного значения¹³*

13. Salihoglu Z. et al. Total Intravenous Anesthesia versus single breath technique and anaesthesia maintenance with sevoflurane for bariatric operations. Obesity Surgery. 2001. 11: 496-501

Неврологические характеристики

- СЕВООран существенно уменьшает сатурацию SjO_2 во время АКШ в сравнении с пропофолом, который с большей вероятностью снижает сатурацию SjO_2 ¹⁵

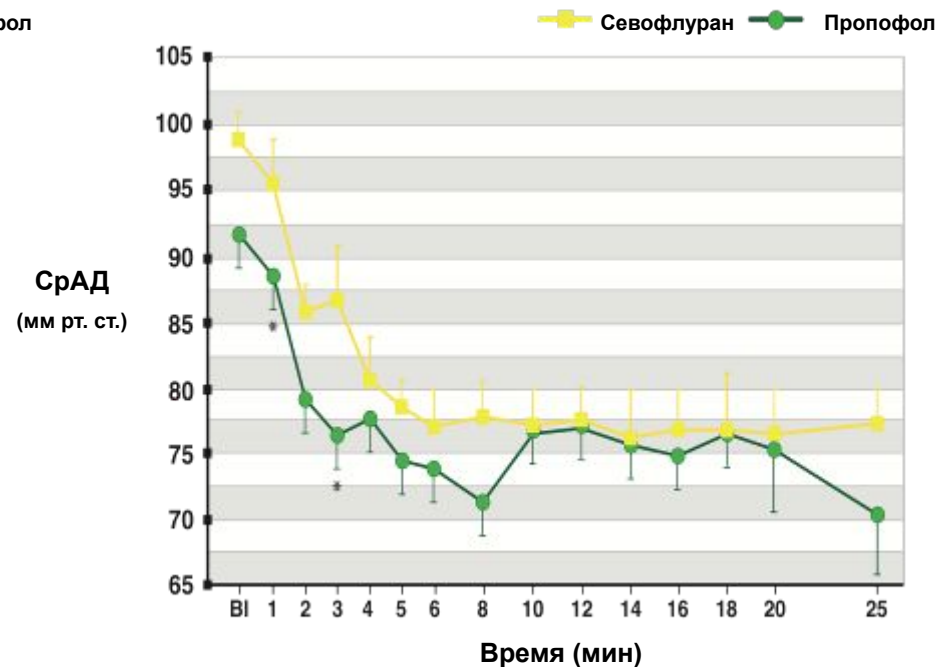
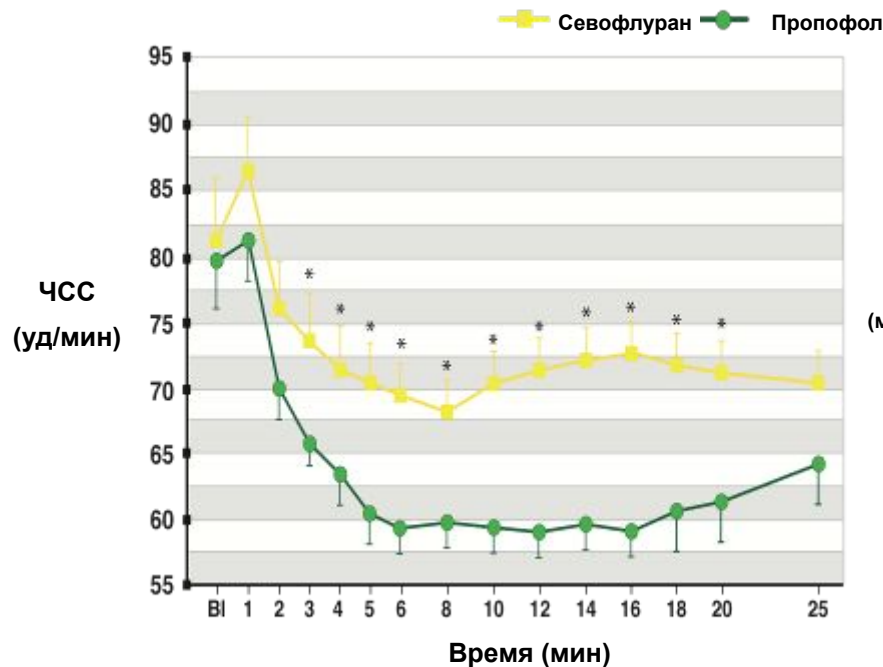


Кривая сатурации крови в яремной вене (SjO_2) в течение всего периода исследования. T0= после индукции анестезии; T1= 30 мин после подключения кровообращения (ИК); T3, T4, T5, T6= 1, 6, 12, 18 после ИК¹⁵

** $P < 0,05$ при сравнении группы пропофола с группами изофлурана и севофлурана¹⁵

Восстановление и выход из наркоза

Средняя (СО) ЧСС и среднее артериальное давление (СрАД)²²



Средняя (СО) ЧСС и среднее артериальное давление (СрАД) в группах севофлурана и целевой контролируемой инфузии пропофола перед индукцией анестезии и в указанные моменты времени после индукции²²
*Достоверные отличия от группы севофлурана, $p < 0,05$ ²²

Ингаляционная седация в ОРИТ

Баллы	Состояние больного
1	Тревожен и возбужден
2	Контактен, спокоен, ориентирован
3	Реагирует только на словесные команды
4	Спит, но живо отвечает на легкие стимулы
5	Спит и не отвечает на легкие стимулы
6	Не реагирует на стимулы