

Федеральное государственное бюджетное образовательное  
учреждение высшего образования "Красноярский  
государственный медицинский университет имени профессора  
В.Ф.Войно-Ясенецкого" Министерства здравоохранения  
Российской Федерации

Кафедра анестезиологии и реаниматологии ИПО

## Реферат

На тему: Клиническая фармакология ингаляционных  
анестетиков

Выполнил ординатор второго года  
обучения Кафедры анестезиологии и  
реаниматологии ИПО:  
Симаков Александр Игоревич

**Оглавление:**

- 1) Фармакокинетика ингаляционных анестетиков
- 2) Фармакодинамика ингаляционных анестетиков
- 3) Клиническая фармакология ингаляционных анестетиков
- 4) Литература

На заре анестезиологии для индукции и поддержания общей анестезии использовались только ингаляционные анестетики — закись азота, эфир и хлороформ. Эфир и хлороформ уже давно запрещены к применению в США (в основном из-за токсичности и огнеопасности). В настоящее время в арсенале клинической анестезиологии находится семь ингаляционных анестетиков: закись азота, галотан (фторотан), метоксифлюран, энфлюран, изофлюран, севофлюран и десфлюран.

Течение общей анестезии подразделяют на три фазы: 1) индукцию; 2) поддержание; 3) пробуждение. Индукцию ингаляционными анестетиками целесообразно применять у детей, потому что они плохо переносят установку системы для внутривенных инфузий. У взрослых, наоборот, предпочтительна быстрая индукция анестезии с помощью неингаляционных анестетиков. У больных любого возраста ингаляционные анестетики широко применяют для поддержания анестезии. Пробуждение зависит главным образом от элиминации анестетика из организма.

Благодаря уникальному пути введения ингаляционные анестетики проявляют полезные фармакологические свойства, которыми неингаляционные анестетики не обладают. Например, поступление ингаляционного анестетика непосредственно в легкие (и в легочные сосуды) обеспечивает более быстрое его попадание в артериальную кровь по сравнению с внутривенно введенным препаратом. *Учение о взаимоотношениях между дозой лекарственного препарата, концентрацией препарата в тканях и продолжительностью действия называется фармакокинетикой. Учение о действии препарата, включая токсические реакции, называется фармакодинамикой.*

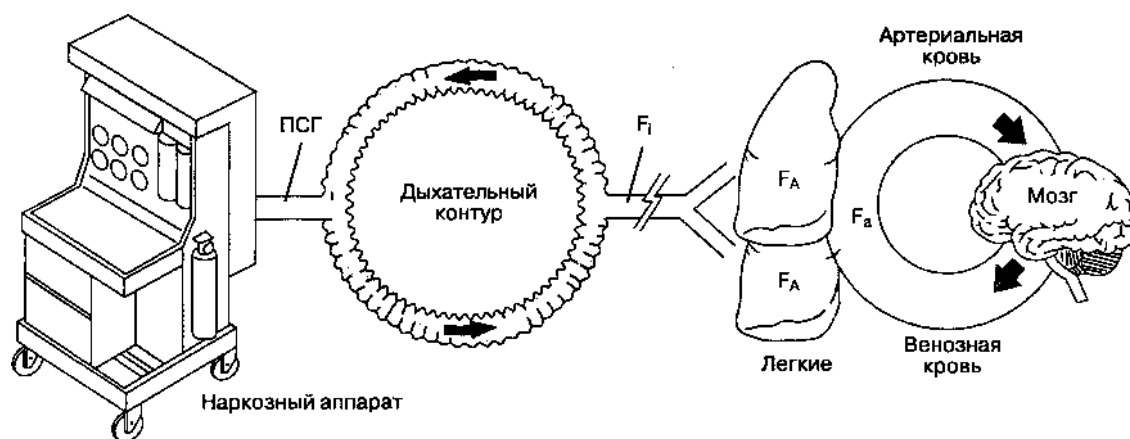
После описания общей фармакокинетики (как организм влияет на лекарственное средство) и фар-макодинамики (как лекарственное средство влияет на организм) ингаляционных анестетиков в этой главе будет охарактеризована клиническая фармакология отдельных ингаляционных анестетиков.

### **Фармакокинетика ингаляционных анестетиков**

Механизм действия ингаляционных анестетиков остается неизвестным. Принято считать, что конечный эффект их действия зависит от достижения терапевтической концентрации в ткани головного мозга. Поступив из испарителя в дыхательный контур, анестетик преодолевает ряд промежуточных "барьеров", прежде чем достигает мозга (рис. 7-1).

### **Факторы, влияющие на фракционную концентрацию анестетика во вдыхаемой смеси ( $F_i$ )**

Свежий газ из наркозного аппарата смешивается с газом в дыхательном контуре и только потом поступает к больному. Следовательно, концентрация анестетика во вдыхаемой смеси не всегда равна концентрации, установленной на испарителе. Реальный состав вдыхаемой смеси зависит от потока свежего газа, объема дыхательного контура и абсорбирующей способности наркозного аппарата и дыхательного контура. *Чем больше поток свежего газа, меньше объем дыхательного контура и ниже абсорбция, тем точнее концентрация анестетика во вдыхаемой смеси соответствует концентрации, установленной на испарителе]* клинически это со-



ПСГ (поток свежего газа) зависит от установок испарителя ингаляционных анестетиков

и дозиметра медицинских газов  $F_i$  (фракционная концентрация анестетика во вдыхаемой смеси) зависит от следующих

факторов:

- 1) скорости ПСГ
- 2) объема дыхательного контура
- 3) абсорбции анестетика в дыхательном контуре  $F_A$  (фракционная альвеолярная концентрация анестетика) определяется рядом факторов:

- 1) поглощением анестетика кровью [поглощение =  $\lambda_{ж/г} \times C(A-V)$ ]
- 2) вентиляцией
- 3) эффектом концентрации и эффектом второго газа) концентрационный эффект

б) эффект усиления притока

$F_a$  (фракционная концентрация анестетика в артериальной крови) зависит от состояния вентиляционно-перфузионных отношений

**Рис. 7-1.** "Барьеры" между наркозным аппаратом и головным мозгом

ответствие выражается в быстрой индукции анестезии и быстром пробуждении больного после ее завершения.

### **Факторы, влияющие на фракционную альвеолярную концентрацию анестетика ( $F_A$ )**

#### **Поступление анестетика из альвеол в кровь**

Если анестетик не поступает из альвеол в кровь, то его фракционная альвеолярная концентрация ( $F_A$ ) быстро станет равна фракционной концентрации во вдыхаемой смеси ( $F_i$ ). Так как во время индукции анестетик всегда в какой-то степени поглощается кровью легочных сосудов, то фракционная альвеолярная концентрация анестетика всегда ниже его фракционной концентрации во вдыхаемой смеси ( $F_A/F_i < 1,0$ ). Чем быстрее анестетик поглощается кровью, тем медленнее возрастает фракционная альвеолярная концентрация и ниже отношение  $F_A/F_i$ . Концентрация газа прямо пропорциональна его парциальному давлению, поэтому альвеолярное парциальное давление такого анестетика тоже будет

возрастать медленно. Альвеолярное парциальное давление — важный параметр, от него зависит парциальное давление анестетика в крови и, в конечном счете, в головном мозге. Парциальное давление анестетика в мозге прямо пропорционально его концентрации в ткани мозга, которая  $P_i$  определяет клинический эффект. Следовательно, чем выше скорость поступления анестетика из альвеол в кровь, тем больше разница между  $F_i$  и  $F_A$ , тем медленнее индукция анестезии.

На скорость поступления анестетика из альвеол в кровь влияют три фактора: растворимость анестетика в крови, альвеолярный кровоток и разница парциальных давлений альвеолярного газа и венозной крови.

Низкорастворимые анестетики (закись азота) поглощаются кровью значительно медленнее, чем растворимые (галотан). Соответственно, фракционная альвеолярная концентрация галотана возрастает медленнее, а индукция анестезии занимает больше времени, чем при использовании закиси азота. Коэффициенты распределения (табл. 7-1) позволяют охарактеризовать относительную растворимость анестетиков в воздухе, крови и тканях.

**ТАБЛИЦА 7-1. Коэффициенты распределения ингаляционных анестетиков при 37 °С**

Анестетик	Кровь/Газ	Мозг/Кровь	Мышцы/Кровь	Жир/Кровь
Закись азота	0,47	1,1	1,2	2,3
Галотан	2,4	2,9	3,5	60
Метоксифлюран	12	2,0	1,3	49
Энфлюран	1,9	1,5	1,7	36
Изофлюран	1,4	2,6	4,0	45
Десфлюран	0,42	1,3	2,0	27
Севофлюран	0,59	1,7	3,1	48

Каждый коэффициент представляет собой отношение концентраций анестетика в двух фазах в состоянии равновесия. Равновесие определяется как состояние, которое характеризуется одинаковым парциальным давлением в обеих фазах. Например, для закиси азота коэффициент распределения кровь/газ ( $\lambda_{к/г}$ ) при 37 °С составляет 0,47. Это значит, что в состоянии равновесия 1 мл крови содержит 0.47 от того количества закиси азота, которое находится в 1 мл альвеолярного газа, несмотря на одинаковое парциальное давление. Другими словами, емкость крови для закиси азота составляет 47 % от емкости газа. Растворимость галотана в крови существенно выше таковой закиси азота; коэффициент распределения кровь/газ при 37 °С для него составляет 2,4. Таким образом, для достижения равновесия в крови должно раствориться почти в 5 раз больше галотана, чем закиси азота. Чем больше коэффициент кровь/газ, тем выше растворимость анестетика, тем больше его поглощается кровью в легких. Вследствие высокой растворимости анестетика альвеолярное парциальное давление растет медленно и индукция занимает много времени. Поскольку коэффициент распределения жир/кровь у всех анестетиков  $> 1$ , то неудивительно, что растворимость анестетика в крови повышается на фоне постпрандиальной гиперлипидемии (т. е. физиологической гиперлипидемии, возникающей после приема пищи) и снижается при анемии.

Второй фактор, влияющий на скорость поступления анестетика из альвеол в кровь, — это альвеолярный кровоток, который (в отсутствие патологического легочного шунта) равен сердечному выбросу. Если сердечный выброс падает до нуля, то анестетик перестает поступать в кровь. Если сердечный выброс увеличивается, то скорость поступления анестетика в кровь, наоборот, возрастает, темп увеличения альвеолярного парциального давления замедляется и индукция анестезии длится дольше. Для анестетиков с низкой растворимостью в крови изменения сердечного выброса играют небольшую роль, потому что их поступление не зависит от альвеолярного кровотока. *Низкий сердечный выброс увеличивает риск передозировки анестетиков с высокой растворимостью в крови, так как при этом фракционная альвеолярная концентрация возрастает значительно быстрее.* Концентрация анестетика превышает ожидаемую, что по механизму положительной обратной связи приводит к дальнейшему уменьшению сердечного выброса: многие ингаляционные анестетики (например, галотан) снижают сократительную способность миокарда.

Наконец, последний фактор, который влияет на скорость поступления анестетика из альвеол в кровь,— это разница между парциальным давлением анестетика в альвеолярном газе и парциальным давлением в венозной крови. Этот градиент зависит от поглощения анестетика различными тканями. Если анестетик абсолютно не поглощается тканями, то венозное и альвеолярное парциальное давление будут равны, так что новая порция анестетика не поступит из альвеол в кровь. Перенос анестетиков из крови к тканям зависит от трех факторов: растворимости анестетика в ткани (коэффициент распределения кровь/ткань), тканевого кровотока и разницы между парциальным давлением в артериальной крови и таковым в ткани.

В зависимости от кровотока и растворимости анестетиков все ткани можно разделить на 4 группы (табл. 7-2). Головной мозг, сердце, печень, почки и эндокринные органы составляют группу хорошо васкуляризованных тканей, именно сюда в первую очередь и поступает значительное количество анестетика. Небольшой объем и умеренная растворимость анестетиков существенно ограничивают емкость тканей этой группы, так что в них быстро наступает состояние равновесия (артериальное и тканевое парциальное давление становятся равны). Кровоток в группе мышечных тканей (мышцы и кожа) меньше, и потребление анестетика происходит медленнее. Кроме того, объем группы мышечных тканей и, соответственно, их емкость гораздо больше, поэтому для достижения равновесия

**ТАБЛИЦА 7-2.** Группы тканей, выделенные в зависимости от перфузии и растворимости анестетиков

Характеристика	Хорошо васкуляризованные ткани	Мышцы	Жир	Слабо васкуляризованные ткани
Доля массы тела, %	10	50	20	20
Доля сердечного выброса, %	75	19	6	0
Перфузия, мл/мин/100 г	75	3	3	0
Относительная растворимость	1	1	20	0

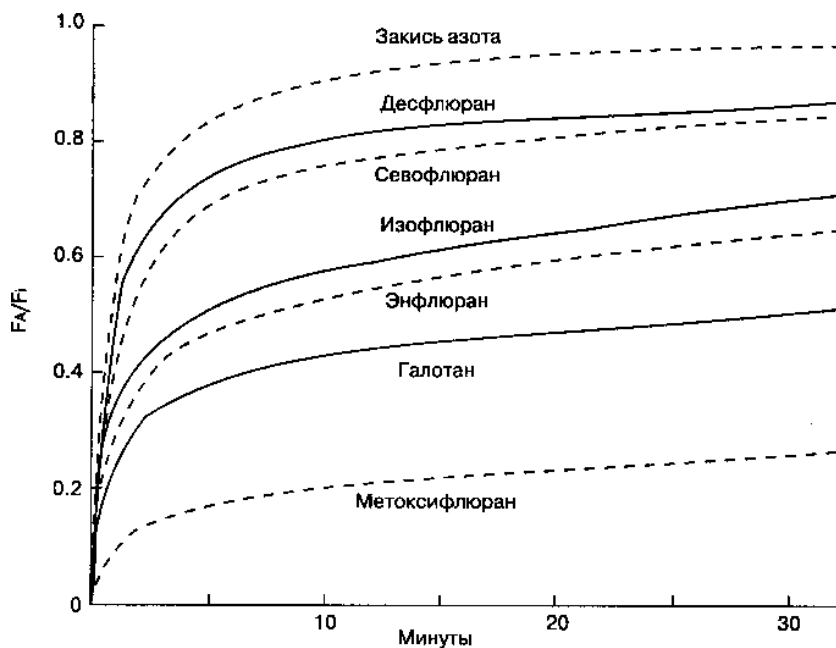
может потребоваться несколько часов. Кровоток в группе жировой ткани практически равен кровотоку в мышечной группе, но чрезвычайно высокая растворимость анестетиков в жировой ткани приводит к настолько высокой общей емкости (Общая

емкость = Растворимость ткань/кровь X Объем ткани), что для достижения равновесия требуется несколько суток. В группе слабо васкуляризованных тканей (кости, связки, зубы, волосы, хрящи) кровоток очень низок и потребление анестетика незначительно.

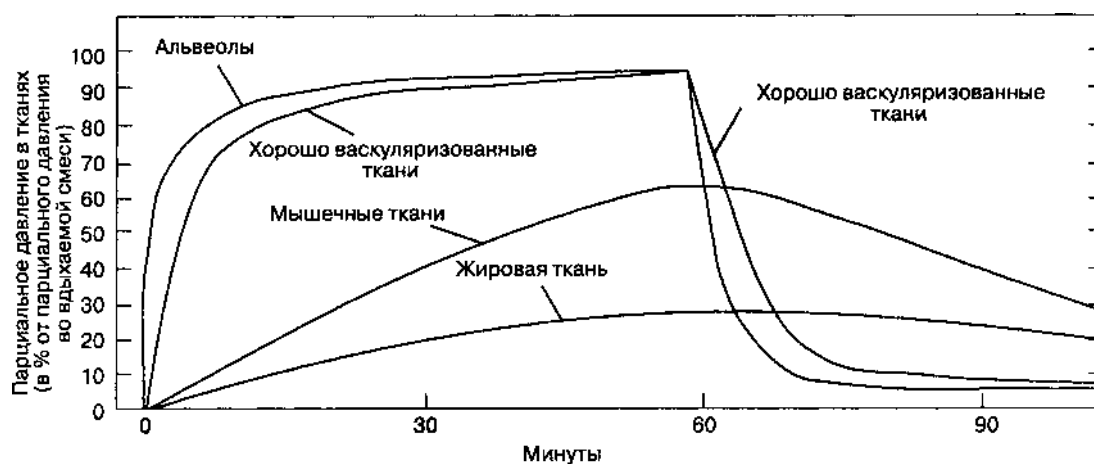
Поглощение анестетика можно представить в виде кривой, характеризующей подъем  $F_A$  во время индукции анестезии (рис. 7-2). Форма кривой определяется величиной поглощения анестетиков в различных группах тканей (рис. 7-3). Начальный скачкообразный подъем  $F_A$  объясняется беспрепятственным заполнением альвеол при вентиляции. После исчерпания емкости группы тканей с хорошим кровоснабжением и группы мышечных тканей темп подъема  $F_A$  существенно замедляется.

### Вентиляция

Снижение альвеолярного парциального давления анестетика при поступлении в кровь может быть компенсировано увеличением альвеолярной вентиляции. Иными словами, при увеличении вентиляции анестетик поступает непрерывно, компенсируя поглощение легочным кровотоком, что поддерживает фракционную альвеолярную концентрацию на необходимом уровне. *Влияние гипервентиляции на быстрый подъем  $F_A/F_i$  особенно наглядно проявляется при использовании анестетиков с высокой растворимостью, потому что они поглощаются кровью в значительной степени.*



**Рис. 7-2.**  $F_A$  быстрее достигает  $F_i$  при использовании закиси азота (анестетик с низкой растворимостью в крови), чем метоксифлюрана (анестетик с высокой растворимостью в крови). Объяснения обозначений  $F_A$  и  $F_i$  даны в рис. 7-1. (Из: Eger E. L. II. Isoflurane [Forane]: A reference and compendium. Ohio Medical Products, 1981. Воспроизведено с изменениями, с разрешения.)



**Рис. 7-3.** Подъем и снижение альвеолярного парциального давления предшествуют аналогичным изменениям парциального давления в других тканях. (Из: Cowles A. L. et al. Uptake and distribution of inhalation anesthetic agents in clinical practice. *Anesth. Analg.*, 1968; 4: 404. Воспроизведено с изменениями, с разрешения.)

При использовании анестетиков с низкой растворимостью в крови увеличение вентиляции дает только небольшой эффект. В этом случае отношение  $FA/Fi$  быстро достигает необходимых значений без дополнительных вмешательств. В противоположность влиянию на сердечный выброс вызванная анестетиками (например, галотаном) депрессия дыхания ослабляет темп роста фракционной альвеолярной концентрации по механизму отрицательной обратной связи.

### Концентрация

Снижение альвеолярного парциального давления анестетика при поступлении в кровь может быть компенсировано увеличением фракционной концентрации анестетика во вдыхаемой смеси. Интересно, что увеличение фракционной концентрации анестетика во вдыхаемой смеси не только увеличивает фракционную альвеолярную концентрацию, но также быстро повышает  $FA/Fi$ . Это явление получило название эффекта концентрации и является результатом двух феноменов. Первый из них ошибочно называют концентрационным эффектом. Если в легочный кровоток поступает 50 % анестетика, а фракционная концентрация анестетика во вдыхаемой смеси равна 20 % (20 частей анестетика на 100 частей газа), то фракционная альвеолярная концентрация будет равна 11 % (10 частей анестетика на 90 частей газа). Если же фракционную концентрацию анестетика во вдыхаемой смеси поднять до 80 % (80 частей анестетика на 100 частей газа), то фракционная альвеолярная концентрация составит уже 67 % (40 частей анестетика на 60 частей газа). Таким образом, хотя в обоих случаях в кровь поступает 50 % анестетика, увеличение фракционной концентрации анестетика во вдыхаемой смеси приводит к диспропорциональному увеличению фракционной альвеолярной концентрации анестетика. В нашем примере 4-кратное увеличение фракционной концентрации во вдыхаемой смеси вызывает 6-кратное увеличение фракционной альвеолярной концентрации. Если взять заведомо нереальный, крайний случай, когда фракционная концентрация анестетика во вдыхаемой смеси равна 100% (100 частей из 100), то, несмотря на поглощение кровью 50 % анестетика, фракционная альвеолярная концентрация анестетика составит 100 % (50 частей анестетика на 50 частей газа).

Эффект усиления притока — второй феномен, благодаря которому возникает эффект концентрации. Вернемся к описанному выше примеру. Для предотвращения коллапса альвеол 10 частей абсорбированного газа должны быть замещены эквивалентным объемом вдыхаемой 20 % смеси. Таким образом, фракционная альвеолярная концентрация будет равна 12% (10 + 2 части анестетика на 100 частей газа). После



поглощения кровью 50 % анестетика с фракционной концентрацией во вдыхаемой смеси 80 % необходимо заместить недостающие 40 частей газа эквивалентным объемом 80 % смеси. Это приведет к увеличению фракционной альвеолярной концентрации с 67 до 72 % (40 + 32 части анестетика на 100 частей газа).

*Эффект концентрации имеет наибольшее значение при использовании закиси азота, потому что ее, в отличие от других ингаляционных анестетиков, можно применять в очень высоких концентрациях. Если на фоне высокой концентрации закиси азота вводить другой ингаляционный анестетик, то увеличится (благодаря тому же механизму) поступление в легочный кровоток обоих анестетиков. Влияние концентрации одного газа на концентрацию другого получило название эффекта второго газа.*

## **Факторы, влияющие на фракционную концентрацию анестетика в артериальной крови (Fa)**

### **Нарушение вентиляционно-перфузионных отношений**

В норме парциальное давление анестетика в альвеолах и в артериальной крови после достижения равновесия становится одинаковым. Нарушение вентиляционно-перфузионных отношений приводит к появлению значительного альвеоло-артериального градиента: парциальное давление анестетика в альвеолах увеличивается (особенно при использовании высокорастворимых анестетиков), в артериальной крови — снижается (особенно при использовании низкорастворимых анестетиков). *Таким образом, ошибочная интубация бронха или внутрисердечный шунт замедляют индукцию анестезии закисью азота в большей степени, чем при использовании галотана.*

### **Факторы, влияющие на элиминацию анестетика**

Пробуждение после анестезии зависит от снижения концентрации анестетика в ткани головного мозга. Элиминация анестетика происходит через легкие, а также путем биотрансформации и чрес-кожной диффузии. Биотрансформация, как правило, лишь незначительно влияет на скорость снижения парциального давления анестетика в альвеолах. В наибольшей степени подвергаются метаболизму высокорастворимые анестетики (например, меток-сифлюран). Биотрансформация галотана выше биотрансформации энфлюрана, поэтому элиминация галотана, несмотря на его более высокую растворимость, происходит быстрее. Диффузия анестетиков через кожу мала.

Наиболее важную роль играет элиминация ингаляционных анестетиков через легкие. *Многие факторы, ускоряющие индукцию анестезии, убыстряют также и пробуждение: удаление выдыхаемой смеси, высокий поток свежего газа, небольшой объем дыхательного контура, незначительная абсорбция анестетика в дыхательном контуре и наркозном аппарате, низкая растворимость анестетика, высокая альвеолярная вентиляция.* Элиминация закиси азота происходит так быстро, что альвеолярная концентрация кислорода и углекислого газа снижается. Развивается диффузионная гипоксия, которую можно предотвратить ингаляцией 100 % кислорода в течение 5-10 мин после отключения подачи закиси азота. Пробуждение обычно занимает меньше времени, чем индукция, потому что в некоторых тканях для достижения равновесия требуется очень много времени и они продолжают поглощать анестетик до тех пор, пока тканевое парциальное давление не превысит альвеолярного. Например, жировая ткань продолжает поглощать анестетик уже после отключения его подачи до тех пор, пока тканевое парциальное давление не превысит альвеолярного, тем самым ускоряя пробуждение. После длительной анестезии такое перераспределение не возникает (все группы тканей насыщены анестети-ком), поэтому скорость пробуждения зависит еще и от продолжительности применения анестетика.

### **Фармакодинамика ингаляционных анестетиков**

## Теории действия общих анестетиков

*Общей анестезией называют измененное физиологическое состояние, характеризующееся обратимой утратой сознания, полной аналгезией, амнезией и некоторой степенью миорелаксации.* Существует большое количество веществ, способных вызвать общую анестезию: инертные газы (ксенон), простые неорганические соединения (закись азота), галоген-ированные углеводороды (галотан), сложные органические соединения (барбитураты). Единая теория действия анестетиков должна объяснять, каким образом такие разнообразные по химической структуре соединения вызывают достаточно стереотипное состояние общей анестезии. В действительности же анестетики реализуют свое действие скорее всего посредством различных механизмов (теория специфичности действия анестетиков). Например, опиоиды взаимодействуют со стереоспецифическими рецепторами, в то время как для ингаляционных анестетиков не характерно точное соотношение между структурой и активностью (опиоидные рецепторы могут опосредовать некоторые второстепенные эффекты ингаляционных анестетиков).

На макроскопическом уровне не существует единственной области мозга, где реализуют свое действие все ингаляционные анестетики. Анестетики влияют на ретикулярную активирующую систему, кору больших полушарий головного мозга, клиновидное ядро, обонятельную кору и гиппокампы. Анестетики также подавляют передачу возбуждения в спинном мозге, особенно на уровне вставочных нейронов задних рогов, вовлеченных в рецепцию боли. Различные компоненты анестезии опосредуются влиянием анестетиков на разные уровни ЦНС. Например, утрата сознания и амнезия обусловлены действием анестетиков на кору больших полушарий, тогда как подавление целенаправленной реакции на боль — влиянием на ствол головного мозга и спинной мозг. В исследовании, проведенном на крысах, было установлено, что удаление коры головного мозга не влияет на мощность анестетика!

На микроскопическом уровне общие анестетики значительно сильнее подавляют синаптическую передачу возбуждения по сравнению с аксональным транспортом, хотя аксоны малого диаметра также подвержены их влиянию. Анестетики вызывают депрессию возбуждения как на пре-, так и на постсинаптическом уровне.

*Согласно унитарной гипотезе механизм действия всех ингаляционных анестетиков на молекулярном уровне одинаков. Это положение подтверждается наблюдением, из которого следует, что мощность анестетика находится в прямой зависимости от его жирорастворимости (правило Мей-ера-Овертона).* По этой гипотезе, анестезия возникает благодаря растворению молекул в специфических гидрофобных структурах. Конечно, не все жирорастворимые молекулы являются анестетиками (некоторые из таких молекул, наоборот, вызывают судороги), и корреляция между мощностью и жирорастворимостью анестетика носит только приблизительный характер (рис. 7-4).

Бимолекулярный слой фосфолипидов в клеточных мембранах нейронов имеет в своем составе множество гидрофобных структур. Связываясь с этими структурами, анестетики расширяют фосфолипидный бимолекулярный слой до критического объема, после чего функция мембраны претерпевает изменения (**гипотеза критического объема**). Несмотря на очевидную свехупрошенность, эта гипотеза объясняет интересный феномен устранения анестезии под действием повышенного давления. Когда лабораторных животных подвергали действию повышенного гидростатического давления, они приобретали резистентность к анестетикам. Возможно, повышенное давление вытесняет часть молекул с мембраны, увеличивая потребность в анестетике.

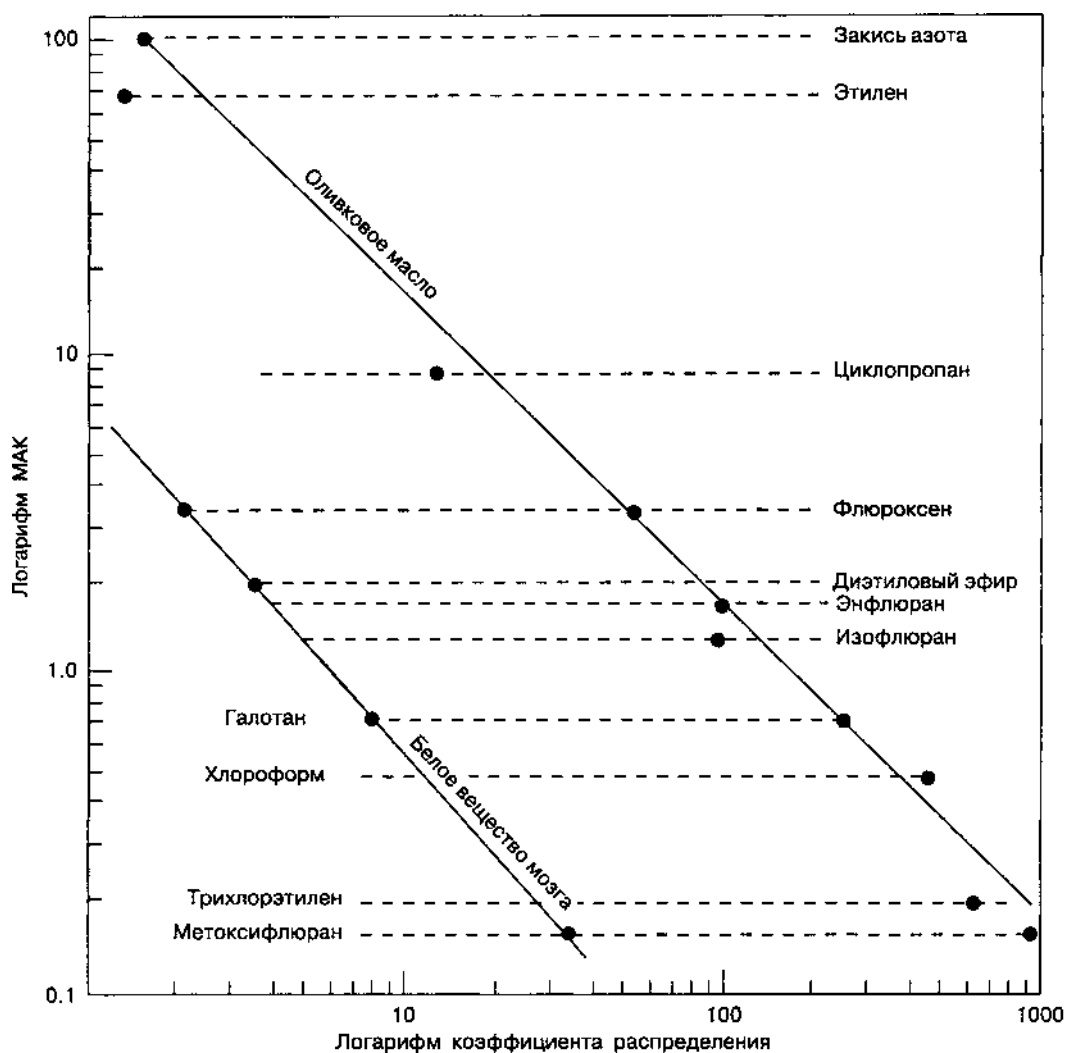
Связывание анестетика с мембраной может значительно изменить ее структуру. Две теории (**теория текучести и теория разбещения латеральной фазы**) объясняют

действие анестетика влиянием на форму мембраны, одна теория — снижением проводимости. То, каким образом изменение структуры мембраны вызывает общую анестезию, можно объяснить несколькими механизмами. Например, разрушение ионных каналов приводит к нарушению проницаемости мембраны для электролитов. Могут возникать конформационные изменения гидрофобных белков мембраны. Таким образом, вне зависимости от механизма действия развивается депрессия синаптической передачи. Общие анестетики могут влиять на ионные каналы, функцию вторичных мессенджеров, рецепторы нейротрансмиттеров. Например, многие анестетики усиливают опосредованную гамма-аминомасляной кислотой депрессию ЦНС. Более того, агонисты ГАМК-рецепторов углубляют анестезию, в то время как антагонисты — устраняют многие эффекты анестетиков. *Влияние на функцию ГАМК может быть главным механизмом действия многих анестетиков.* Антагонисты N-метил-D-ас-партат-рецепторов (NMDA-рецепторов) способны потенцировать анестезию.

### **Минимальная альвеолярная концентрация**

#### ***Минимальная альвеолярная концентрация***

**(МАК)** — это альвеолярная концентрация ингаляционного анестетика, которая предотвращает движение 50 % больных в ответ на стандартизованный стимул (например, разрез кожи). МАК является полезным показателем, потому что отражает парциальное давление анестетика в головном мозге, позволяет сравнивать мощность различных анестетиков и представляет собой стандарт для экспериментальных исследований (табл. 7-3). Однако следует помнить, что МАК — статистически усредненная величина и ее ценность в практической анестезиологии ограничена, особенно на этапах, сопровождающихся быстрым изменением альвеолярной концентрации (например, при индукции). Значения МАК различных анестетиков складываются. Например, смесь 0,5 МАК закиси азота (53 %) и 0,5 МАК галотана (0,37 %) вызывает депрессию ЦНС, приблизительно сопоставимую с депрессией, возникающей при действии 1 МАК энфлюрана (1,7 %). В отличие от депрессии ЦНС степени депрессии миокарда у разных анестетиков при одинаковой МАК не эквивалентны: 0,5 МАК галотана вызывает более выраженное угнетение насосной функции сердца, чем 0,5 МАК закиси азота.



**Рис. 7-4.** Существует прямая, хотя и не строго линейная зависимость между мощностью анестетика и его жирорастворимостью. (Из: Lowe H. J., Nagler K. Gas Chromatography in Biology and Medicine. Churchill, 1969. Воспроизведено с изменениями, с разрешения.)

МАК представляет собой только одну точку на кривой "доза-эффект", а именно — ЭД 50 (ЭД 50 %, или 50 % эффективная доза,— это доза лекарственного препарата, которая вызывает ожидаемый эффект у 50 % больных.— *Примеч. пер.*). МАК имеет клиническую ценность, если для анестетика известна форма кривой "доза-эффект". Ориентировочно можно считать, что 1,3 МАК любого ингаляционного анестетика (например, для галотана  $1,3 \times 0,74 \% = 0,96 \%$ ) предотвращает движение при хирургической стимуляции у 95 % больных (т. е. 1,3 МАК — приблизительный эквивалент ЭД 95 %); при 0,3-0,4 МАК наступает пробуждение (МАК бодрствования).

МАК изменяется под действием физиологических и фармакологических факторов (табл. 7-4.). МАК практически не зависит от вида животного, его пола и длительности анестезии.

**Клиническая фармакология ингаляционных**

**анестетиков** Закись азота

**Физические**

**свойства**

Закись азота (N<sub>2</sub>O, "веселящий газ") — единственное неорганическое соединение из применяющихся в клинической практике ингаляционных анестетиков (табл. 7-3). Закись азота бесцветна, фактически не имеет запаха, не воспламеняется и не взрывается, но поддерживает горение подобно кислороду. В отличие от всех остальных ингаляционных анестетиков при комнатной температуре и атмосферном давлении закись азота является газом (все жидкие ингаляционные анестетики с помощью испарителей преобразуют в парообразное состояние, поэтому их иногда называют парообразующими анестетиками.— *Примеч. пер.*). Под давлением закись азота можно хранить как жидкость, потому что ее критическая температура выше комнатной (см. гл. 2). Закись азота — относительно недорогой ингаляционный анестетик.

### Влияние на организм

**А. Сердечно-сосудистая система.** Закись азота стимулирует симпатическую нервную систему, что и объясняет ее влияние на кровообращение. Хотя *in vitro* анестетик вызывает депрессию миокарда, на практике артериальное давление, сердечный выброс и ЧСС не изменяются или немного увеличиваются вследствие повышения концентрации катехоламинов (табл. 7-5).

ТАБЛИЦА 7-3. Свойства современных ингаляционных анестетиков

Анестетик	Структура	МАК, % <sup>1</sup>	Давление насыщенного пара при 20 °С, мм рт. ст.	Коэффициент распределения кровь/газ
Закись азота	$\begin{array}{c} \text{N}=\text{N} \\ \diagdown \quad / \\ \text{O} \end{array}$	105*	—	0,47
Галотан (фторотан)	$\begin{array}{c} \text{F} \quad \text{Cl} \\   \quad   \\ \text{F}-\text{C}-\text{C}-\text{H} \\   \quad   \\ \text{F} \quad \text{Br} \end{array}$	0,75	243	2,4
Метоксифлюран (пентран)	$\begin{array}{c} \text{H} \quad \text{F} \quad \text{Cl} \\   \quad   \quad   \\ \text{H}-\text{C}-\text{O}-\text{C}-\text{C}-\text{H} \\   \quad   \quad   \\ \text{H} \quad \text{F} \quad \text{Cl} \end{array}$	0,16	22,5	12,0
Энфлюран (этран)	$\begin{array}{c} \text{F} \quad \text{F} \quad \text{Cl} \\   \quad   \quad   \\ \text{H}-\text{C}-\text{O}-\text{C}-\text{C}-\text{H} \\   \quad   \quad   \\ \text{F} \quad \text{F} \quad \text{F} \end{array}$	1,7	175	1,9
Изофлюран (форан)	$\begin{array}{c} \text{F} \quad \text{H} \quad \text{F} \\   \quad   \quad   \\ \text{H}-\text{C}-\text{O}-\text{C}-\text{C}-\text{H} \\   \quad   \quad   \\ \text{F} \quad \text{Cl} \quad \text{F} \end{array}$	1,2	240	1,4
Десфлюран (супран)	$\begin{array}{c} \text{F} \quad \text{H} \quad \text{F} \\   \quad   \quad   \\ \text{H}-\text{C}-\text{O}-\text{C}-\text{C}-\text{H} \\   \quad   \quad   \\ \text{F} \quad \text{F} \quad \text{F} \end{array}$	6,0	681	0,42
Севофлюран (ултан)	$\begin{array}{c} \text{F} \\   \\ \text{F}-\text{C}-\text{F} \\   \\ \text{H}-\text{C}-\text{O}-\text{C} \\   \quad   \\ \text{H} \quad \text{F}-\text{C}-\text{F} \\   \\ \text{F} \end{array}$	2,0	160	0,65

<sup>1</sup> Представленные значения МАК рассчитаны для людей в возрасте 30-55 лет и выражены в процентах от одной атмосферы. При использовании в высокогорье для достижения того

же парциального давления следует применять более высокую концентрацию анестетика во вдыхаемой смеси. \* Если МАК > 100 %, то для достижения 1,0 МАК необходимы гипербарические условия.

Депрессия миокарда может иметь клиническое значение при ИБС и гиповолемии: возникающая артериальная гипотония повышает риск развития ишемии миокарда.

Закись азота вызывает сужение легочной артерии, что увеличивает легочное сосудистое сопротивление (ЛСС) и приводит к повышению давления в правом предсердии. Несмотря на сужение сосудов кожи, общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС) изменяется незначительно.

**ТАБЛИЦА 7-4. Факторы, влияющие на МАК**

Факторы	Влияние на МАК	Примечания
Температура		
Гипотермия	↓	
Гипертермия	↓	↑, если >42°C
Возраст		
Молодой	↑	
Старческий	↓	
Алкоголь		
Острое опьянение	↓	
Хроническое потребление	↑	
Анемия		
Гематокритное число < 10 %	↓	
PaO <sub>2</sub>		
< 40 мм рт. ст.	↓	
PaCO <sub>2</sub>		
> 95 мм рт. ст.	↓	Обусловлено снижением pH в ЦСЖ
Функция щитовидной железы		
Гипертиреоз	Не влияет	
Гипотиреоз	Не влияет	
Артериальное давление		
АД ср. < 40 мм рт. ст.	↓	
Электролиты		
Гиперкальциемия	↓	Обусловлено изменением состава ЦСЖ
Гипернатриемия	↑	Обусловлено изменением состава ЦСЖ

Гипонатриемия	↓	Кроме кокаина
Беременность	↓	
Лекарственные препараты		
Местные анестетики	↓	
Опиоиды	↓	
Кетамин	↓	
Барбитураты	↓	
Бензодиазепины	↓	
Верапамил	↓	
Препараты лития	↓	
Симпатолитики		
Метилдопа	↓	
Резерпин	↓	
Клонидин	↓	
Симпатомиметики		
Амфетамин		
Хроническое употребление	↓	
Острое опьянение	↑	
Кокаин	↑	
Эфедрин	↑	

Так как закись азота повышает концентрацию эндогенных катехоламинов, ее использование увеличивает риск возникновения аритмий.

**Б. Система дыхания.** Закись азота увеличивает частоту дыхания (т. е. вызывает тахипноэ) и снижает дыхательный объем в результате стимуляции ЦНС и, возможно, активации легочных рецепторов растяжения. Суммарный эффект — незначительное изменение минутного объема дыхания и  $PaCO_2$  в покое. Гипоксический драйв, т. е. увеличение вентиляции в ответ на артериальную гипоксемию, опосредованное периферическими хеморе-цепторами в каротидных тельцах, значительно угнетается при использовании закиси азота даже в невысокой концентрации. Это может привести к серьезным осложнениям, возникающим у пациента в послеоперационной палате пробуждения, где не всегда удастся быстро выявить гипоксемию.

**В. Центральная нервная система.** Закись азота увеличивает мозговой кровоток, вызывая некоторое повышение внутричерепного давления. Закись азота также увеличивает потребление кислорода головным мозгом ( $CMRO_2$ ). Закись азота в концентрации, меньшей 1 МАК, обеспечивает адекватное обезболивание в стоматологии и при выполнении малых хирургических вмешательств.

**Г. Нервно-мышечная проводимость.** В отличие от других ингаляционных анестетиков закись азота не вызывает заметной миорелаксации. Наоборот, в высокой концентрации (при использовании в гипербарических камерах) она вызывает ригидность

скелетной мускулатуры. Закись азота, вероятнее всего, не провоцирует злокачественную гипертермию.

**Д. Почки.** Закись азота уменьшает почечный кровоток вследствие повышения почечного сосудистого сопротивления. Это снижает скорость клубочковой фильтрации и диурез.

**ТАБЛИЦА 7-5.** Клиническая фармакология ингаляционных анестетиков

	<b>Закись азота</b>	<b>Галотан</b>	<b>Метоксифлюран</b>	<b>Энфлюран</b>	<b>Изофлюран</b>	<b>Десфлюран</b>	<b>Севофлюран</b>
<b>Сердечно-сосудистая система</b>							
Артериальное давление	±	↓↓	↓↓	↓↓	↓↓	↓↓	↓
ЧСС	±	↓	↑	↑	↑	± или ↑	↑
ОПСС	±	±	±	↓	↓↓	↓↓	↓
Сердечный выброс <sup>1</sup>	±	↓	↓	↓↓	±	± или ↓	↓
<b>Система дыхания</b>							
Дыхательный объем	↓	↓↓	↓↓	↓↓	↓↓	↓	↓
Частота дыхания	↑	↑↑	↑↑	↑↑	↑	↑	↑
РаСО <sub>2</sub> в покое	±	↑	↑	↑↑	↑	↑↑	↑
РаСО <sub>2</sub> при нагрузке	↑	↑	↑	↑↑	↑	↑↑	↑
<b>ЦНС</b>							
Мозговой кровоток	↑	↑↑	↑	↑	↑	↑	↑
Внутричерепное давление	↑	↑↑	↑	↑↑	↑	↑	↑
Метаболические потребности мозга <sup>2</sup>	↑	↓	↓	↓	↓↓	↓↓	↓↓
Судороги	↓	↓	↓	↑	↓	↓	↓
<b>Нервно-мышечная проводимость</b>							
Недеполяризующий блок <sup>3</sup>	↑	↑↑	↑↑	↑↑↑	↑↑↑	↑↑↑	↑↑
<b>Почки</b>							
Почечный кровоток	↓↓	↓↓	↓↓	↓↓	↓↓	↓	↓
Скорость клубочковой фильтрации	↓↓	↓↓	↓↓	↓↓	↓↓	?	?
Диурез	↓↓	↓↓	↓↓	↓↓	↓↓	?	?



<b>Печень</b>							
Кровоток в печени	↓	↓↓	↓↓	↓↓	↓	↓	↓
Метаболизм <sup>4</sup>	,004 %	15-20%	50%	2-5 %	0,2 %	< 0, 1 %	2-3 %
О							

**Примечание:**

↑ — увеличение;

↓ — уменьшение; ± — изменений нет; ? — неизвестно. <sup>1</sup>На фоне ИВЛ.

<sup>2</sup> Метаболические потребности мозга повышаются, если энфлюран вызывает судороги.

Анестетики скорее всего пролонгируют и деполяризующий блок, но этот эффект не имеет клинического значения.

<sup>4</sup>Часть от поступившего в кровь анестетика, которая подвергается метаболизму.

**Е. Печень.** Закись азота снижает кровоток в печени, но в меньшей степени, чем другие ингаляционные анестетики.

**Ж. Желудочно-кишечный тракт.** В некоторых работах доказано, что закись азота вызывает тошноту и рвоту в послеоперационном периоде в результате активации хеморецепторной триггерной зоны и рвотного центра в продолговатом мозге. В исследованиях других ученых, наоборот, не обнаружено никакой связи между закисью азота и рвотой.

**Биотрансформация и токсичность**

Во время пробуждения практически вся закись азота удаляется через легкие. Небольшое количество диффундирует через кожу. Менее 0,01 % поступившего в организм анестетика подвергается биотрансформации, которая происходит в ЖКТ и состоит в восстановлении вещества под действием анаэробных бактерий.

Необратимо окисляя атом кобальта в витамине В<sub>12</sub>, закись азота ингибирует активность В<sub>12</sub>-зависимых ферментов. К этим ферментам относятся метионинсинтетаза, необходимая для образования миелина, и тимидилатсинтетаза, участвующая в синтезе ДНК. *Длительная экспозиция к анестетическим концентрациям закиси азота вызывает депрессию костного мозга (мегалобластную анемию) и даже неврологический дефицит (периферическую нейропатию и фуникулярный миелоз).* Во избежание тератогенного эффекта закись азота не применяют у беременных. Закись азота ослабляет иммунологическую резистентность организма к инфекциям, угнетая хемотаксис и подвижность полиморфно-ядерных лейкоцитов.

**Противопоказания**

Хотя закись азота считается слабо растворимой по сравнению с другими ингаляционными анестетиками, ее растворимость в крови в 35 раз выше, чем у азота. Таким образом, закись азота диффундирует в воздухосодержащие полости быстрее, чем азот поступает в кровоток. Например» при ингаляции закиси азота у больного с пневмотораксом газовый состав в плевральной полости имеет тенденцию к приближению к газовому составу крови. Допустим, что концентрация закиси азота во вдыхаемой смеси равна 50 %, а объем полости пневмоторакса — 100 мл. Так как закись азота поступает в полость пневмоторакса быстрее, чем воздух (главным образом азот) диффундирует в кровь, то его объем будет увеличиваться до тех пор, пока не достигнет 200 мл (100 мл воздуха +100 мл закиси азота). Если стенки воздухосодержащей полости ригидны, то возрастает не объем, а внутриполостное давление. К состояниям, при которых опасно

применять закись азота, относят воздушную эмболию, пневмоторакс, острую кишечную непроходимость, пневмоцефалию (после ушивания твердой мозговой оболочки по завершении нейрохирургической операции или после пневмоэнцефалографии), воздушные легочные кисты, внутриглазные пузырьки воздуха и пластические операции на барабанной перепонке. Закись азота может диффундировать в манжетку эндотрахеальной трубки, вызывая сдавление и ишемию слизистой оболочки трахеи. Так как закись азота повышает ЛСС, ее использование противопоказано при легочной гипертензии. Очевидно, что применение закиси азота ограничено при необходимости создания высокой фракционной концентрации кислорода во вдыхаемой смеси.

### **Взаимодействие с лекарственными препаратами**

Поскольку из-за невысокой мощности закиси азота с ее помощью практически невозможно добиться полноценной общей анестезии, данный анестетик часто применяют в сочетании с другими ингаляционными анестетиками. Использование закиси азота снижает потребность в этом втором анестетике. При сочетанном применении следует помнить, что закись азота не является инертным газом, у взрослых больных она в некоторой степени нивелирует депрессию кровообращения и дыхания, обусловленную другими ингаляционными анестетиками. Закись азота потенцирует нервно-мышечную блокаду, но в меньшей степени, чем остальные ингаляционные анестетики (см. гл. 9). Концентрация закиси азота, поступающей через испаритель, предназначенный для второго ингаляционного анестетика, влияет на концентрацию последнего. Например, снижение концентрации закиси азота (и, соответственно, увеличение концентрации кислорода) повышает концентрацию испаряемого анестетика, несмотря на неизменную концентрацию его подачи. Это несоответствие объясняется относительной растворимостью закиси азота и кислорода в жидком ингаляционном анестетике. Эффект присутствия второго газа обсуждался ранее.

### **Галотан (фторотан) Физические свойства**

Галотан по структуре представляет собой галоге-нированный алкан (табл. 7-3). Он не воспламеняется и не взрывается благодаря связям между атомами углерода и фтора. Галотан может спонтанно разлагаться, поэтому его стабилизируют тимолом и хранят в темных флаконах (из стекла янтарного цвета). Это самый дешевый из жидких ингаляционных анестетиков.

### **Влияние на организм**

**А. Сердечно-сосудистая система.** Дозозависимое снижение артериального давления происходит вследствие депрессии миокарда: 2 МАК на 50 % га-лотана уменьшают артериальное давление и сердечный выброс. Снижение насосной функции сердца, обусловленное влиянием препарата на захват внутриклеточного кальция, вызывает повышение давления в правом предсердии. Хотя галотан расширяет коронарные артерии, коронарный кровоток тем не менее уменьшается в результате снижения системного артериального давления. Перфузия миокарда остается адекватной, потому что потребности миокарда в кислороде уменьшаются параллельно уменьшению коронарного кровотока. В норме артериальная гипотония снижает активность барорецепторов дуги аорты и бифуркации сонной артерии, что уменьшает стимуляцию блуждающего нерва и вызывает компенсаторное увеличение ЧСС. Галотан подавляет этот рефлекс. Замедление проводимости в синоатриальном узле может вызвать появление АВ-узлового ритма или брадикардии. Подобно всем жидким ингаляционным анестетикам галотан удлиняет интервал QT. Он сенситизирует сердце к аритмогенным эффектам катехоламинов, поэтому на фоне его ингаляции не следует вводить адреналин в дозах выше 1,5 мкг/кг. Этот феномен может быть обусловлен влиянием анестетика на

проводимость медленных кальциевых каналов. Галотан вызывает перераспределение органного кровотока, но ОПСС при этом не изменяется.

**Б. Система дыхания.** При использовании гало-тана дыхание становится частым и поверхностным. Увеличение частоты дыхания не компенсирует уменьшения дыхательного объема, в результате чего альвеолярная вентиляция снижается, а  $\text{PaCO}_2$  в покое возрастает. Порог апноэ (так называют максимальное значение  $\text{PaCO}_2$ , при котором больной еще не начинает дышать самостоятельно) также возрастает, потому что в условиях общей анестезии разница между этим показателем и  $\text{PaCO}_2$  в покое не изменяется. Галотан угнетает увеличение минутного объема дыхания, вызванное повышением  $\text{PaCO}_2$ . Влияние галотана на вентиляцию обусловлено как центральными (депрессия дыхательного центра продолговатого мозга), так и периферическими (угнетение функции межреберных мышц) механизмами. Депрессия дыхания усиливается при болезнях легких и ослабляется при хирургической стимуляции. Повышение  $\text{PaCO}_2$  и снижение внут-ригрудного давления, происходящие при самостоятельном дыхании на фоне анестезии галотаном, частично уменьшают выраженность депрессии кровообращения (сердечный выброс, артериальное давление и ЧСС снижаются в меньшей степени, чем при нормовентиляции). Даже низкая концентрация галотана (0,1 МАК) в значительной степени угнетает гипоксический драйв.

Галотан — мощный бронходилататор, он часто купирует бронхоспазм при астме.  $\beta$ -Адреноблока-тор пропранолол не устраняет этот эффект галотана. Галотан угнетает рефлексы с дыхательных путей и расслабляет гладкую мускулатуру бронхов, ингибируя высвобождение внутриклеточного кальция. Галотан угнетает мукоцилиарный клиренс, повышая риск возникновения гипоксии и ателектазов в послеоперационном периоде.

**В. Центральная нервная система.** Галотан — это церебральный вазодилататор, он снижает сопротивление сосудов головного мозга и повышает мозговой кровоток. Анестетик подавляет ауторе-гуляцию мозгового кровообращения, т. е. способность поддерживать постоянный мозговой кровоток несмотря на изменение артериального давления. Сопутствующий подъем внутричерепного давления можно предотвратить, начав гипервентиляцию до ингаляции галотана. Функциональная активность мозга снижается, что приводит к замедлению ритма на ЭЭГ и некоторому уменьшению его потребностей в кислороде.

**Г. Нервно-мышечная проводимость.** Галотан вызывает миорелаксацию и снижает потребность в недеполяризующих миорелаксантах. Подобно другим мощным жидким ингаляционным анестетикам он является провоцирующим фактором (триггером) злокачественной гипертермии.

**Д. Почки.** Галотан снижает почечный кровоток, скорость клубочковой фильтрации и диурез. Частично это можно объяснить уменьшением артериального давления и сердечного выброса. Почечный кровоток снижается в большей степени, чем скорость клубочковой фильтрации, поэтому фракция фильтрации увеличивается. Нагрузка жидкостью в предоперационном периоде ослабляет влияние галотана на почки.

**Е. Печень.** Галотан снижает кровоток в печени параллельно уменьшению сердечного выброса. Он может вызвать спазм печеночной артерии. Влияет на метаболизм и клиренс некоторых лекарственных средств (например, фентанила, фенитоина, верапамила). Галотан может вызывать небольшое увеличение концентрации печеночных трансами-наз и задержку красителя при сульфобромфталеи-новой пробе.

### **Биотрансформация и токсичность**

Галотан окисляется в печени до своего главного метаболита — трифторуксусной кислоты. Другим окислившимся метаболитом является бромид, который считают

возможной (хотя и маловероятной) причиной психических нарушений в послеоперационном периоде. При гипоксии галотан подвергается восстановительному метаболизму, в ходе которого образуется небольшое количество гепатотоксичных продуктов, ковалентно связывающихся с макромолекулами тканей. Вероятность восстановительного метаболизма увеличивается после индукции ферментов печени фенобарбиталом. Высокое содержание фторидов — показатель анаэробного метаболизма.

Среди причин послеоперационной дисфункции печени выделяют: вирусный гепатит, нарушение перфузии печени, предшествовавшую болезнь печени, гипоксию гепатоцитов, сепсис, гемолиз, доброкачественный послеоперационный внутрипеченочный холестаз и лекарственный гепатит. *Галотановый гепатит* встречается исключительно редко (1 случай на 35 000 анестезий галотаном). К факторам риска относят: многократные анестезии галотаном через короткие промежутки времени; ожирение у женщин среднего возраста; отягощенный семейный или личный анамнез в отношении галотановой токсичности.

Наблюдаемое у людей повреждение печени — центрилобулярный некроз — возникает, помимо того, и у крыс, которым предварительно вводят индуктор ферментов (фенобарбитал), а затем проводят ингаляцию галотана в условиях гипоксии ( $FiO_2 < 14\%$ ). Эта так называемая *галотано-гипо-кислородная модель* имитирует повреждение печени в результате восстановительного метаболизма или гипоксии.

Установлено, что в гепатотоксическом эффекте галотана важную роль играют иммунные механизмы. Например, некоторые симптомы носят аллергический характер (эозинофилия, сыпь, лихорадка) и появляются только через несколько дней после экспозиции к галотану. Более того, у больных с вызванной галотаном дисфункцией печени были изолированы антитела, которые специфически связывались с гепатоцитами, предварительно экспонированными к галотану. Модифицированные трифторуксусной кислотой микросомальные белки печени представляют собой триггерный антиген, который запускает аутоиммунную реакцию.

### **Противопоказания**

Не следует применять галотан, если после предыдущей экспозиции к препарату у больного появилась дисфункция печени неясного генеза. Поскольку галотановый гепатит, как правило, возникает у взрослых и детей постпубертатного возраста, многие врачи для анестезии у больных этого возраста предпочитают использовать ингаляционные анестетики. Отсутствуют четкие доказательства того, что применение галотана утяжеляет течение имеющейся болезни печени. При внутричерепных объемных образованиях галотан значительно повышает риск развития внутричерепной гипертензии.

При гиповолемии и некоторых тяжелых заболеваниях сердца (аортальный стеноз) галотан не применяют, потому что он вызывает выраженную депрессию миокарда. Сенситизация сердца к катехоламинам ограничивает использование галотана при введении адреналина и при феохромоцитоме.

### **Взаимодействие с лекарственными средствами**

$\beta$ -Адреноблокаторы (например, пропранолол) и антагонисты кальция (например, верапамил) потенцируют обусловленную галотаном депрессию миокарда. На фоне использования галотана три-циклические антидепрессанты и ингибиторы МАО вызывают колебания артериального давления и аритмии, хотя это и не является абсолютным противопоказанием к применению названных препаратов. Сочетанное использование галотана и аминофиллина приводит к развитию тяжелых желудочковых аритмий.

### **Метоксифлюран Физические свойства**

По структуре метоксифлюран представляет собой галогенированный метилэтилэфир — бесцветный анестетик с сладковатым фруктовым запахом. Как и другие современные жидкие ингаляционные анестетики, в клинических концентрациях он не воспламеняется и не взрывается. Это наиболее мощный из всех ингаляционных анестетиков, однако вследствие его высокой растворимости (что помимо всего увеличивает абсорбцию в дыхательном контуре) и низкого давления насыщенного пара (максимальная фракционная концентрация во вдыхаемой смеси 3 %) индукция анестезии при его использовании занимает много времени.

### **Влияние на организм**

**А. Сердечно-сосудистая система.** Метоксифлюран угнетает сократительную способность миокарда, снижает артериальное давление и сердечный выброс. В отличие от галотана метоксифлюран не влияет на каротидный барорефлекс, поэтому ЧСС возрастает.

**Б. Система дыхания.** Метоксифлюран увеличивает частоту дыхания, но уменьшает дыхательный объем, так что минутный объем дыхания снижается. РаСО<sub>2</sub> в покое повышается. Метоксифлюран является слабым бронходилататором и угнетает мукоцилиарный клиренс.

**В. Центральная нервная система.** Метоксифлюран расширяет сосуды мозга, увеличивает мозговой кровоток и внутричерепное давление. Метаболические потребности головного мозга уменьшаются.

**Г. Нервно-мышечная проводимость.** Метоксифлюран расслабляет скелетную мускулатуру.

**Д. Почки.** Подобно другим ингаляционным анестетикам метоксифлюран вызывает уменьшение почечного кровотока и скорости клубочковой фильтрации. Не ясно, вызваны ли эти изменения исключительно снижением перфузионного давления или, помимо этого, нарушается еще и ауторегуляция почечного кровотока. Анестезия метоксифлюраном, как правило, сопровождается послеоперационной полиурической почечной недостаточностью (см. раздел *Биотрансформация и токсичность*).

**Е. Печень.** Метоксифлюран снижает кровоток в печени.

### **Биотрансформация и токсичность**

Интенсивный метаболизм метоксифлюрана обусловлен главным образом активностью цитохрома Р450 микросом печени. Метоксифлюран окисляется до фторида (иона фтора, F) и щавелевой кислоты. Нефротоксичностью обладают оба метаболита, но *резистентную к вазопрессину полиурическую почечную недостаточность, которая является патогномоничной для метоксифлюрана, обеспечивает ион фтора*. Токсичность прямо пропорциональна пиковой концентрации фторида в плазме и длительности экспозиции. Пороговая для нарушения функции печени концентрация фторида в сыворотке 50 мкмоль/л может быть достигнута через 2,5-3 МАК-часов экспозиции к метоксифлюрану (1 МАК-час равен ингаляции 1 МАК анестетика в течение 1 ч). Метаболизм метоксифлюрана потенцируется многими лекарственными средствами и увеличивается у больных при ожирении и в пожилом возрасте. Фторид ингибирует непосредственно функцию канальцев (например, транспорт ионов хлора в восходящем колоне петли Генле), что нарушает концентрационную способность почек. К симптомам метоксифлюрановой нефропатии относят резистентную к вазопрессину полиурию; повышение осмоляльности сыворотки, концентрации натрия, креатинина и азота мочевины в сыворотке; снижение клиренса креатинина и азота мочевины; гипосмоляльность мочи. Метоксифлюран только в редких случаях вызывает послеоперационную дисфункцию печени.

## **Противопоказания**

Неблагоприятное влияние на почки значительно ограничивает клиническое применение метоксифлюрана, который представлен здесь скорее как модель для изучения нефротоксичности, а не как современный ингаляционный анестетик. Болезнь почек — абсолютное противопоказание к использованию метоксифлюрана. У больных, не страдающих заболеваниями почек, экспозиция к метоксифлюрану не должна превышать 2 МАК-часов.

## **Взаимодействие с лекарственными средствами**

Не следует применять метоксифлюран в сочетании с другими нефротоксичными препаратами (например, на фоне лечения аминогликозидными антибиотиками). Некоторые лекарственные средства, включая фенобарбитал, изониазид и этанол, потенцируют метаболизм метоксифлюрана, увеличивая концентрацию фторида в сыворотке. Метоксифлюран потенцирует действие недеполяризующих миорелаксантов.

## **Энфлюран Физические свойства**

Энфлюран — галогенированный эфир со слабым сладковатым эфирным запахом. При использовании в клинических концентрациях не воспламеняется.

## **Влияние на организм**

**А. Сердечно-сосудистая система.** Энфлюран, подобно галотану, угнетает сократимость миокарда. Отрицательное инотропное действие связано с повышенным давлением поступления и высвобождения кальция в саркоплазматическую сеть при деполяризации мембраны кардиомиоцита. Энфлюран снижает артериальное давление, сердечный выброс и потребление кислорода миокардом. В отличие от галотана он уменьшает ОПСС и увеличивает ЧСС. Энфлюран сенсibiliзирует миокард к катехоламинам, но при введении адреналина в дозах до 4,5 мкг/кг осложнения обычно не возникают.

**Б. Система дыхания.** Энфлюран действует во многом аналогично галотану: несмотря на увеличение частоты дыхания, снижает минутный объем дыхания; повышает  $PaCO_2$  в покое; угнетает реакцию вентиляции на гиперкапнию; ингибирует гипоксический драйв; ухудшает мукоцилиарный клиренс и вызывает бронходилатацию.

Энфлюран способствует развитию выраженной депрессии дыхания — при 1 МАК  $PaCO_2$  в покое составляет 60 мм рт. ст. Даже вспомогательная вентиляция позволяет снизить  $PaCO_2$  только до 55 мм рт. ст., потому что разница между  $PaCO_2$  и порогом апноэ при этом не изменяется.

**В. Центральная нервная система.** Энфлюран повышает мозговой кровоток и внутричерепное давление. Интересно, что данный анестетик усиливает образование цереброспинальной жидкости и затрудняет ее всасывание. Во время глубокой анестезии энфлюраном на ЭЭГ наблюдается высокоамплитудная высокочастотная активность, на фоне которой могут возникнуть комплексы "спайк-волна", кульминацией чего является развернутый большой эпилептический припадок. Высокая концентрация анестетика и гипервентиляция провоцируют эпилептиформную активность. Следовательно, для устранения обусловленной энфлюраном внутричерепной гипертензии нельзя применять гипервентиляцию. В отсутствие судорожной активности препарат снижает метаболические потребности головного мозга.

**Г. Нервно-мышечная проводимость.** Энфлюран расслабляет скелетные мышцы.

**Д. Почки.** Энфлюран снижает почечный кровоток, скорость клубочковой фильтрации и диурез. Метаболиты энфлюрана нефротоксичны (см. раздел *Биотрансформация и токсичность*).

**Е. Печень.** Энфлюран уменьшает кровоток в печени в той же мере, что и равноэффективные дозы других жидких ингаляционных анестетиков.

### **Биотрансформация и токсичность**

Хотя конечным продуктом метаболизма энфлюрана является фторид-ион, дефторирование происходит намного слабее, чем при использовании метоксифлюрана, и клинически значимая нефропатия не возникает. После почти 10 МАК-часов анестезии энфлюраном концентрация фторида в сыворотке крови людей, не страдающих болезнями почек, в среднем была меньше 40 мкмоль/л, что вызывало лишь незначительное снижение концентрационной способности почек. Доказательства возникновения послеоперационной дисфункции печени после анестезии энфлюраном даже при самом пристрастном отношении носят лишь косвенный характер.

### **Противопоказания**

Энфлюран не следует применять при болезнях почек, несмотря на низкую вероятность их повреждения. При эпилепсии также рекомендуется выбрать другой ингаляционный анестетик. В отношении внутричерепной гипертензии, гемодинамической нестабильности и злокачественной гипертермии необходимо применять те же меры предосторожности, что и при использовании галотана.

### **Взаимодействие с лекарственными средствами**

Изониазид (но не фенобарбитал, этанол или фени-тоин) индуцирует дефторирование энфлюрана. Этот эффект может быть клинически значимым у так называемых *быстрых ацетиляторов*, т. е. у лиц с наследственным (по аутосомно-доминантному типу) ускоренным ацелированием в печени.

Энфлюран потенцирует действие недеполяризирующих миорелаксантов.

### **Изофлюран**

#### **Физические свойства**

Изофлюран представляет собой изомер энфлюрана, но значительно отличается от него по физико-химическим характеристикам (табл. 7-5). Это парообразующий ингаляционный анестетик с резким эфирным запахом. Изофлюран не воспламеняется.

#### **Влияние на организм**

**А. Сердечно-сосудистая система.** *In vivo* изофлюран лишь незначительно угнетает функцию миокарда. Каротидный барорефлекс частично сохраняется, поэтому увеличение ЧСС позволяет поддержать сердечный выброс неизменным. Умеренная  $\beta$ -адренергическая стимуляция увеличивает кровоток в скелетных мышцах, снижает ОПСС и артериальное давление. Быстрое повышение концентрации изофлюрана вызывает преходящее увеличение ЧСС,

артериального давления и концентрации норадреналина в плазме. Изофлюран расширяет коронарные артерии, хотя и не в такой степени, как нитроглицерин или аденозин. *Расширение интактных коронарных артерий теоретически может снизить кровоток в ишемизированных участках миокарда. Не получено достоверных доказательств того, что обусловленный изофлюраном синдром обкрадывания коронарного кровотока способен вызвать регионарную ишемию миокарда во время эпизодов тахикардии или*

*снижения перфузионного давления.* Несмотря на результаты нескольких крупных клинических исследований, продемонстрировавших отсутствие связи между применением изофлюрана и неблагоприятным исходом, многие анестезиологи не используют изофлюран при ИБС.

**Б. Система дыхания.** Изофлюран вызывает депрессию дыхания аналогично другим ингаляционным анестетикам, но частота дыхания при его использовании увеличивается в меньшей степени. Результат — более значительное (по сравнению с другими ингаляционными анестетиками) снижение минутной вентиляции. Даже низкие концентрации изофлюрана (0,1 МАК) угнетают компенсаторные реакции вентиляции на гипоксию и гиперкапнию. Несмотря на способность раздражать верхние дыхательные пути, изофлюран является сильным бронходилататором.

**В. Центральная нервная система.** В концентрации, превышающей 1 МАК, изофлюран увеличивает мозговой кровоток и внутричерепное давление. Данные эффекты менее выражены, чем при использовании галотана и энфлюрана, и устраняются с помощью гипервентиляции. При анестезии энфлюраном, в отличие от анестезии галотаном, гипервентиляция эффективно предотвращает и устраняет внутричерепную гипертензию, даже если ее начинать уже на фоне ингаляции препарата. Изофлюран снижает метаболические потребности головного мозга, а в дозе 2 МАК вызывает "электрическое молчание" на ЭЭГ. Подавление биоэлектрической активности мозга обеспечивает его защиту от ишемии.

**Г. Нервно-мышечная проводимость.** Изофлюран расслабляет скелетную мускулатуру.

**Д. Почки.** Изофлюран снижает почечный кровоток, скорость клубочковой фильтрации и диурез.

**Е. Печень.** Изофлюран снижает общий кровоток в печени (по печеночной артерии и портальной вене). Тем не менее поступление кислорода в печень по сравнению с таковым при использовании галотана выше, потому что изофлюран поддерживает перфузию в печеночной артерии. На результаты тестов функции печени изофлюран влияет незначительно.

### **Биотрансформация и токсичность**

Метаболизм изофлюрана в 10 раз ниже метаболизма энфлюрана. Главный конечный продукт метаболизма — трифторукусная кислота. Хотя изофлюран может увеличивать концентрацию фторидов в сыворотке, почки повреждаются крайне редко даже после индукции ферментов. Продолжительная седация в отделениях интенсивной терапии (0,1-0,6 % изофлюрана в течение > 24 ч) вызывает увеличение концентрации фторидов в сыворотке (15-50 мкмоль/л) в отсутствие каких-либо признаков нефротоксичности. Двадцать МАК-часов анестезии изофлюраном вызывают увеличение концентрации фторидов в сыворотке свыше 50 мкмоль/л, при этом послеоперационная нефропатия также не возникает. Отсутствие гепатотоксичности объясняется и незначительным метаболизмом изофлюрана.

### **Противопоказания**

Противопоказания к применению изофлюрана отсутствуют, за исключением противоречивого вопроса о синдроме обкрадывания коронарного кровотока при ИБС. При тяжелой гиповолемии неблагоприятна вазодилатация.

### **Взаимодействие с лекарственными средствами**



На фоне применения изофлюрана можно вводить адреналин в дозе до 4,5 мкг/кг. Изофлюран потенцирует действие недеполяризующих миорелаксантов.

## **Десфлюран**

### **Физические свойства**

Структура десфлюрана очень напоминает таковую изофлюрана. Единственное отличие — один из атомов хлора у изофлюрана заменен на атом фтора. Тем не менее это "незначительное" отличие сильно влияет на физические свойства анестетика. Например, давление насыщенного пара десфлюрана при 20 °С составляет 681 мм рт. ст., поэтому в высокогорье (например, в Денвере, штат Колорадо, США) он кипит при комнатной температуре. Данная проблема решена благодаря созданию специального десфлюранового испарителя (см. гл. 4). *Помимо того, низкая растворимость в крови и тканях организма влечет за собой быстрое поглощение и элиминацию десфлюрана.* Следовательно, фракционная альвеолярная концентрация десфлюрана по сравнению с таковой других ингаляционных анестетиков быстрее достигает фракционной концентрации во вдыхаемой смеси, что позволяет анестезиологу точнее управлять глубиной анестезии. Время пробуждения наполовину короче такового при использовании изофлюрана. Названные эффекты обусловлены коэффициентом распределения десфлюрана кровь/газ (0,42), который даже ниже, чем у закиси азота (0,47). В то время как мощность десфлюрана в среднем в 4 раза ниже мощности других парообразующих ингаляционных анестетиков, он в 17 раз более сильный анестетик, чем закись азота. Высокое давление насыщенного пара, сверхкороткая продолжительность действия и средняя мощность — вот отличительные свойства десфлюрана.

### **Влияние на организм**

**А. Сердечно-сосудистая система.** Десфлюран влияет на кровообращение аналогично изофлюрану. Увеличение дозы вызывает снижение ОПСС и артериального давления. В пределах 1-2 МАК сердечный выброс не изменяется или незначительно снижается. ЧСС, ЦВД и давление в легочной артерии ненамного повышаются, причем низкие концентрации десфлюрана этих изменений не вызывают. Быстрое увеличение концентрации десфлюрана способствует преходящему увеличению ЧСС, артериального давления и концентрации катехоламинов в плазме, более выраженному по сравнению с таковыми при использовании изофлюрана. В отличие от изофлюрана десфлюран не увеличивает коронарный кровоток.

**Б. Система дыхания.** Десфлюран снижает дыхательный объем и увеличивает частоту дыхания. Альвеолярная вентиляция снижается, что приводит к увеличению  $P_a\text{CO}_2$  в покое. Подобно другим ингаляционным анестетикам десфлюран угнетает компенсаторную реакцию вентиляции на гиперкапнию. Резкий запах и раздражение слизистой оболочки во время индукции анестезии могут вызвать усиленное слюноотделение, задержку дыхания, кашель и ларингоспазм.

**В. Центральная нервная система.** Подобно другим ингаляционным анестетикам десфлюран снижает сопротивление сосудов головного мозга и увеличивает мозговой кровоток. При нормальном артериальном давлении и нормокапнии десфлюран вызывает внутричерепную гипертензию, но реакция сосудов головного мозга на изменения концентрации  $\text{CO}_2$  сохраняется, поэтому гипервентиляция снижает внутричерепное давление. Десфлюран уменьшает потребность мозга в кислороде. При обусловленной десфлюраном артериальной гипотонии (АД ср. = 60 мм рт. ст.) мозговой кровоток поддерживается на уровне, достаточном для обеспечения аэробного метаболизма. Десфлюран влияет на ЭЭГ аналогично изофлюрану.

**Г. Нервно-мышечная проводимость.** Десфлюран вызывает дозозависимое снижение нервно-мышечной проводимости при стимуляции в режиме train-of-four (серии из четырех импульсов) и при тетанической стимуляции периферического нерва.

**Д. Почки.** Каких-либо доказательств нефротоксичности десфлюрана не существует.

**Е. Печень.** Десфлюран не влияет на функциональные печеночные пробы и не вызывает признаков повреждения печени после анестезии.

### **Биотрансформация и токсичность**

У человека метаболизм десфлюрана незначителен. Содержание фторидов в моче и сыворотке после анестезии десфлюраном практически не отличается от предоперационных показателей. Десфлюран диффундирует через кожу в минимальных количествах.

### **Противопоказания**

К противопоказаниям, аналогичным таковым для многих ингаляционных анестетиков, относят тяжелую гиповолемию, высокий риск возникновения злокачественной гипертермии и внутричерепную гипертензию.

### **Взаимодействие с лекарственными средствами**

Десфлюран, подобно изофлюрану, потенцирует действие недеполяризующих миорелаксантов. Он не вызывает сенсбилизации миокарда к аритмогенному эффекту катехоламинов, поэтому применение адреналина в дозе до 4,5 мкг/кг не влечет за собой осложнений.

### **Севофлюран Физические свойства**

Подобно десфлюрану севофлюран по структуре представляет собой галогенированный фторсодержащий эфир. Севофлюран имеет низкую растворимость в крови (немного выше по сравнению с таковой десфлюрана — 0,65 и 0,42 соответственно) и мощность чуть ниже, чем у энфлюрана (табл. 7-3). *Отсутствие резкого запаха и быстрое возрастание фракционной альвеолярной концентрации делают севофлюран ингаляционным анестетиком, идеально предназначенным для индукции анестезии.* Невысокое давление насыщающего пара позволяет применять стандартные испарители, расположенные вне контура. В Японии, например, десфлюран используют уже несколько лет, а в США Управление по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами задерживает его поступление на фармацевтический рынок из-за вопросов, касающихся биотрансформации анестетика. Некоторые из нижеследующих выводов сделаны на основе экспериментальных исследований у животных и не подтверждены клиническими наблюдениями.

### **Влияние на организм**

**А. Сердечно-сосудистая система.** Севофлюран незначительно подавляет функцию миокарда. ОПСС и артериальное давление снижаются, но в меньшей степени, чем при использовании изофлюрана и дес-флюрана. Связи между севофлюраном и синдромом обкрадывания коронарного кровотока не обнаружено.

**Б. Система дыхания.** Севофлюран вызывает депрессию дыхания и устраняет бронхоспазм аналогично изофлюрану.

**В. Центральная нервная система.** В условиях нормокапнии севофлюран вызывает несущественное увеличение мозгового кровотока и внутричерепного давления. Снижает потребности головного мозга в кислороде. Судорог не возникает.

**Г. Нервно-мышечная проводимость.** Севофлюран вызывает миорелаксацию, достаточную для интубации трахеи у детей без использования миорелаксантов.

**Д. Почки.** Севофлюран незначительно снижает почечный кровоток. В ходе метаболизма севофлюрана образуется фторид, который угнетает функцию канальцев, что нарушает концентрационную способность почек.

**Е. Печень.** Поскольку под действием севофлюрана кровоток в портальной вене снижается, а в печеночной артерии — увеличивается, общий кровоток в печени и доставка кислорода поддерживаются на достаточном уровне.

### **Биотрансформация и токсичность**

Метаболизм севофлюрана обеспечивается активностью цитохрома P450 в микросомах печени и усиливается при предварительном введении этанола или фенобарбитала. При метаболизме образуется фторид (F), механизм нефротоксичности которого обсуждался раньше.

При взаимодействии со щелочами (например, с натронной известью — поглотителем CO<sub>2</sub>) севофлюран разлагается, образуя другой нефротоксичный метаболит — *соединение А*, олефин). Соединение А накапливается в значительных количествах при высокой температуре дыхательных газов, низкотоковой анестезии (см. ниже "Случай из практики"), использовании сухого гидроксида бария в качестве поглотителя CO<sub>2</sub>, при высокой концентрации севофлюрана и длительной экспозиции к нему. Хотя еще только предстоит выяснить, достигает ли при анестезии севофлюраном концентрация вещества А токсического уровня, тем не менее уже сейчас не рекомендовано использовать поток свежего газа < 2 л/мин.

### **Противопоказания**

К противопоказаниям относят тяжелую гиповолемию, высокий риск возникновения злокачественной гипертермии и внутричерепную гипертензию.

### **Взаимодействие с лекарственными средствами**

Подобно другим ингаляционным анестетикам севофлюран потенцирует действие недеполяризующих миорелаксантов. Севофлюран не сенсibiliзирует миокард к аритмогенному действию катехоламинов.

## Литература

Bennett D. R. (editor-in-chief). *AMA Drug Evaluation Annual* American Medical Association, 1994.

Brown B. R. Development of concepts of hepa-totoxicity of halogenated anesthetics. *Semin. Anesth.*, 1988; 7: 47. Исторический обзор, посвященный гепатотоксичности ингаляционных анестетиков от хлороформа до современных препаратов.

Covino B. G. et al. (eds). *Effects of Anesthesia*. American Physiological Society, 1985. Сборник статей, посвященных механизму действия анестетиков на молекулярном уровне и их влиянию на кровообращение и дыхание.

Eger E. I. *Nitrous oxide*, 2nd ed. Elsevier, 1984.

Eger E. I. New inhaled anesthetics. *Anesthesiology*, 1994; 80: 906. Прекрасный обзор клинической фармакологии десфлюрана и севофлюрана.

Hans-Joachim P. Isofluran and coronary hemodynamics. *Anesthesiology*, 1989; 71: 960. Обзор, посвященный противоречивой проблеме обкрадывания коронарного кровотока.

Lowe H. J., Ernst E. A. *The Quantitative Practice of Anesthesia: Use of The Closed Circuit*. Williams & Wilkins, 1981. Проведение анестезии по закрытому контуру; описана модель "квадратный корень времени".

Marshall B. E., Longnecker D. E. General anesthetics. Chapter 14 In: *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 8th ed. Gilman A. G. et al. (eds). Pergamon, 1990.

Saidman L. J. The role of desflurane in the practice of anesthesia. (Editorial.) *Anesthesiology*, 1991; 74; 399. Этот номер журнала содержит результаты ранних исследований, посвященных фармакологии десфлюрана.

Stoelting R. K. *Pharmacology and Physiology in Anesthetic Practice*, 2nd ed. Lippincott, 1991. Глава, посвященная ингаляционным анестетикам,— одна из лучших дискуссионных работ на эту тему.

Tanelian D. L. et al. The role of the GABA<sub>A</sub> receptor/ chlorid channel complex in anesthesia. *Anesthesiology*, 1993; 78: 757-776. Обзорная статья о современных теориях действия анестетиков и рецепторах гамма-аминомасляной кислоты.

Tinker J. H. Clinical physiology of desflurane. *Anesth & Analg*, 1992; 75: 1-54. Приложение к *Anesth & Analg* содержит 7 статей об отличиях десфлюрана от изофлюрана, влиянии десфлюрана на ЦНС и применении его в амбулаторной хирургии.