

Ингаляционные анестетики

Стрижак М.И.

Желаемые эффекты анестезии

- Седация
- Амнезия
- Анальгезия
- Обездвиженность в ответ на болевую стимуляцию
- Мышечная релаксация

Ингаляционная анестезия

Достоинства

- Безболезненная индукция в наркоз
- Хорошая управляемость глубиной анестезии
- Низкая угроза сохранения сознания во время анестезии
- Предсказуемый быстрый выход из анестезии

Недостатки

- Относительно медленная индукция
- Проблемы стадии возбуждения
- Угроза развития обструкции дыхательных путей
- Высокая стоимость (при использовании традиционной анестезии с высоким газовым потоком)
- Загрязнение воздуха операционной

История ингаляционной анестезии

- Диэтиловый эфир синтезирован в 8 веке н.э. арабский философ Jabir ibn Naayam, в Европе был получен в 13 веке алхимиком Raymond Lully
- Закись азота синтезировал в 1773 г. английский священник Joseph Priestley
- Были известны анестетические и анальгетические свойства этих веществ, однако на протяжении нескольких столетий использовался только время от времени в качестве терапевтического лекарства (с целью облегчения боли)

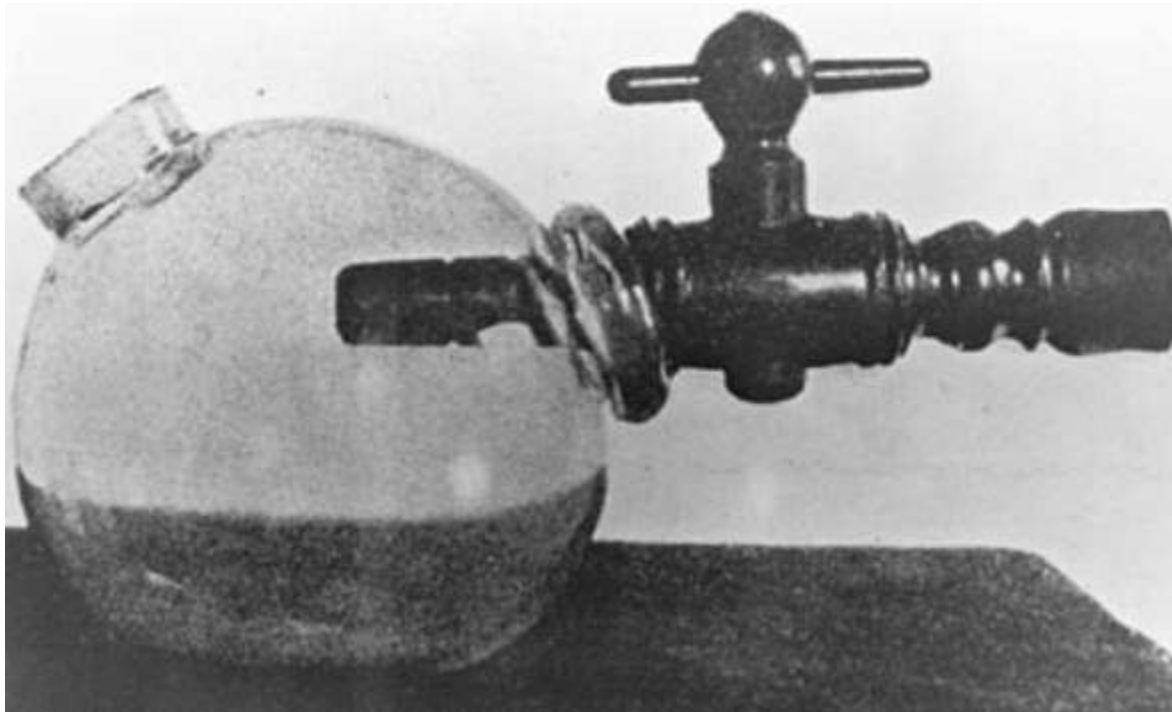
История ингаляционной анестезии

- Начало 19 века ознаменовалось несколькими прорывами в использовании ингаляционной анестезии
- Английский хирург Henry Hill Hickman с целью облегчения боли у животных (мыши и собаки) использовал высокие концентрации углекислого газа
- William E. Clarke, студент-медик из Рочестера (США) в январе 1842 году первым использовал эфир для анестезии при хирургической операции (удаление зуба)
- Несколько месяцев спустя хирург Crawford Williamson Long (США) использовал эфир с целью анестезии при удалении двух небольших опухолей на шее у пациента, боявшегося боли

История ингаляционной анестезии

- В 1844 г. американский дантист Horace Wells испытал воздействие закиси азота при удалении зуба
- 16 октября 1846 г. американский дантист William Thomas Green Morton впервые произвел публичную демонстрацию эфирного наркоза при удалении гемангиомы на шее





Второе поколение ингаляционных анестетиков

- В 1847 году James Young Simpson английский врач акушер впервые использовал хлороформ для облегчения болевого синдрома при родах
- В 1894 и 1923 г.г. произошло во многом случайное внедрение в практику хлорэтила и этилена
- Циклопропан был синтезирован в 1929 и внедрен в клиническую практику в 1934 г.
- Все ингаляционные анестетики того периода были взрывоопасны, за исключением хлороформа, обладали гепатотоксичностью и кардиотоксичностью, что ограничивало их применение в клинической практике

Эра фторированных анестетиков

- Вскоре после второй мировой войны началось производство галогенизированных анестетиков
- В 1954 г. был синтезирован fluroxene первый галогенизированный ингаляционный анестетик
- В 1956 г. появился галотан
- В 1960 г. появился метоксифлюран
- В 1963-1965 г.г. были синтезированы энфлюран и изофлюран
- В 1992 г. началось клиническое использование десфлюрана
- В 1994 г. в клиническую практику внедрен севофлюран
- Ксенон был впервые экспериментально применен в 50-е годы 20 века, однако до сих пор не пользуется популярностью из-за чрезвычайно высокой стоимости

Наиболее часто используемые в настоящее время ингаляционные анестетики

- Галотан
- Изофлюран
- Десфлюран
- Севофлюран
- Закись азота

Механизм действия ингаляционных анестетиков

- Теория Мейера-Овертона (критического объема)
 - Ингаляционные анестетики связываются с бимолекулярным слоем фосфолипидов в клеточных мембранах нейронов и расширяют его до критического объема после чего нарушается функция ионных каналов мембраны клетки
- Гипотеза белковых рецепторов
 - Ингаляционные анестетики связываются с белками клеточной мембраны нейронов и меняют функцию мембраны
- Теория нейротрансмиттеров
 - Ингаляционные анестетики связываются с рецепторами нейротрансмиттеров и нарушают передачу нервных импульсов

Фармакокинетика ингаляционных анестетиков

- Глубина анестезии определяется концентрацией анестетика в тканях головного мозга
- Концентрация анестетика в альвеолах (F_A) связана с концентрацией анестетика в тканях головного мозга
- На альвеолярную концентрацию анестетика влияют факторы, связанные с:
 - Поступлением анестетика в альвеолы
 - Элиминацией анестетика из альвеол

Факторы, влияющие на поступление анестетика в альвеолы

- Концентрация анестетика во вдыхаемой смеси (F_i) зависит от следующих факторов:
 - Поток свежего газа
 - Объем дыхательного контура
 - Абсорбция анестетика в дыхательном контуре
- Чем больше поток свежего газа, меньше объем дыхательного контура и ниже абсорбция, тем точнее концентрация анестетика во вдыхаемой смеси соответствует концентрации, установленной на испарителе

Факторы, влияющие на поступление анестетика в альвеолы

- Вентиляция
 - При увеличении альвеолярной вентиляции увеличивается поступление анестетика в альвеолы
 - Депрессия дыхания замедляет увеличение альвеолярной концентрации

Факторы, влияющие на элиминацию анестетика из альвеол

- Растворимость анестетика в крови
 - Чем она выше, тем медленнее растет F_A по отношению к F_i и соответственно медленнее скорость индукции

Факторы, влияющие на элиминацию анестетика из альвеол

- Альвеолярный кровоток
 - В отсутствии легочного или внутрисердечного шунтирования крови равен сердечному выбросу
 - При увеличении сердечного выброса увеличивается скорость поступления анестетика из альвеол в кровоток, уменьшается рост F_A , таким образом индукция длится дольше
 - Низкий сердечный выброс наоборот увеличивает риск передозировки анестетиков, так как в этом случае F_A возрастает гораздо быстрее
 - Данный эффект особенно выражен у анестетиков с высокой растворимостью и отрицательным воздействием на сердечный выброс

Факторы, влияющие на элиминацию анестетика из альвеол

- Разница между парциальным давлением анестетика в альвеолярном газе и венозной крови
 - Зависит от поглощения анестетика тканями
 - Определяется растворимостью анестетика в тканях и тканевым кровотоком

Влияние вентиляции/перфузии легких на скорость индукции

- Вентиляция < перфузии (внутрилегочный, внутрисердечный шунт)
 - Кровь, проходящая через шунт, «разбавляет» кровь, прошедшую через альвеолы
 - Индукция замедляется
- Вентиляция > перфузии
 - Уменьшается элиминация анестетика из альвеол, увеличивается FA
 - Индукция ускоряется

Особенности использования у детей

- Соотношение альвеолярной вентиляции к ФОЕ выше чем у взрослых (5:1 и 1,5:1)
 - Увеличение альвеолярной концентрации ингаляционных анестетиков происходит быстрее
- Сердечный выброс выше чем у взрослого, что обуславливает более быструю доставку анестетика к хорошо васкуляризованным органам и тканям

Особенности использования у детей

- Концентрация ингаляционных анестетиков в головном мозге и миокарде выше чем у взрослых при одинаковом количестве анестетика во вдыхаемой смеси

Особенности использования у детей

- Индукция и выход из анестезии происходят более быстро
- Риск осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы (брадикардия, гипотензия) выше чаще чем у детей старшего возраста и взрослых
- Злокачественная гипертермия при использовании ингаляционных анестетиков у детей развивается в 3 раза чаще чем у взрослых

Свойства идеального ингаляционного анестетика

- **Достаточная сила**
- Низкая растворимость в крови и тканях
- Устойчивость к физической и метаболической деградации, отсутствие повреждающего действия на органы и ткани организма
- Отсутствие предрасположенности к развитию судорог
- Отсутствие раздражающего воздействия на дыхательные пути
- Отсутствие или минимальное влияние на сердечно-сосудистую систему
- Экологическая безопасность (отсутствие влияния на озоновый слой земли)
- Приемлемая стоимость

Сила ингаляционного анестетика

- Идеальный ингаляционный анестетик позволяет проводить анестезию с использованием высоких концентраций кислорода (и низкой концентрацией анестетика)
- Минимальная альвеолярная концентрация (МАК) – это альвеолярная концентрация ингаляционного анестетика, которая предотвращает движение у 50% больных в ответ на стандартный болевой стимул (разрез кожи)
- МАК является мерой силы ингаляционных анестетиков

Значение МАК ингаляционных анестетиков у пациента в возрасте 30-60 лет при атмосферном давлении

Анестетик	МАК, %
Галотан	0,75
Изофлюран	1.15
Севофлюран	1.85
Десфлюран	6,6
Закись азота	105

Значение МАК севофлюрана у детей в зависимости от возраста

Возраст	МАК, %
0-1 мес.	3,3
1-6 мес.	3
6мес.-3г.	2,8
3-12 лет	2,5
80 лет	1,4

Значение МАК севофлюрана в смеси 65% оксида азота и 35% кислорода

Возраст	МАК, %
6 мес. – 3 г.	2%
25 лет	1,4%
40 лет	1,1%
60 лет	0,9%
80 лет	0,7%

Свойства идеального ингаляционного анестетика

- Достаточная сила
- Низкая растворимость в крови и тканях
- Устойчивость к физической и метаболической деградации, отсутствие повреждающего действия на органы и ткани организма
- Отсутствие предрасположенности к развитию судорог
- Отсутствие раздражающего воздействия на дыхательные пути
- Отсутствие или минимальное влияние на сердечно-сосудистую систему
- Экологическая безопасность (отсутствие влияния на озоновый слой земли)
- Приемлемая стоимость

Растворимость анестетика в крови

- Растворимость анестетика в крови характеризует коэффициент распределения кровь/газ, который определяется как отношение фракции анестетика, растворенного в крови, к фракции анестетика, находящегося в газообразном состоянии при достижении равновесия анестетика в двух средах
- Низкий коэффициент распределения кровь/газ указывает на низкое сродство анестетика к крови, что является желаемым эффектом, так как обеспечивает быстрое изменение глубины анестезии и быстрое пробуждение пациента после окончания анестезии

Коэффициент распределения ингаляционных анестетиков в крови при $t\ 37^{\circ}\text{C}$

Анестетик	Кровь-газ
Десфлюран	0,45
Закись азота	0,47
Севофлюран	0,65
Изофлюран	1,4
Галотан	2,5

Растворимость анестетика в тканях

- Растворимость анестетика в тканях характеризуется коэффициентом ткань/газ, который определяется как отношение концентрации анестетика в тканях к концентрации анестетика в газообразном состоянии
- Влияет на скорость пробуждения пациента после окончания анестезии
- Имеет особенное значение при длительных анестезиях

Коэффициент распределения ингаляционных анестетиков в тканях при $t\ 37^{\circ}\text{C}$

Анестетик	Мозг/кровь	Мышцы/кровь	Жир/кровь
Закись азота	1,1	1,2	2,3
Десфлюран	1,3	2,0	27
Изофлюран	1,6	2,9	45
Севофлюран	1,7	3,1	48
Галотан	1,9	3,4	51

Свойства идеального ингаляционного анестетика

- Достаточная сила
- Низкая растворимость в крови и тканях
- Устойчивость к физической и метаболической деградации, отсутствие повреждающего действия на органы и ткани организма
- Отсутствие предрасположенности к развитию судорог
- Отсутствие раздражающего воздействия на дыхательные пути
- Отсутствие или минимальное влияние на сердечно-сосудистую систему
- Экологическая безопасность (отсутствие влияния на озоновый слой земли)
- Приемлемая стоимость

Устойчивость к деградации

- При оценке метаболизма ингаляционных анестетиков наиболее важными аспектами являются:
 - Доля препарата, подвергающегося биотрансформации в организме
 - Безопасность для организма метаболитов, образующихся в ходе биотрансформации

Устойчивость к деградации

- Галотан, Изофлюран и Десфлюран подвергаются биотрансформации в организме с образованием трифлуороацетата, который может вызывать поражение печени
- Севофлюран обладает внепеченочным механизмом биотрансформации, уровень его метаболизма составляет от 1 до 5%, что несколько выше чем у изофлюрана и десфлюрана, но значительно ниже чем у галотана

Устойчивость к метаболической деградации и потенциальный гепатотоксичный эффект некоторых ингаляционных анестетиков

Анестетик	Метаболизм, %	Частота случаев повреждения печени
Галотан	15-20	1:35000
Изофлюран	0,2	1:1000000
Десфлюран	0,02	1:10000000
Севофлюран	3,3	-

Устойчивость к деградации

- Закись азота практически не подвергается метаболизму в организме, однако она вызывает повреждение тканей путем подавления активности витамин В12-зависимых ферментов, к которым относится метионинсинтетаза, участвующая в синтезе ДНК
- Повреждение тканей связано с депрессией костного мозга (мегалобластная анемия), а также повреждением нервной системы (периферическая нейропатия и фуникулярный миелоз)
- Эти эффекты редки и возникают предположительно только у пациентов с дефицитом витамина В12 и при длительном использовании закиси азота

Устойчивость к деградации

- Севофлюран не обладает гепатотоксичностью
- Примерно 5% севофлюрана метаболизируются в организме с образованием ионов фтора и гексафтороизопропанола
- Ион фтора обладает потенциальной нефротоксичностью при его плазменной концентрации превышающей 50 мкмоль/л
- Исследования по оценке метаболизма севофлюрана у детей продемонстрировали, что максимальный уровень фтора колеблется в пределах 10-23 мкмоль/л и быстро снижается по окончании анестезии
- Случаев нефротоксичности у детей после анестезий севофлюраном отмечено не было

Защитный эффект ингаляционных анестетиков

- Клинические исследования применения пропофола, севофлюрана и десфлюрана в качестве анестетиков у пациентов с ИБС при операциях аортокоронарного шунтирования показали, что процент пациентов с повышенным послеоперационным уровнем тропонина I, отражающим повреждение клеток миокарда, был значительно выше в группе пропофола по сравнению с группами севофлюрана и десфлюрана

Свойства идеального ингаляционного анестетика

- Достаточная сила
- Низкая растворимость в крови и тканях
- Устойчивость к физической и метаболической деградации, отсутствие повреждающего действия на органы и ткани организма
- **Отсутствие предрасположенности к развитию судорог**
- Отсутствие раздражающего воздействия на дыхательные пути
- Отсутствие или минимальное влияние на сердечно-сосудистую систему
- Экологическая безопасность (отсутствие влияния на озоновый слой земли)
- Приемлемая стоимость

Предрасположенность к развитию судорог

- Галотан, изофлюран, десфлюран и закись азота не вызывают судорог
- В медицинской литературе описаны случаи эпилептиформной активности на ЭЭГ и судорожноподобных движений во время анестезии севофлюраном, однако эти изменения были кратковременными и самопроизвольно разрешались без каких либо клинических проявлений в послеоперационном периоде
- В ряде случаев на этапе пробуждения у детей отмечается повышенная возбуждение, психомоторная активность
 - Может быть связано с быстрым восстановлением сознания на фоне недостаточной анальгезии

Свойства идеального ингаляционного анестетика

- Достаточная сила
- Низкая растворимость в крови и тканях
- Устойчивость к физической и метаболической деградации, отсутствие повреждающего действия на органы и ткани организма
- Отсутствие предрасположенности к развитию судорог
- **Отсутствие раздражающего воздействия на дыхательные пути**
- Отсутствие или минимальное влияние на сердечно-сосудистую систему
- Экологическая безопасность (отсутствие влияния на озоновый слой земли)
- Приемлемая стоимость

Раздражающее действие на дыхательные пути

- Галотан и Севофлюран не вызывают раздражения дыхательных путей
- Порог развития раздражения дыхательных путей составляет 6% при использовании десфлюрана и 1,8% при использовании изофлюрана
- Десфлюран противопоказан для использования в качестве индукции через маску у детей в связи с высоким процентом развития побочных эффектов: ларингоспазма, кашля, задержки дыхания, десатурации
- Из-за отсутствия раздражающего запаха и низкого риска раздражения дыхательных путей севофлюран является наиболее часто используемым ингаляционным анестетиком, применяемым для индукции в анестезию

Свойства идеального ингаляционного анестетика

- Достаточная сила
- Низкая растворимость в крови и тканях
- Устойчивость к физической и метаболической деградации, отсутствие повреждающего действия на органы и ткани организма
- Отсутствие предрасположенности к развитию судорог
- Отсутствие раздражающего воздействия на дыхательные пути
- **Отсутствие или минимальное влияние на сердечно-сосудистую систему**
- Экологическая безопасность (отсутствие влияния на озоновый слой земли)
- Приемлемая стоимость

Влияние ингаляционных анестетиков на гемодинамику

- При быстром повышении концентрации десфлюрана и изофлюрана наблюдается тахикардия и повышение артериального давления более выраженное у десфлюрана по сравнению с изофлюраном, однако при использовании этих анестетиков для поддержания анестезии больших отличий в гемодинамических эффектах нет
- Севофлюран снижает сердечный выброс, но в значительно меньшей мере чем галотан, а также уменьшает системное сосудистое сопротивление
- Быстрое повышение концентрации севофлюрана (0,5 МАК, 1 МАК, 1,5 МАК) вызывает умеренное снижение ЧСС и АД
- Севофлюран в значительно меньшей степени сенситизирует миокард к эндогенным катехоламинам, сывороточная концентрация адреналина, при которой наблюдаются нарушения сердечного ритма, у севофлюрана в 2 раза выше чем у галотана и сопоставима с изофлюраном

Выбор анестетика: **закись азота**

- Низкая мощность ограничивает применение, используется в качестве газа-носителя для других более мощных ингаляционных анестетиков
- Не имеет запаха (позволяет облегчить восприятие других ингаляционных анестетиков)
- Имеет низкий коэффициент растворимости, что обеспечивает быструю индукцию и быстрый выход из анестезии
- Вызывает усиление кардиодепрессивного действия галотана, изофлюрана
- Повышает давление в системе легочной артерии
- Обладает высокой диффузионной способностью, увеличивает объем полостей, заполненных газом, поэтому не используется при кишечной непроходимости, пневмотораксе, операциях с искусственным кровообращением
- В период выхода из анестезии снижает альвеолярную концентрацию кислорода, поэтому в течение 5-10 минут после отключения анестетика необходимо использовать высокие концентрации кислорода

Выбор анестетика: **галотан**

- Галотан имеет некоторые характеристики идеального ингаляционного анестетика (достаточная мощность, отсутствие раздражающего действия на дыхательные пути, низкая стоимость)
- Однако высокая растворимость в крови и тканях, выраженное кардиодепрессивное действие и риск гепатотоксичности (1:35000-1:60000) привели к вытеснению его из клинической практики современными ингаляционными анестетиками

Выбор анестетика: **изофлюран**

- Не рекомендуется для индукции в анестезию
 - Обладает раздражающим действием на дыхательные пути (кашель, ларингоспазм, апноэ)
 - При резком увеличении концентрации оказывает выраженное влияние на гемодинамику (тахикардия, гипертензия)
- Обладает потенциальной гепатотоксичностью (1:1000000)
- Имеет относительно высокую растворимость в крови и тканях (выше чем у севофлюрана и десфлюрана)
- Оказывает минимальное воздействие на озоновый слой Земли
- Более дешевый препарат по сравнению с севофлюраном и десфлюраном
- **Наиболее распространенный ингаляционный анестетик**

Выбор анестетика: десфлюран

- Не рекомендуется для индукции в анестезию
 - Оказывает раздражающее действие на дыхательные пути (кашель, ларингоспазм, апноэ)
 - При резком увеличении концентрации оказывает выраженное влияние на гемодинамику (тахикардия гипертензия)
- Имеет наименьшую растворимость в органах и тканях по сравнению с изофлюраном и севофлюраном
- Не обладает гепатотоксичностью
- Обладает кардиопротективным действием
- Экологически безопасен
- Имеет относительно высокую стоимость, сравнимую с севофлюраном

Выбор анестетика: **севофлюран**

- Не вызывает раздражения дыхательных путей
- Не оказывает выраженного влияния на гемодинамику
- Менее растворим в крови и тканях, чем галотан и изофлюран
- Не обладает гепатотоксичностью
- Обладает кардиопротективным действием
- Продукты метаболизма обладают потенциальной нефротоксичностью (не отмечено достоверных случаев нефротоксичности после применения севофлюрана)
- Экологически безопасен
- Повышает эпилептиформную активность на ЭЭГ
- В ряде случаев способен вызывать развитие послеоперационной ажитации
- **Препарат выбора для ингаляционной индукции**
- **Наиболее распространенный ингаляционный анестетик в детской практике**

Методики ингаляционной индукции севофлюраном

1. Традиционная пошаговая индукция
2. Vital capacity induction
3. Tidal breathing induction

Пошаговая индукция

- Постепенное увеличение вдыхаемой концентрации севофлюрана на 0,5% каждые несколько вдохов
 - Медленная методика
 - Пролонгирует фазу возбуждения
 - Более высокий уровень кашля и ажитации по сравнению с другими методиками

Vital capacity induction

- Используется высокая концентрация севофлюрана (6-8%)
- Контур предварительно в течении 30-60 сек. заполняется газовой смесью, содержащей севофлюран в высокой концентрации

Как правильно заполнить дыхательный контур

1. Установить предохранительный клапан наркозного аппарата в положение 30 см вод.ст.
2. Установить поток свежего газа 8 л/мин.
3. Установить концентрацию севофлурана на испарителе 8%
4. Герметично закрыть тройник контура
5. Сжимать мешок-резервуар дыхательного контура руками после его наполнения не менее 2-3 раз ($F_i Sev$ на выдохе не менее 6%)

Vital capacity induction

1. Пациента просят сделать максимально глубокий выдох
2. Накладывают на лицо маску и просят выполнить максимальный вдох и задержать дыхание на высоте вдоха
 - Для утраты сознания обычно требуется 2-3 вдоха
 - Индукция длится 3,5-4 мин.
3. Выключается поток свежей смеси, интубация
4. Снижается концентрация севофлюрана на испарителе до поддерживающей, снижается газоток до 1 л/мин)
5. Начало операции

Признаки поверхностного уровня хирургической стадии наркоза (III₁)

- Исчезновение ресничного, роговичного и глотательного рефлекса
- Центральное расположение глазных яблок, узкие зрачки со слабой фотореакцией
- Ровное дыхание
- Снижение мышечного тонуса
- Отсутствие реакции на болевой раздражитель (установка в/в катетера)
- Снижение BIS до 40

Vital capacity induction

- Проблемой может быть угнетение самостоятельного дыхания при использовании высоких концентраций анестетика
- Чтобы не нарушать процесс насыщения анестетиком при угнетении дыхания и возникновении апноэ можно использовать:
 - Небольшое ПДКВ 4-5 см вод.ст.
 - Вспомогательную вентиляцию мешком наркозного аппарата

Tidal breathing induction

1. Контур предварительно течении 30-60 сек. заполняется газовой смесью, содержащей севофлюран в высокой концентрации (6%-8%), поток газа 8л/мин
2. Накладывают маску на лицо
 - Больной ровно дышит
 - Индукция длится 3,5 - 5 мин
3. Выключается поток свежей смеси, интубация
4. Снижается концентрация севофлюрана на испарителе до поддерживающей, снижается поток газа до 1 л/мин
5. Начало операции

Низкопотоковая анестезия

- Преимущества методики
- Снижает расход ингаляционного анестетика и стоимость анестезии
- Обеспечивает температуры и увлажнение газовой смеси в дыхательном контуре
- Снижает загрязненность воздуха в операционной и окружающей среды
- Уменьшает вероятность передозировки или недостаточной подачи ингаляционного анестетика, так как его концентрация в контуре изменяется медленно

Низкопотоковая анестезия, терминология

- Высокопотоковая анестезия (high flow anesthesia) – газоток > 4 л/мин
- Среднепотоковая анестезия (medium flow anesthesia) – газоток 2–1 л/мин
- Низкопотоковая анестезия (low flow anaesthesia) – газоток 1–0,5 л/мин
- Анестезия с минимальным потоком (minimal flow anesthesia) – газоток 0,5–0,25 л/мин
- Анестезия по закрытому контуру (closed system anaesthesia, metabolic flow) – поток свежего газа равен поглощению газов и паров анестетика организмом в данный момент времени

Требования к аппаратуре при проведении низкопоточковой анестезии

- Использование циркуляционного контура, контроль за состоянием абсорбера и своевременная его замена
 - EtCO₂ на вдохе больше 6 mm Hg
 - Изменение цвета абсорбера
- Герметичность дыхательного контура
 - При нарушении герметичности за счет поступающего атмосферного воздуха снижается концентрация O₂ и ингаляционного анестетика на вдохе
- Испарители анестетиков должны иметь механизм термобарокомпенсации и обеспечивать корректное дозирование анестетика в широком диапазоне потоков газа (от 0.2 до 15 л/мин)

Требования к мониторингу при проведении низкопоточковой анестезии

1. Мониторинг концентрации кислорода на вдохе и выдохе
 2. Мониторинг концентрации углекислого газа на вдохе и выдохе
 3. Мониторинг концентрации ингаляционного анестетика на вдохе и выдохе
- Также постоянно мониторируются параметры вентиляции
 - Частота дыхания, дыхательный объем, минутный объем вентиляции легких, давление в дыхательных путях
 - Традиционный мониторинг
 - АД, ЧСС, ЭКГ, SO_2
 - По показаниям pH и газы крови
 - При отсутствии возможности газового мониторинга на вдохе и выдохе – не рекомендуется проводить низкопоточковую анестезию по соображениям безопасности ребенка

Методика проведения НИЗКОПОТОКОВОЙ анестезии

- Индукцию в наркоз проводят ингаляционным способом через лицевую маску с высоким газотоком (>4 л/мин), что обеспечивает быстрое достижение хирургической стадии анестезии
- После интубации трахеи и начала ИВЛ контроль клинических параметров. Далее снижаем поток свежего газа до 1 л/мин
- При необходимости быстрого изменения уровня общей анестезии переходим на высокий газоток с одновременным изменением подаваемой концентрации ингаляционного анестетика
- При начале ушивания кожной раны поток свежего газа в дыхательном контуре увеличиваем и прекращаем подачу анестетика, переходя на чистый кислород

Противопоказания для проведения низкопотоковой анестезии

- Недостаточная герметичность дыхательного контура
- Истощение абсорбента
- Невозможность обеспечения должного мониторинга

Противопоказания для проведения низкопотоковой анестезии

- Масочная анестезия
- Анестезия при бронхоскопии
- Анестезия длительностью менее 15-20 минут

Противопоказания для проведения НИЗКОПОТОКОВОЙ анестезии

- Выраженные нарушения функции внешнего дыхания (острый бронхоспазм, бронхиальная астма)
- Нарушения диффузионной способности альвеолокапиллярной мембраны (пневмосклероз)
- Кетоацидоз и алкогольное опьянение
- Ситуации трудно предсказуемого потребления кислорода (сепсис, злокачественная гипертермия)

Судорожные движения при индукции севофлюраном

- При индукции севофлюраном на ЭЭГ существенно чаще, чем при применении других ингаляционных анестетиков фиксируются эпилептиформные спайки
- Иногда они сопровождаются судорожно-подобными движениями, а у детей с судорогами в анамнезе возможно возникновение судорог
- После проведенной анестезии не отмечается каких-либо неврологических нарушений

Нефротоксичность при проведении низкопоточковой анестезии севофлюраном

- Тубулярный некроз почек у крыс при анестезии севофлюраном вызывается не самим соединением А, а продуктами его расщепления с помощью ферментов, специфических для тубулярного эпителия крыс
- На образование соединения А главное влияние оказывает тип используемого абсорбента. При использовании абсорбента без КОН образование соединения А при севофлурановой анестезии минимально
- Минимальные концентрации соединения А, способные вызвать в эксперименте у крыс тубулярный некроз составляют 240 ppm, тогда как в клинической ситуации самые высокие концентрации соединения А в дыхательном контуре содового адсорбера были 15 ppm у детей и 32 ppm у взрослых (Obata и соавт. 1998)

Послеоперационное возбуждение после ингаляционной анестезии

- Может возникнуть при использовании галотана, изофлюрана, десфлюрана, севофлюрана
- Причина развития точно не известна
- Случаи возбуждения наблюдаются чаще у детей до 5-6 лет и при использовании севофлюрана
- Боль – важный фактор в развитии возбуждения, но и у детей без боли имела место агитация после анестезии
- Клинические проявления: возбуждение, беспокойство, испуг, дезориентация, галлюцинации

Способы уменьшения посленаркозного возбуждения при анестезии севофлюраном

- Кеторолак 0,25 мг/кг незадолго до окончания анестезии
- Морфин 0,25 мг/кг плюс диазепам 0,25 мг/кг в качестве премедикации
- Использование каудального блока

Злокачественная гипертермия

- Заболевание, возникающее при проведении общей анестезии или же сразу после нее, характеризующееся гиперкатаболизмом скелетной мускулатуры, проявляется повышенным потреблением кислорода, накоплением лактата, повышенной продукцией CO₂ и тепла
- Впервые описана в 1929 г. (синдром Омбредана)
- Развитие ЗГ провоцируется
 - **Ингаляционными анестетиками**
 - **Сукцинилхолином**

Злокачественная гипертермия

- Наследственное заболевание, передающееся по аутосомно-доминантному типу
- Средняя частота встречаемости составляет 1 случай на 60 000 общих анестезий с использованием сукцинилхолина и 1 на 200 000 без его использования
- Признаки ЗГ могут возникать как во время анестезии с использованием триггерных агентов, так и через несколько часов после ее окончания
- У любого пациента может развиться ЗГ, даже если предыдущая общая анестезия протекала без осложнений

Патогенез

- Пусковым механизмом развития ЗГ являются ингаляционные анестетики (галотан, изофлюран, севофлюран) по отдельности или в сочетании с сукцинилхолином
- Триггерные вещества высвобождают кальциевый запас из саркоплазматического ретикулума, вызывая контрактуру скелетных мышц и гликогенолиз, повышая клеточный метаболизм, результатом которого является повышенное потребление кислорода, избыточная продукция тепла, накопление лактата
- У пораженных пациентов развиваются ацидоз, гиперкапния, гипоксемия, тахикардия, рабдомиолиз с последующим повышением в сыворотке крови креатинфосфокиназы (КФК), а также ионов калия с риском развития сердечной аритмии или остановки сердца и миоглобинурия с риском развития почечной недостаточности

Злокачественная гипертермия, ранние признаки

- В большинстве случаев признаки ЗГ возникают в операционной, хотя они могут проявиться и в течение первых послеоперационных часов
 - Необъяснимая тахикардия, нарушения ритма (желудочковые экстрасистолы, желудочковая бигемения)
 - Гиперкапния, увеличение ЧД, если пациент находится на спонтанном дыхании
 - Спазм жевательной мускулатуры (невозможно открыть рот), генерализованная мышечная ригидность
 - Мраморность кожи, потливость, цианоз
 - Резкое повышение температуры
 - Адсорбер наркозного аппарата становится горячим
 - Ацидоз (респираторный и метаболический)

Лабораторная диагностика ЗГ

- Изменения в КОС:
 - Низкий pH
 - Низкий pO₂
 - Высокий pCO₂
 - Низкий бикарбонат
 - Большой дефицит оснований
- Другие лабораторные признаки
 - Гиперкалиемия
 - Гиперкальциемия
 - Гиперлактатемия
 - Миоглобинурия (темный цвет мочи)
 - Увеличение уровня КФК
- Кофеин-галотановый контрактильный тест — золотой стандарт диагностики предрасположенности к ЗГ

Диагностика предрасположенности к ЗГ

Кофеиновый тест

- Мышечное волокно помещают в раствор кофеина с концентрацией 2 ммоль/л
- В норме его разрыв происходит при прикладывании к мышечному волокну усилия в 0,2 г
- При предрасположенности к ЗГ разрыв происходит при усилиях в $> 0,3$ г

Тест с галотаном

- Мышечное волокно помещают в контейнер с физиологическим раствором, через который пропускают смесь кислорода и углекислого газа и галотана
- Волокно стимулируется электрическим разрядом каждые 10 сек.
- В норме оно не будет изменять силу сокращения при приложении усилия $> 0,5$ г в течение всего времени присутствия галотана в газовой смеси
- При снижении концентрации галотана в окружающей мышечное волокно среде на 3% точка разрыва волокна падает с $> 0,7$ до $> 0,5$ г

Осложнения ЗГ, ведущие к летальному исходу

- Аритмии
- Поражение ЦНС
- Почечная недостаточность
- ДВС-синдром

Действия в случае развития ригидности жевательных мышц

Консервативный подход

- Прекратить анестезию
- Получить биопсию мышц для проведения лабораторного теста
- Перенести анестезию на более поздний срок

Либеральный подход

- Переключится на использование нетриггерных анестезиологических препаратов
- Тщательный мониторинг O₂ и CO₂
- Лечение дантроленом

Дифференциальный диагноз при ригидности жевательных мышц

- Миотонический синдром
- Дисфункция височно-нижнечелюстного сустава
- Недостаточное введение сукцинилхолина

Нейролептический злокачественный синдром

- Симптомы похожи на злокачественную гипертермию
 - Лихорадка
 - Рабдомиолиз
 - Тахикардия
 - Гипертензия
 - Ажитация
 - Ригидность мускулатуры

Нейролептический злокачественный синдром

- Приступ возникает после длительного приема:
 - Фенотиазинов
 - Галоперидола
 - Резкой отмены препаратов для лечения болезни Паркинсона
- Возможно провоцируется истощением запасов дофамина
- Состояние не наследуется
- Сукцинилхолин не является триггером
- Лечение дантроленом эффективно
- Если синдром развился во время анестезии лечение проводится по протоколу лечения злокачественной гипертермии

Лечение злокачественной гипертермии

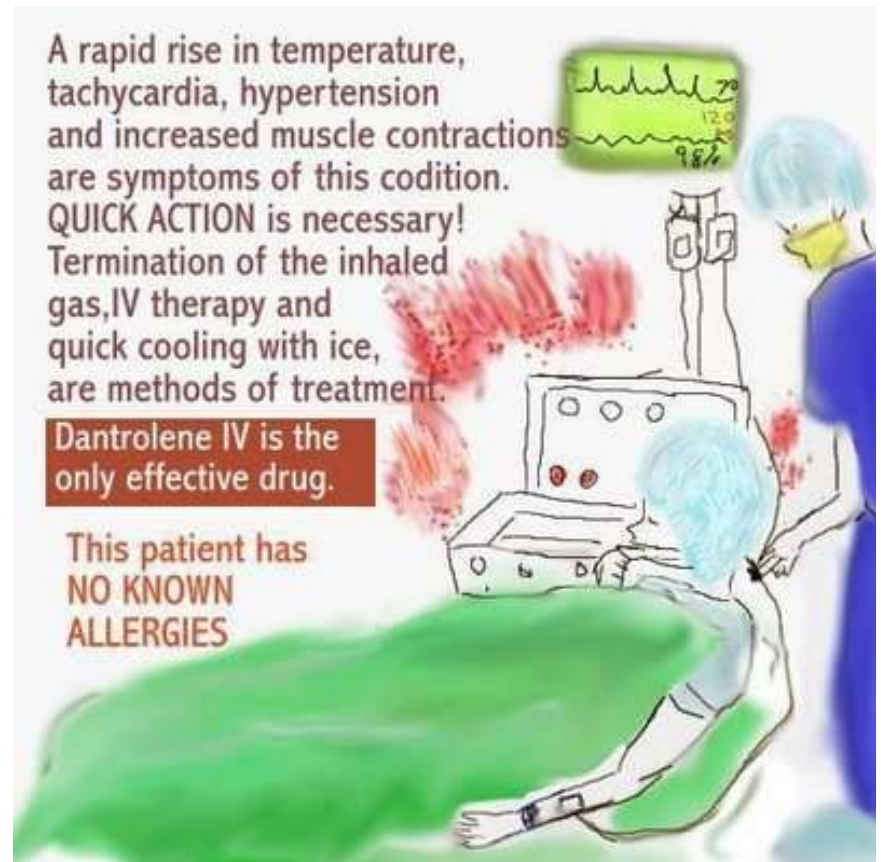
- Летальность при молниеносной форме без использования дантролена составляет **60-80%**
- Применение дантролена и рациональной симптоматической терапии позволило сократить летальность в развитых странах до **20% и ниже**

Заболевания, связанные с ЗГ

- Синдром King-Denborough
- Болезнь центрального стержня
- Мышечная дистрофия Duchenne
- Мышечная дистрофия Fukuyama
- Врождённая миотония
- Синдром Schwartz-Jampel
- Высокий риск настороженности по отношению к развитию ЗГ
- Следует избегать триггерных агентов

Первые действия

1. Позвать на помощь
2. Предупредить хирурга о проблеме (прервать операцию)
3. Следовать протоколу лечения



Протокол лечения

1. Прекратить введение триггерных препаратов (ингаляционный анестетики, сукцинилхолин)
2. Гипервентиляция (МОВ в 2-3 раза выше нормального) 100% кислородом с высоким потоком (10 л/мин и более), отсоединить испаритель
 - **Менять систему циркуляции и адсорбент не нужно (лишняя трата времени)**
3. Переключиться на использование нетриггерных анестезиологических препаратов (ТВА)
4. Введение дантролена в дозе 2,5 мг/кг (повторить при отсутствии эффекта, общая доза до 10 мг/кг)
5. Охладить пациента
 - Лёд на голову, шею, подмышечные области, область паха
 - Остановить охлаждение при температуре тела $<38,5^{\circ}\text{C}$

Мониторинг

- Продолжить рутинный мониторинг (ЭКГ, Sat, EtCO₂, непрямое АД)
- Измерить температуру ядра (пищеводный или ректальный температурный датчик)
- Установить периферические катетеры большого диаметра
- Обсудить постановку ЦВК, артериальной линии и мочевого катетера
- Анализ электролитов и газов крови
- Б/х анализ крови (печеночные, почечные ферменты, миоглобин)
- Коагулограмма

Дальнейшее лечение

- Коррекция метаболического ацидоза при $\text{pH} < 7,2$
 - Бикарбонат 1-2 мэкв/кг в/в
- Коррекция гиперкалиемии
 - Са глюконат 50 мг/кг в/в,
 - Глюкоза 0,5 г/кг с инсулином 0,15 ЕД/кг в/в
- Лечение аритмии
 - Лидокаин 1 мг/кг,
 - Новокаинамид 1 мг/кг/мин
 - Не использовать блокаторы Са каналов
- Контроль и стимуляция диуреза (не менее 2 мл/кг/час)
 - Фуросемид (0,5-1 мг/кг)
 - Маннитол (1 г/кг)
 - Инфузия 0,9% NaCl или Рингера-лактата

Дантролен

- Препарат введен в клиническую практику в 1974 г.
- Мышечный релаксант некурареподобного действия
- Снижает проницаемость кальциевых каналов саркоплазматического ретикулума
- Уменьшает выход кальция в цитоплазму
- Предотвращает возникновение мышечной контрактуры
- Ограничивает клеточный метаболизм
- Неспецифический антипиретик

Дантролен

- Лекарственная форма для внутривенного введения появилась в 1979 г.
- Флакон 20 мг + 3г маннитола + NaOH
- Начало действия через 6-20 мин
- Эффективная плазменная концентрация сохраняется 5-6 час
- Метаболизируется в печени, выводится почками
- Срок хранения 3 года, готовый раствор – 6 часов

Побочные эффекты

- Мышечная слабость вплоть до необходимости в продленной ИВЛ
- Снижает сократимость миокарда и сердечный индекс
- Антиаритмическое действие (удлиняет рефрактерный период)
- Головокружение
- Головная боль
- Тошнота и рвота
- Выраженная сонливость
- Тромбофлебиты

Терапия в ОИТР

- Наблюдение в течение не менее 24 ч.
- Введение дантролена в дозе 1 мг/кг каждые 6 ч. течение 24-48 ч.
 - Для терапии взрослого пациента может потребоваться до 50 ампул дантролена
- Мониторинг температуры ядра, газов, электролитов крови, КФК, миоглобина в крови и моче и показателей коагулограммы



В 1 флаконе дантролена : 20 мг/60 мл = 1 мг/3 л

Пациент с весом 70 кг:

от 2,5 мг/кг = 175 мг или 525 мл (9 флаконов)



до 10 мг/кг = 700 мг или 2100 мл (35 флаконов)



Очистка наркозного аппарата

- Замена испарителей
- Замена всех деталей контура аппарата
- Замена абсорбера на новый
- Замена анестезиологических масок
- Вентиляция аппарата чистым кислородом с потоком 10 л/мин в течение 10 мин.

Анестезия у пациентов с предрасположенностью к ЗГ

- Адекватный мониторинг:
 - Пульсоксиметр
 - Капнограф
 - Инвазивное АД
 - ЦВД
 - Мониторинг центральной температуры

Анестезия у пациентов с предрасположенностью к ЗГ

- Дантролен 2,5 мг/кг в/в за 1,5 ч до анестезии (в настоящее время признано необоснованным)
- Общая анестезия
 - Барбитураты, закись азота, опиоиды, бензодиазепины, пропофол
 - Использование недеполяризующих мышечных релаксантов
- Регионарная анестезия
- Местная анестезия на фоне медикаментозной седации
- Послеоперационное наблюдение в течение 4-6 ч.