

Содержание

Предисловие авторов к изданию на русском языке	7
Список сокращений.	10
Глава 1. История и научные основы внутривенной анестезии	11
Глава 2. Методики внутривенной анестезии	28
Глава 3. Фармакокинетика и фармакодинамика препаратов, применяемых при тотальной внутривенной анестезии	39
Глава 4. Проведение внутривенной анестезии в отдельных группах больных.	95
Глава 5. Обеспечение внутривенной анестезии: доставка анестетиков и мониторинг адекватности анестезии	114
Глава 6. Преимущества и недостатки внутривенной анестезии	146
Глава 7. Будущее внутривенной анестезии	161
Предметный указатель	164

Глава 5

Обеспечение внутривенной анестезии: доставка анестетиков и мониторинг адекватности анестезии

Введение

Для доставки ингаляционных анестетиков применяют калиброванный испаритель, позволяющий регулировать глубину ингаляционной анестезии. Чтобы обеспечить адекватную внутривенную анестезию, тоже требуются специальные системы для доставки анестетиков. Ниже описаны различные системы доставки внутривенных анестетиков — от самых простых до весьма сложных.

Необходимо знать критерии, на основании которых следует изменять дозу анестетика. Ниже будут рассмотрены различные критерии, мониторинг которых помогает обеспечить адекватность анестезии.

Операция и ближайший послеоперационный период сопровождается выбросом гормонов — так называемой стрессовой реакцией. В этой главе будут обсуждены важные аспекты стрессовой реакции, в том числе ее влияние на исходы и стратегии управления ею.

Доставка внутривенных анестетиков

Основное оборудование для внутривенного введения анестетиков — шприц и полая игла — появилось в середине XVIII века. В наше время препарат для индукции анестезии чаще всего вводят в/в струйно вручную, наблюдая за его действием и останавливая введение по достижении желаемого эффекта (например, после утраты сознания). Диффузия анестетика из кровотока к месту его непосредственного действия занимает определенное время. Так как анестетик продолжает поступать к месту действия уже после прекращения его введения, возникают предпосылки для относительной передозировки, сопряженной с риском побочных эффектов (например, артериальной гипотонии). Вероятность этой передозировки можно несколько уменьшить, если (1) вводить препарат медленно, что дает дополнительное время для достижения равновесия между концентрацией анестетика в плазме и в месте его действия; (2) использовать препараты, которые быстро достигают места действия (например, альфентанил предпочтительнее фентанила). После того как эффект начальной (индукционной) дозы анестетика в результате перераспределения проходит, необ-

ходимо продолжить введение анестетика для дальнейшего поддержания анестезии. Существуют различные способы поддержания анестезии, каждый из которых имеет свои преимущества и недостатки (табл. 5.1).

Периодическое струйное введение является технически самым простым способом, но сопровождается значительными колебаниями концентрации анестетика в плазме — от «пиков» относительной передозировки до «провалов» слишком поверхностной анестезии (рис. 5.1). Пики концентрации могут проявляться такими побочными эффектами, как артериальная гипотония и апноэ. Апноэ весьма нежелательно, если изначально предполагалось сохранить спонтанное дыхание больного. Провалы концентрации могут стать причиной слишком поверхностной анестезии, не соответствующей уровню хирургической стимуляции. Непрерывная в/в инфузия позволяет поддерживать относительно постоянную концентрацию препарата в плазме, что обеспечивает более стабильное течение анестезии (см. рис. 5.2). По сравнению с периодическим струйным введением, непрерывная инфузия, во-первых, сглаживает все пики и провалы концентрации, что снижает риск побочных эффектов, а во-вторых, уменьшает общую дозу анестетика, что способствует более быстрому пробуждению больного после операции [1]. В то время как для периодического струйного введения анестетика достаточно шприца с иглой, для непрерывной инфузии требуется дополнительное оборудование. Существуют относительно простые регуляторы инфузии, но они слишком неточны и не позволяют должным образом управлять скоростью введения таких сильнодействующих препаратов, как анестетики. С большей уверенностью простые регуляторы инфузии можно использовать, если раствор анестетика разбавить до слабой концентрации, но в этом случае возникает опасность перегрузки жидкостью.

Шприцевые насосы, используемые в отделениях интенсивной терапии, могут применяться и для внутривенного введения анестетиков. Эти приборы приводят в движение поршень фиксированного шприца, что позволяет обеспечить необходимую скорость введения препарата (рис. 5.3). Вместе с тем, эти насосы



Рис. 5.1. Уровень анестезии, достигнутый в результате струйного введения нагрузочной дозы и поддерживаемый периодическим струйным введением меньших доз. Идеальный (целевой) уровень анестезии показан пунктирной линией

недостаточно управляемы для проведения внутривенной анестезии. Например, для осуществления индукции и поддержания анестезии целесообразно использовать один и тот же шприцевой насос. Соответственно, этот насос должен быть способен вводить анестетик с относительно высокой скоростью во время индукции (например, 1000 мл/ч) и со значительно меньшей — во время поддержания (например, 10—300 мл/ч). Кроме того, шприцевые насосы должны быть прочными, водонепроницаемыми, устойчивыми к воздействию радиоволн и других электромагнитных полей, а также других неблагоприятных факторов присутствующих в операционной. Шприцевой насос должен работать не только от сети, но и от перезаряжаемых батарей, что позволяет ему продолжать функционировать при перебоях в подаче электроэнергии, вне операционной (например, при транспортировке), а также обеспечивает резервный источник энергии для сохранения запрограммированной информации.

В идеале шприцевой насос должен работать со шприцами многих размеров и фирм (а не только со шприцами фирмы-производителя насоса). Многие современные насосы автоматически определяют размер шприца и требуют его подтверждения перед началом инфузии. Эта функция позволяет избежать ошибок обусловленных несоответствующей размеру шприца скоростью движения поршня. Шприцевые насосы должны быть снабжены механизмом, обеспечивающим правильное положение и фиксацию поршня шприца, что предотвращает пассивное затекание анестетика в вену под действием силы тяжести (сифонирование). Для снижения риска сифонирования необходимо взять за правило никогда не удерживать шприцевый насос выше уровня сердца больного.

Дозу большинства внутривенных анестетиков рассчитывают на килограмм веса (мг/кг) или же на килограмм веса и интервал времени (мг/кг/ч, мкг/кг/мин). Вместе с тем, простые шприцевые насосы откалиброваны на объем жидкости, вводимый в течение определенного интервала времени (мл/ч). В этом случае анестезиолог должен самостоятельно рассчитать скорость инфузии в мл/ч, учитывая концентрацию анестетика в шприце и вес больного. В совре-

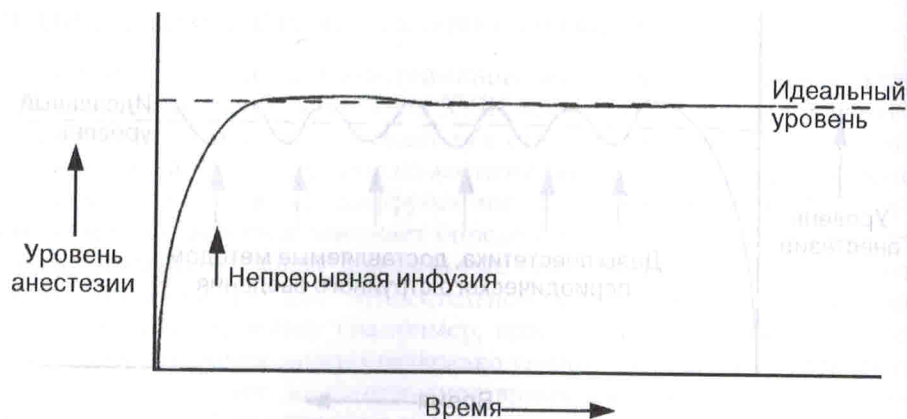


Рис. 5.2. Уровень анестезии, достигнутый в результате струйного введения нагрузочной дозы и поддерживаемый непрерывной инфузией. Идеальный (целевой) уровень анестезии показан пунктирной линией

Глава 6

Преимущества и недостатки внутривенной анестезии

Введение

В настоящей главе рассмотрены преимущества и недостатки различных методик внутривенной и ингаляционной анестезии. Будет обсуждено токсическое воздействие анестетиков на органы и ткани, а также влияние различных методик анестезии на некоторые формализованные исходы.

Внутривенную анестезию обычно проводят сочетанием нескольких препаратов, что порождает проблему взаимодействия между ними. Взаимодействие между анестетиками может носить как благоприятный, так и неблагоприятный характер. Ниже будут рассмотрены механизмы этого феномена и приведены примеры клинически значимого взаимодействия.

Токсическое воздействие на органы и ткани

Современные внутривенные и ингаляционные анестетики редко оказывают прямое токсическое воздействие. Вместе с тем, ингаляционные анестетики вызывают некоторые побочные эффекты, которые никогда не возникают при использовании внутривенных анестетиков.

Злокачественная гипертермия

Злокачественная гипертермия возникает у людей с наследственной аномалией сарколеммы саркоплазматического ретикулула при воздействии провоцирующего фактора. Для злокачественной гипертермии характерен гиперметаболизм, повышенное потребление кислорода и повышенная выработка углекислого газа, что вызывает ацидоз, мышечные сокращения и быстрое повышение температуры тела. В отсутствие лечения злокачественная гипертермия обычно приводит к смерти. Своевременное распознавание, устранение провоцирующего фактора и лечение дантроленом позволяют вывести больного из этого состояния. Частота злокачественной гипертермии составляет 1 : 6000—1 : 200 000. Важно подчеркнуть, что все ингаляционные анестетики являются провоцирующими факторами злокачественной гипертермии. Внутривенные гипнотики и опиоиды не провоцируют злокачественную гипертермию и могут быть использованы у больных с высоким риском этого осложнения. Мощным провоцирующим фактором злокачественной гипертермии является сукцинилхолин, но не недеполяризующие миорелаксанты.

«Галотановый» гепатит

Иногда после применения галотана развивается молниеносный некроз печени. В период с 1978 по 1985 г. Комитетом по Безопасности Лекарственных Средств (Committee on Safety of Medicines) было получено 84 сообщения о тяжелых повреждениях печени, сопряженных с применением галотана. При анализе этих сообщений установили, что для тех случаев, когда применение галотана было установлено с абсолютной достоверностью, летальность составила 40%. Если повреждение печени возникало после многократных галотановых анестезий, то летальность была еще выше. В настоящее время известно, что более 20% попавшего в организм галотана подвергается биотрансформации, в результате чего образуется трифторуксусная кислота. В свою очередь, трифторуксусная кислота взаимодействует с белками печени, образуя конъюгаты. Эти конъюгаты представляют собой антиген, который у некоторых больных запускает иммунную реакцию. Повторная экспозиция к галотану или другим ингаляционным анестетикам, тоже способным образовывать конъюгаты с белками печени (энфлюран, изофлюран, десфлюран), может привести к опосредованному иммунными механизмами некрозу печени. Степень биотрансформации галотана значительно выше, чем у других ингаляционных анестетиков, поэтому он наиболее гепатотоксичен. Тем не менее, в ходе метаболизма изофлюрана и десфлюрана образуется небольшое количество трифторуксусной кислоты. В ходе метаболизма энфлюрана образуется вещество, тоже способное образовывать иммуногенные конъюгаты с белками печени (рис. 6.1). Вероятность повреждения печени прямо пропорциональна степени метаболизма анестетиков. Так, биотрансформации подвергаются 2% энфлюрана, 0,2% изофлюрана и 0,02% десфлюрана. Новейшие ингаляционные анестетики не подвергаются биотрансформации в степени, достаточной для инициации выработки антител, хотя они могут спровоцировать гепатит у ранее сенсibilизированных больных. Действительно, описаны случаи печеночного некроза после применения энфлюрана, изофлюрана и десфлюрана. Хотя внутривенные анестетики подвергаются интенсивному метаболизму, ни один из продуктов их метаболизма не образует перекрестно реагирующих конъюгатов с белками или каких-либо других антигенов. Это объясняет, почему внутривенные анестетики не вызывают гепатита. Севофлюран тоже не вызывает гепатит, поскольку по структуре значительно отличается от других галогенизированных эфиров (рис. 6.1) и не образует конъюгатов с печеночными белками, хотя в умеренной степени (около 7%) подвергается биотрансформации.

Токсическое действие ионов фтора

В ходе метаболизма ингаляционного анестетика метоксифлюрана образуется большое количество ионов фтора, что приводит к повреждению почек, а именно к полиурической почечной недостаточности. Раньше считали, что повреждение почек может возникнуть при концентрации ионов фтора в плазме > 50 мкмоль/л. В настоящее время ясно, что нефротоксичность в значительной степени зависит еще и от продолжительности применения ингаляционного анестетика, при биотрансформации которого образуются ионы фтора. Метоксифлюран уже давно не применяют в клинике. При метаболизме энфлюрана и севофлюрана тоже

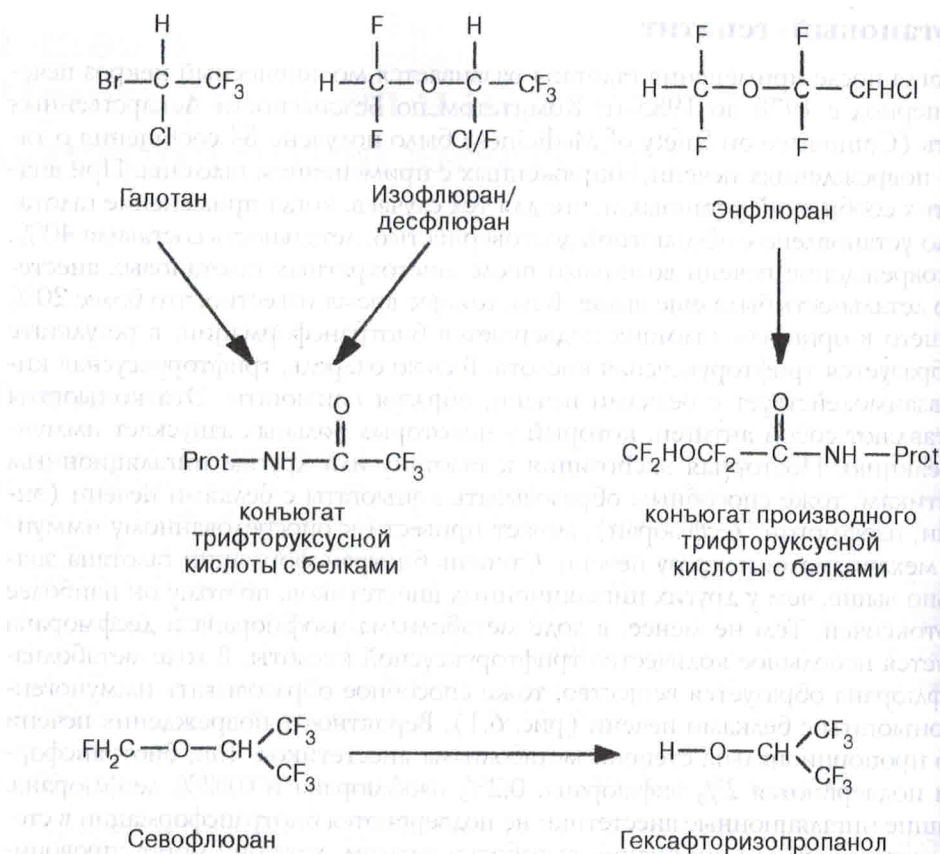


Рис. 6.1. Метаболизм ингаляционных анестетиков. Галотан, изофлюран и десфлюран окисляются до трифторуксусной кислоты, образующей конъюгаты с белками. Энфлюран окисляется до производного трифторуксусной кислоты, также образующего конъюгаты с белками. Севовфлюран окисляется до гексафторизопропанола

образуются ионы фтора. По сравнению с метоксифлюраном и севовфлюраном, при метаболизме энфлюрана образуется намного меньше ионов фтора. Тем не менее, длительная ингаляция энфлюрана может вызвать определяемую лабораторными методами (но субклиническую) дисфункцию почек. Энфлюран нецелесообразно использовать при длительных операциях, а также при исходной почечной недостаточности. По сравнению с энфлюраном, при биотрансформации севовфлюрана образуется больше ионов фтора. Несмотря на это, не было описано ни одного случая опосредованной севовфлюраном нефротоксичности, даже у больных с исходной дисфункцией почек [1]. Возможно, это обусловлено тем, что, во-первых, в ходе метаболизма севовфлюрана дефторирование происходит преимущественно в печени, а не в почках, и, во-вторых, севовфлюран очень быстро элиминирован. Тем не менее, следует проявлять осторожность, поскольку опыт использования севовфлюрана меньше, чем энфлюрана. В ходе биотрансформации внутривенных анестетиков и анальгетиков ионов фтора не образуется.

Токсические эффекты, обусловленные взаимодействием анестетиков с натронной известью

Расход ингаляционных анестетиков зависит преимущественно от потока свежего газа, поэтому большую популярность получила низкотоковая анестезия, требующая применения сорбентов CO_2 . Многие ингаляционные анестетики взаимодействуют с натронной известью (и другими сорбентами CO_2), в результате чего могут образовываться токсические вещества. При некоторых обстоятельствах натронная известь высыхает — например, если через адсорбер в течение нескольких часов пропускают смесь с очень высоким содержанием кислорода. Чем суше натронная известь, тем выше ее способность адсорбировать ингаляционные анестетики и вступать с ними в химические реакции. При взаимодействии сухой натронной извести с энфлюраном, изофлюраном и десфлюраном может образовываться угарный газ. При этом, если натронная известь абсолютно сухая, то концентрация угарного газа в дыхательной смеси может достигать нескольких тысяч ppm (ppm, от английского parts per million — «частей на миллион» — выражение концентрации газа в газовой смеси). При взаимодействии натронной извести с галотаном и севофлюраном угарный газ не образуется. На практике полного высыхания натронной извести обычно не происходит и отравления угарным газом не возникает.

Галотан активно взаимодействует с натронной известью. Одним из продуктов этого взаимодействия является 2-бром-2-хлор-1,1-дифторэтилен, который в концентрации 250 ppm оказывает токсическое действие у мышей. У людей токсическое действие 2-бром-2-хлор-1,1-дифторэтилена не исследовалось, но известно, что в ходе обычной галотановой анестезии его концентрация не превышает 5 ppm (в 50 раз ниже токсического уровня, установленного для животных). При взаимодействии севофлюрана с натронной известью образуется олефин (синоним: соединение А). У крыс летальная концентрация соединения А составляет 1000 ppm. В клинических условиях у людей при севофлюрановой анестезии концентрация соединения А значительно ниже — 20–30 ppm. С другой стороны, поражение почек у крыс может возникнуть при концентрации соединения А около 50 ppm. Хотя этот уровень близок к концентрации, которая может быть достигнута в ходе анестезии, пока что не поступало сообщений о повреждении почек после применения севофлюрана [1].

Внутривенные анестетики не взаимодействуют с натронной известью. Более того, при внутривенной анестезии нет необходимости в применении низкого потока свежего газа. Для умеренного нагревания и увлажнения дыхательной смеси существуют иные способы, помимо применения натронной извести. Отказ от ингаляционных анестетиков позволяет избежать значительных затрат, а также устраняет проблему загрязнения атмосферы. Следовательно, внутривенную анестезию вполне можно проводить без натронной извести.

Прочие токсические эффекты

Внутривенные анестетики редко оказывают токсическое действие. Барбитураты, бензодиазепины и стероидные анестетики провоцируют обострение некоторых форм порфирии. Порфирия не является противопоказанием к приме-

нению пропофола, этиomidата, кетаминa и ингаляционных анестетиков. Повреждение печени и почек может быть обусловлено снижением кровотока в этих органах. В нормальных условиях большинство внутривенных анестетиков вызывает лишь незначительное снижение регионарного кровотока, которое, однако, может стать значительным при сопутствующих заболеваниях и гиповолемии. Крупномасштабные ретроспективные исследования не выявили значимых различий между ингаляционными и внутривенными анестетиками относительно общей токсичности и повреждения органов.

Взаимодействие между анестетиками

Как уже было отмечено (глава 2), имеются четыре основных компонента анестезии — устранение сознания, анальгезия, вегетативная блокада и миорелаксация. Ингаляционные анестетики адекватно устраняют и боль, и сознание. В отличие от них, внутривенные анестетики действуют более избирательно, обеспечивая какой-либо один компонент анестезии. Соответственно, адекватная внутривенная анестезия требует применения нескольких анестетиков, что делает актуальной проблему их взаимодействия друг с другом. Взаимодействие между двумя ингаляционными анестетиками носит аддитивный характер: например, сочетание двух анестетиков, одного в дозе 60% МАК, другого в дозе 40% МАК оказывает тот же эффект, что и любой из этих двух препаратов в дозе 1 МАК. Взаимодействие между внутривенными анестетиками (или между ингаляционными и внутривенными) значительно сложнее, потому что в/в гипнотики, анальгетики, анксиолитики и адреноблокаторы воздействуют на различные рецепторы и обладают различными механизмами действия. Существуют три вида взаимодействия лекарственных препаратов. Во-первых, аддитивное взаимодействие, когда эффект от сочетания препаратов такой же, как от суммы их компонентов (как описано выше для двух ингаляционных анестетиков). Во-вторых, синергизм, о котором говорят в том случае, когда эффект от сочетания препаратов больше, чем от суммы их компонентов. В-третьих, антагонизм, когда эффект от сочетания препаратов меньше, чем от суммы компонентов. Взаимодействие благоприятно, если оно увеличивает желательный эффект (или уменьшает нежелательный), и неблагоприятно, если возникает обратное.

Механизмы взаимодействия между лекарственными препаратами

Существует ряд механизмов межлекарственного взаимодействия.

1. **Физико-химическое взаимодействие:** два препарата несовместимы при смешивании друг с другом, например, из-за различия pH. Вследствие этого взаимодействия некоторые препараты нельзя смешивать в одном шприце. Если несовместимые препараты не смешивать в одном шприце, а последовательно вводить через катетер в/в, то проблемы возникают очень редко. Промывание катетера после каждого введения препарата или введение препарата на фоне быстрой инфузии еще более снижает риск физико-химического взаимодействия.