



Ингаляционная анестезия: аспекты практического применения

Анестезия галогенсодержащими ингаляционными анестетиками нового поколения характеризуется быстрым восстановлением сознания и когнитивных функций пациентов. Севофлуран и десфлуран отличаются низкой токсичностью, незначительное влияние на состояние и функции внутренних органов, хорошая управляемость. В рамках спутного симпозиума ООО «ЭббВи» ведущие отечественные и зарубежные специалисты в области анестезиологии и реаниматологии представили свой опыт применения ингаляционных галогенсодержащих анестетиков в клинической практике.



Профессор
Я.Ф. Хендрикс

Профессор Ян Фердинанд ХЕНДРИКС (Госпиталь Св. Богородицы, г. Аалст, Бельгия, доцент-консультант кафедры анестезиологии медицинского факультета Стенфордского университета, Калифорния) сравнил физико-химические свойства и клинические характеристики галогенсодержащих ингаляционных анестетиков. Десфлуран и севофлуран относятся к последнему поколению галогенсодержащих анестетиков. Несмотря на некоторую схожесть по химической структуре и физико-химическим свойствам, они имеют различия в фармакотерапевтическом действии.

Мифы и реальность современной практической анестезиологии

Длительность индукции анестезии, или вводного наркоза, определяется скоростью подъема альвеолярной концентрации. Поскольку процесс поглощения ингаляционного анестетика начинается в альвеолах, возникает разница между вдыхаемым и альвеолярным парциальным давлением. Другими словами, длительность индукции зависит от скорости наступления равновесия между альвеолярной концентрацией анестетика в конце выдоха (F_A) и вдыхаемой концентрацией (F_I). Чем быстрее анестетик поглощается кровью, тем медленнее возрастает фракционная альвеолярная концентрация и ниже отношение F_A/F_I (рис. 1). Период наиболее интенсивного поглощения анестетика зависит от его физико-химических свойств. У десфлурана одна минимальная альвеолярная концентрация равна 6%, у севофлурана – 2%. Иначе говоря, градиент/напор подаваемого десфлурана выше, чем у всех других ингаляционных анестетиков. Следовательно, десфлуран обладает самой высокой степенью поглощения¹. Однако сравнение севофлурана и десфлурана не должно

ограничиваться кривыми F_A/F_I . Прежде всего важна фактическая концентрация, а она зависит от F_I . Концентрация газа прямо пропорциональна его парциальному давлению, поэтому альвеолярное парциальное давление анестетика будет возрастать медленно. Следовательно, чем выше скорость поступления анестетика из альвеол в кровь, тем существеннее разница между F_I и F_A и медленнее индукция анестезии. Индукция анестезии десфлураном наступает раньше, чем индукция анестезии севофлураном. «Однако, – отметил докладчик, – увеличения концентрации десфлурана при индукции допускать не следует, поскольку могут развиваться осложнения, такие как раздражение дыхательных путей, гипертензия, тахикардия». В свою очередь у севофлурана есть несколько особенностей, которые делают его достойным препаратом для индукционной анестезии даже у взрослых: низкий коэффициент растворимости кровь/газ (быстрый рост F_A) и незначительное раздражающее действие (возможность применения избыточного давления).

¹ Hendrickx J.F., Soetens M., van der Donck A. et al. Uptake of desflurane and isoflurane during closed-circuit anesthesia with spontaneous and controlled mechanical ventilation // Anesth. Analg. 1997. Vol. 84. № 2. P. 413–418.



Сателлитный симпозиум ООО «ЭббВи»

Время восстановления сознания пациента – еще одна важная характеристика анестетика. Сравнительный анализ профиля восстановления сознания по окончании анестезии разными анестетиками в амбулаторных условиях показал, что время пробуждения при использовании десфлурана незначительно отличается от такового при применении севофлурана (на две-три минуты). Однако надо понимать, что важнее: промежуточные или значимые конечные результаты? Во многих исследованиях изучалось влияние летучего анестетика на продолжительность пребывания пациента в больнице и интенсивность послеоперационной боли. Как показал ретроспективный анализ результатов анестезии за 2005–2009 гг., среди 42 352 пациентов, получавших изофлуран, десфлуран и севофлуран, продолжительность пребывания в стационаре при использовании изофлурана составила 2,85 дня (2,78–2,93), десфлурана – 2,64 дня (2,57–2,72), севофлурана – 2,55 дня (2,48–2,62)². Таким образом, несмотря на более быстрое восстановление сознания после применения десфлурана, достоверно быстрее ($p = 0,009$) выписываются пациенты, получавшие анестезию севофлураном (рис. 2). При назначении анестетиков следует учитывать их фармакодинамический профиль. Существует мнение, что у пациентов с ожирением, у которых нарушены функции многих органов, по сравнению с пациентами без ожирения пробуждение после прекращения подачи севофлурана (в отличие от десфлурана) происходит медленнее. Однако в клинической практике время насыщения тканей и время элиминации препарата после прекращения его подачи у больных

с ожирением и пациентов с нормальной массой тела практически идентичны. Следовательно, препарат может с успехом применяться и у больных с ожирением. В клиническом исследовании было подтверждено, что в рутинной клинической практике морбидное ожирение не оказывает клинически значимого влияния на поглощение ингаляционных анестетиков (изофлуран, севофлуран, десфлуран)³. Профессор Я. Хендрикс отметил, что технологии подачи ингаляционных анестетиков в настоящее время активно и успешно развиваются. Сегодня внимание специалистов приковано к системам автоматизированной низкопоточной анестезии, предназначенным для достижения и поддержания итоговой концентрации препарата. Новейшее программное обеспечение оборудования позволяет автоматизировать подачу ингаляционного анестетика и обеспечить работу на низком потоке. Недавно специалистам-анестезиологам были представлены новые системы автоматизированной низкопоточной анестезии, которые независимо от степени растворимости ингаляционного анестетика

позволяют поддерживать необходимый уровень концентрации препарата.

Еще один вопрос, волнующий мировую общественность, – влияние ингаляционных анестетиков на окружающую среду. Докладчик отметил, что в отличие от N_2O десфлуран и севофлуран не содержат опасных для озонового слоя веществ. Однако ингаляционные анестетики, содержащие галогенизированные органические соединения – сильные парниковые газы, удержи-

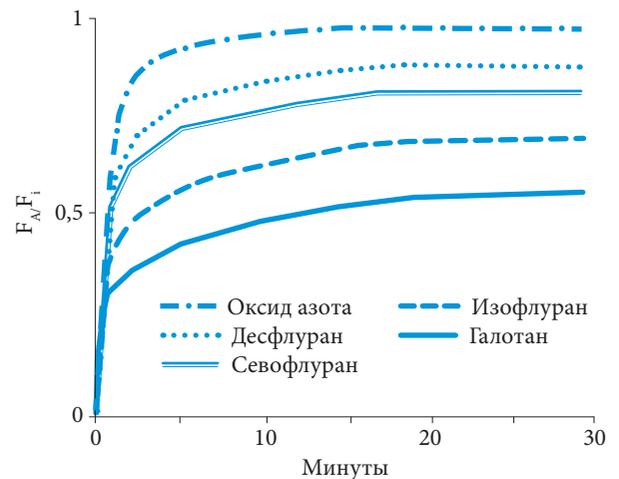
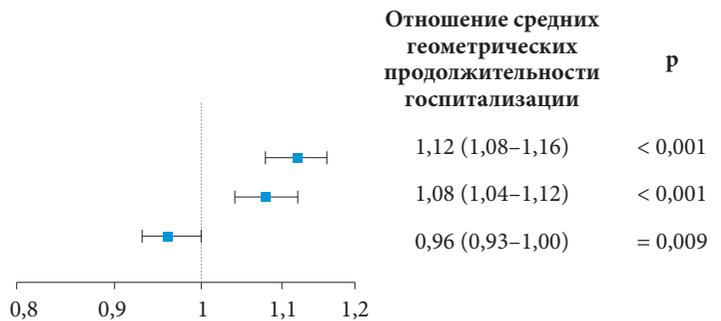


Рис. 1. Скорость индукции анестезии при применении галогенсодержащих анестетиков

Сравнение 43 352 клинических случаев с 2005 по 2009 г.

Изофлуран/севофлуран
Изофлуран/десфлуран
Севофлуран/десфлуран



Отношение средней продолжительности госпитализации на севофлуране к средней продолжительности госпитализации на десфлуране на 4% достоверно лучше в пользу севофлурана

Рис. 2. Отношение средних геометрических значений продолжительности госпитализации на фоне применения различных ингаляционных анестетиков в сравнении друг с другом (95% ДИ)

² Kopyeva T., Sessler D.I., Weiss S. et al. Effects of volatile anesthetic choice on hospital length-of-stay: a retrospective study and a prospective trial // Anesthesiology. 2013. Vol. 119. № 1. P. 61–70.

³ Lemmens H.J. Perioperative pharmacology in morbid obesity // Curr. Opin. Anaesthesiol. 2010. Vol. 23. № 4. P. 485–491.



XII Научно-практическая конференция «Безопасность больного в анестезиологии и реаниматологии»

вают инфракрасное излучение в атмосфере и тем самым представляют угрозу в плане глобального потепления. В исследовании, посвященном воздействию анестетиков на окружающую среду и изменение климата, показано, что галогенизированные органические соединения от-

ветственны за парниковый эффект приблизительно на 10–15% от общего антропогенного радиационного воздействия на климат, измеренного относительно начала индустриальной эпохи⁴. Вклад же самих ингаляционных анестетиков в парниковый эффект, по мнению профессо-

ра Хендрикса, равен примерно действию одной угольной электростанции или одного миллиона легковых автомобилей.

В заключение профессор Хендрикс отметил, что научные исследования принципов действия и свойств ингаляционных анестетиков продолжаются.



Профессор
В.В. Лихванцев

Заведующий отделением реаниматологии МОНКИ им. М.Ф. Владимирского, д.м.н., профессор Валерий Владимирович ЛИХВАНЦЕВ рассмотрел механизм действия галогенсодержащих анестетиков, который реализуется через взаимодействие с эндогенными рецепторами. Ингаляционные анестетики подразделяются на три группы. Первая группа – «чистые» сенсибилизаторы гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК). Это препараты, которые оказывают хороший гипнотический эффект и у которых практически полностью отсутствует анальгетический эффект (пропофол, этиomidат, барбитурат). Вторую группу составляют препараты, активные в отношении ионотропного рецептора глутамата, селективно связывающего N-метил-D-аспартат (NMDA-рецепторов): циклопропан, закись азота, ксенон и кетамин. В третью

Ингаляционные анестетики третьего поколения: аспекты практического применения

группу входят соединения, активные в отношении не только ГАМК, но и ацетилхолиновых рецепторов в центре и на периферии: десфлуран, севофлуран, изофлуран. Это препараты, обладающие гипнотическим и анальгетическим эффектами, однако соотношение выраженности этих компонентов у препаратов обсуждаемой группы не одинаково⁵.

Как известно, минимальная альвеолярная концентрация, при которой у 50% пациентов отсутствует двигательная реакция на болевой раздражитель, является показателем силы действия ингаляционного анестетика. Показатели минимальной альвеолярной концентрации у галогенсодержащих анестетиков существенно различаются, причем у десфлурана уровень минимальной альвеолярной концентрации выше (6,00%), чем у севофлурана (1,58–2,05%) и изофлурана (1,15%), а значит, анестетический потенциал ниже. Уровень минимальной альвеолярной концентрации летучих анестетиков зависит от состояния пациента и уменьшается с возрастом, а также при использовании ряда лекарственных средств, в частности опиатов, N₂O.

Степень раздражающего действия ингаляционных галогенсодержащих анестетиков также различна. Десфлуран не рекомен-

дуется использовать для индукции анестезии, хотя отдельные работы демонстрируют возможность индукции анестезии десфлураном на фоне премедикации опиоидами. Однако в отличие от севофлурана десфлуран оказывает раздражающее воздействие на верхние дыхательные пути и бронхи, обладает резким запахом, вызывающим саливацию, задержку дыхания, кашель и ларингоспазм. В связи с этим десфлуран противопоказан больным бронхиальной астмой и курильщикам. Севофлуран в свою очередь может без оговорок использоваться для ингаляционной индукции у детей и взрослых.

Скорость поглощения анестетика тканями определяется величиной альвеолярно-венозного градиента парциальных давлений. Если анестетик перестает поглощаться тканями, венозное и альвеолярное парциальное давление выравнивается. Равновесное состояние у десфлурана и севофлурана достигается быстро. В связи с этим оба препарата можно использовать через ларингеальную маску. Ингаляционная индукция анестезии в нашей стране пока не распространена. Между тем, по мнению докладчика, поддержание анестезии с помощью ингаляционных препаратов возможно благодаря их свойствам. Так, период

⁴ Sulbaek Andersen M.P., Nielsen O.J., Wallington T.J. et al. Medical intelligence article: assessing the impact on global climate from general anesthetic gases // *Anesth. Analg.* 2012. Vol. 114. № 5. P. 1081–1085.

⁵ Forman S.A., Chin V.A. General anesthetics and molecular mechanisms of unconsciousness // *Int. Anesthesiol. Clin.* 2008. Vol. 46. № 3. P. 43–53.



Сателлитный симпозиум ООО «ЭббВи»

насыщения при анестезии десфлураном занимает три-четыре минуты, севофлураном – пять – семь минут. Препараты позволяют легко управлять глубиной анестезии.

Периоды поддержания анестезии с применением десфлурана и севофлурана существенно различаются. Если моноанестезия севофлураном при ряде амбулаторных малотравматических вмешательств все-таки возможна, то для десфлурана по ряду причин вряд ли оправданна. При поддержании анестезии следует использовать фентанил при анестезии десфлураном в дозе не менее 3 мкг/кг/ч, что позволит избежать побочных эффектов, при анестезии севофлураном – не более 3 мкг/кг/ч. Севофлуран способен потенцировать эффекты миорелаксантов, что не свойственно десфлурану.

С появлением галогенсодержащих анестетиков возросла тенденция к применению низкопоточной анестезии на наркозных аппаратах. Ингаляционная анестезия считается низкопоточной, если общий поток свежего газа по ротаметрам наркозного аппарата составляет 0,5–1 л/мин. Для анестезии с потоком свежих газов менее 0,5 л/мин лучше использовать анестезию десфлураном и севофлураном. Пропускная способность испарителей исключает использование галотана и энфлурана уже при потоке свежих газов менее 0,5 л/мин, следовательно, для закрытой системы циркуляции подходят только десфлуран и севофлуран.

Высокий уровень доставки при малом газотоке (разрешенные высокие установки на испарителе) в сочетании с низкой индивидуальной поглощаемостью приводит к низкой постоянной времени при использовании севофлурана и десфлурана. Это важная характеристика ингаляционных анестетиков, поскольку чем ниже

постоянная времени, тем быстрее можно достичь необходимой концентрации препарата, то есть углубить анестезию или, наоборот, сделать ее более поверхностной.

Профессор В.В. Лихванцев отметил, что существуют разные мнения по поводу отрицательного влияния ингаляционных анестетиков на функцию печени. Проблема гепатотоксичности связана с использованием первого галогенсодержащего анестетика – галотана, который вызывает два вида поражения печени – острый некроз (галотановый гепатит) и легкую субклиническую гепатотоксичность. Острый некроз печени – это аутоиммунный процесс, который инициируется перекисным окислением галогенсодержащего анестетика с образованием трифторацетата. Метаболизм севофлурана исключает образование трифторацетата, а десфлуран, хотя образует его в процессе биodeградации, подвергается биотрансформации в малой степени. Уровень трифторацетата у десфлурана в 1000 раз меньше, чем у галотана, поэтому десфлуран отличается низкой гепатотоксичностью, что подтверждено клинически. Однако при анализе данных специальной литературы разных стран за 1999–2010 гг. было установлено пять случаев, когда токсический гепатит, ставший следствием анестезии десфлураном, привел к летальному исходу.

Прямое нефротоксическое действие галогенсодержащих анестетиков доказано только для метоксифлурана, который может вызывать полиурию, гипернатриемию, дегидратацию и другие нарушения. Нефротоксичность метоксифлурана прямо пропорциональна метаболизму анестетика. Действующим агентом считается фторид-ион, образующийся в процессе биотрансформации. Именно поэтому ингаляционные

Десфлуран раздражающе действует на верхние дыхательные пути и бронхи, обладает резким запахом, в связи с чем противопоказан больным бронхиальной астмой и курильщикам. Севофлуран может без оговорок использоваться для ингаляционной индукции у детей и взрослых

анестетики проходят тестирование на количество фторид-иона, образующегося в процессе их биodeградации.

Как показали результаты исследований, благодаря незначительной биodeградации десфлуран не оказывает негативного влияния на работу почек. Севофлуран имеет ограниченную доступность для биотрансформации в почках, поэтому при использовании в клинических концентрациях не вызывает острого некроза почек.

Важным аспектом при рассмотрении проблем ингаляционной анестезии является кардиопротективный эффект галогенсодержащих анестетиков. Метаанализ 38 рандомизированных исследований с участием 3996 пациентов был посвящен сравнению кардиопротективного эффекта ингаляционных анестетиков – десфлурана, севофлурана, изофлурана⁶. Результаты метаанализа продемонстрировали кардиопротективный эффект всех исследуемых галогенсодержащих анестетиков. Применение анестезии севофлураном и десфлураном ассоциируется со снижением общей летальности, частоты случаев инфаркта миокарда.

Профессор В.В. Лихванцев назвал вопрос о скорости пробуждения после анестезии десфлураном

⁶ Landoni G., Greco T., Biondi-Zoccai G. et al. Anaesthetic drugs and survival: a Bayesian network meta-analysis of randomized trials in cardiac surgery // Br. J. Anaesth. 2013. Vol. 111. № 6. P. 886–896.



XII Научно-практическая конференция «Безопасность больного в анестезиологии и реаниматологии»

и севофлураном спорным. Низкая растворимость в крови и тканях делает пробуждение после прекращения подачи десфлурана более быстрым по сравнению с севофлураном, но результаты исследований подтверждают, что в ряде случаев показатели темпа пробуждения после анестезии этими препаратами примерно равны.

Докладчик рассказал о результатах собственного рандомизированного исследования темпов пробуждения пациентов после анестезии севофлураном и десфлураном в реальных условиях. Всего в исследование был включен 131 пациент: у 44 пациентов анестезию проводили пропофолом, у 43 – десфлураном, у 44 – севофлураном.

Для наблюдения выделили две группы анестезиологов с большим стажем работы с ингаляционными анестетиками: так называемые наблюдатели (фиксировали готовность пациента к экстубации трахеи, переводу из операционной, но не вмешивались в процесс проведения анестезии) и собственно анестезиологи, проводящие анестезию. В ходе исследования наблюдатель фиксировал «теоретическую» скорость пробуждения, а анестезиолог – реальную клиническую значимость различий между сравниваемыми группами анестезий. Результаты исследования показали, что темпы пробуждения от анестезии десфлураном по сравнению с анестезией сево-

флураном были выше, но незначительно (две-три минуты). При этом докладчик обратил внимание аудитории на один важный момент. Только специалисты в стационарах должны решать, имеет ли клиническое значение разница в скорости пробуждения после анестезии или нет.

Завершая выступление, профессор В.В. Лихванцев отметил, что ингаляционные анестетики третьего поколения севофлуран и десфлуран на сегодняшний день являются препаратами выбора в анестезиологии. Они характеризуются уникальными свойствами, подтвержденными многочисленными исследованиями, и предназначены для широкого клинического применения.



В.С. Кочкин

Применению ингаляционной анестезии в педиатрии был посвящен доклад заведующего отделением анестезиологии и реанимации Российской детской клинической больницы, к.м.н. Владимира Станиславовича КОЧКИНА.

В нашей стране ингаляционные анестетики третьего поколения в педиатрической практике используются уже несколько лет. Применение севофлурана без ограничений в педиатрии разрешено в России с 2005 г., десфлурана с ограничениями – с 2013 г. Третья фаза клинических исследований отечественного препарата

ксенон завершена в 2011 г., но он разрешен к применению только у лиц старше 18 лет.

Севофлуран показан для вводной и поддерживающей анестезии у взрослых и детей при хирургических операциях в стационарных и амбулаторных условиях. Противопоказаниями к применению препарата являются повышенная чувствительность, подтвержденная или предполагаемая генетическая восприимчивость к развитию злокачественной гипертермии, грудное вскармливание.

Показания к применению десфлурана: для вводной и поддерживающей анестезии у взрослых, а также для поддерживающей анестезии у детей при проведении хирургических вмешательств как в стационаре, так и в амбулаторных условиях. Среди противопоказаний, в частности, проведение вводной анестезии у детей в возрасте до 12 лет, поддерживающей анестезии у детей в возрасте до шести лет, если не применяется интубация. Севофлуран обладает относительно приятным запахом и не

раздражает слизистые оболочки дыхательных путей, что отличает его от десфлурана. Данное свойство позволяет достаточно комфортно проводить аппаратно-масочную индукцию у пациентов детского возраста.

Десфлуран и севофлуран обладают схожими клиническими характеристиками. Они одинаково действуют на мозговой кровоток и внутричерепное давление, не провоцируют судорожную активность, не влияют на почечный кровоток, уменьшают кровоток в печени. Различия наблюдаются в уровне CO_2 в покое и при нагрузке. Но если сравнивать анестетическую силу десфлурана и севофлурана, у последнего она выше. Индукция с предварительным заполнением контура наркозного аппарата смесью, содержащей 6–8% севофлурана, может быть инициирована быстрым насыщением жизненной емкости легких смесью или проводится при спокойном дыхании пациента. При использовании десфлурана индукция может быть только последовательной, с начальной

Ингаляционные анестетики третьего поколения: шаг к детям



Сателлитный симпозиум ООО «ЭббВи»

концентрацией 3% и последующим повышением на 0,5–1% через каждые два-три вдоха до 11%. Однако, по словам докладчика, в педиатрии она неприемлема, поскольку вызывает осложнения (таблица).

Сравнительный анализ осложнений индукции показал, что более чем у 1% пациентов в возрасте от двух до 16 лет во время индукции анестезии десфлураном с использованием лицевой или ларингальной маски возникают проблемы респираторного характера. Распространенное осложнение при использовании галогенсодержащих анестетиков, в том числе севофлурана, у детей – злокачественная гипертермия. Она проявляется повышенным потреблением кислорода, накоплением лактата и продукцией большого количества углекислого газа и тепла. Специфическим антидотом злокачественной гипертермии служит дантролен. При применении десфлурана также может развиваться гиперкалиемия – резкое повышение в сыворотке крови уровня калия и креатинина, а также миоглобулинурия у пациентов с нейромышечными дистрофиями. При этом у пациентов не наблюдаются симптомы ригидности или гиперметаболизма. Для лечения такого состояния используют экстракорпоральные методы. Как показали результаты исследований, одновременное применение фентанила 2,5 мкг/кг у детей, получавших анестезию на основе десфлурана или севофлурана, значительно уменьшало частоту развития ажитации. При использовании десфлурана у детей быстрее восстанавливалось сознание⁷.

В рандомизированном исследовании изучали особенности экстубации у детей, находившихся под наркозом с использованием десфлурана или севофлурана. Серьезных осложнений не выявлено. Проблемы респираторного характера (кашель) были зафиксированы в группе десфлурана. В ходе исследования было выявлено, что применение мидазолама в премедикацию на длительность пробуждения влияло значительнее, чем выбор ингаляционного анестетика. Частота возникновения ажитации пробуждения также не зависела от анестетика⁸.

Возникновение кашля в ответ на стимуляцию трахеи при интубации, раздувании манжеты и глубоком вдохе – надежная и клинически значимая оценка реактивности дыхательных путей. Исследования показали, что при 1,0 минимальной альвеолярной концентрации севофлурана значительно превосходит десфлуран в подавлении умеренного и тяжелого ответа на эту стимуляцию⁹.

Докладчик подчеркнул, что поддержание анестезии через ларингеальную маску неприемлемо для детей до шести лет. Для поддержания анестезии через ларингеальную маску при небольших концентрациях не отмечалось значимой разницы на раздражение дыхательных путей между десфлураном и севофлураном¹⁰.

В нейрохирургии севофлуран и десфлуран могут быть в равной степени использованы у детей, поскольку не влияют на мозговой кровоток. Применение этих препаратов способствует раннему выведению из наркоза нейрохирургических больных.

Таблица. Осложнения индукции при анестезии севофлураном и десфлураном

Осложнение	Севофлуран	Десфлуран
Кашель	6%	72%
Апноэ	8%	68%
Ларингоспазм	–	50%
Десатурация (SaO ₂ < 90%)	–	26%
Повышение секреции	–	21%
Обструкция дыхательных путей	–	21%
Возбуждение	15%	3%

В.С. Кочкин отметил, что результаты собственного клинического опыта по использованию галогенсодержащих анестетиков показали преимущество севофлурана перед десфлураном.

Севофлуран считается препаратом выбора у пациентов с поливалентной аллергией, при прогнозируемой трудной интубации, критическом состоянии. Десфлуран в педиатрической практике используют только после интубации для поддержания анестезии, поскольку имеются серьезные ограничения по его использованию.

Подводя итог, В.С. Кочкин подчеркнул, что для дальнейшего расширения возможности использования ингаляционных анестетиков в детской клинической практике необходимы многосторонние исследования их эффективности и безопасности. Совершенствование хирургических и анестезиологических технологий позволит улучшить качество оказываемой помощи детям в стационаре. ☺

⁷ Cohen I.T., Finkel J.C., Hannallah R.S. et al. The effect of fentanyl on the emergence characteristics after desflurane or sevoflurane anesthesia in children // Anesth. Analg. 2002. Vol. 94. № 5. P. 1178–1181.

⁸ Valley R.D., Freid E.B., Bailey A.G. et al. Tracheal extubation of deeply anesthetized pediatric patients: a comparison of desflurane and sevoflurane // Anesth. Analg. 2003. Vol. 96. № 5. P. 1320–1324.

⁹ Klock P.A., Czeslick E.G., Klafta J.M. et al. The effect of sevoflurane and desflurane on upper airway reactivity // Anesthesiology. 2001. Vol. 94. № 6. P. 963–967.

¹⁰ Eshima R.W., Maurer A., King T. et al. A comparison of airway responses during desflurane and sevoflurane administration via a laryngeal mask airway for maintenance of anesthesia // Anesth. Analg. 2003. Vol. 96. № 3. P. 701–705.