

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: «Контроль ВЧД при проведении анестезиологического пособия»

Зав. кафедрой: ДМН, Профессор Грицан А.И,  
Проверил: КМН, асс. Довбыш Н.Ю.  
Выполнил: ординатор 1 года Шкляев Н.С.

Красноярск 2019

# Оглавление

Введение .....	3
Химическая регуляция МК .....	3
Скорость ММ .....	3
Функциональное состояние .....	4
Общие анестетики .....	4
Температура.....	4
РаСО <sub>2</sub> .....	5
РаО <sub>2</sub> .....	5
Миогенная регуляция (ауторегуляция) МК.....	5
Нейрогенное регулирование МК .....	6
Влияние вязкости крови на МК .....	6
Вазоактивные препараты .....	7
Системные вазодилататоры .....	7
Агонисты и антагонисты рецепторов катехоламинов .....	7
α1-агонисты .....	7
β-агонисты .....	8
β-блокаторы .....	8
α <sub>2</sub> -агонисты .....	9
Эффекты общих анестетиков на МК и скорость ММ.....	9
Внутривенные общие анестетики.....	9
Барбитураты .....	10
Пропофол.....	10
Этомидат.....	10
Наркотические аналгетики.....	11
Бензодиазепины .....	11
Флумазенил .....	11
Кетамин.....	11
Лидокаин.....	12
Летучие анестетики .....	12
Мышечные релаксанты .....	15
Недеполяризующие миорелаксанты .....	15

## **Введение**

Общие анестетики вызывают дозозависимые обратимые эффекты на многие параметры жизнедеятельности головного мозга, такие как МК, скорость метаболизма, биоэлектрическая активность (ЭЭГ, вызванные потенциалы). В то же время общие анестетики, наркотики, технические приемы, используемые в анестезиологии, потенциально опасны для поврежденного мозга. Вызванные ими негативные последствия могут усложнить проведение нейрохирургической операции. Влияние общей анестезии на МК и метаболизм в определенной степени управляемо. Предупреждение или полное исключение действия потенциально опасных факторов улучшает как условия проведения нейрохирургической операции, так и результаты лечения больных.

Мозг взрослого человека весит приблизительно 1350 г, что составляет 2% от массы тела. При этом мозг получает 12-15% сердечного выброса. Такое распределение обусловлено высокой скоростью ММ. В покое мозг потребляет приблизительно 3,5 мл кислорода на 100 г мозговой ткани в минуту или 50 мл/мин на весь мозг, что составляет приблизительно 20% от потребности кислороде всего организма. Приблизительно 60% потребляемой мозгом энергии расходуется на биоэлектрическую активность. Процессы, отражающиеся на ЭЭГ, – деполяризация и реполяризация – очень энергоемки. Основные механизмы биоэлектrogenеза – это восстановление ионных градиентов, синтез транспорт, нейромедиаторов. Остаток расходуемой мозгом энергии используется для поддержания клеточного гомеостаза. Регионарное распределение МК и метаболической активности очень гетерогенно. В сером веществе эти показатели приблизительно в 4 раза больше, чем в белом. Потребление кислорода различными клетками мозгового вещества также существенно отличается. Клетки нейроглии, составляющие приблизительно половину объема мозга, расходуют меньше энергии, чем нейроны. Основными функциями нейроглии являются: каркасная, обеспечивающая «решетку» для нейронов; захват и метаболизм нейромедиаторов и других веществ; поддержание функции гематоэнцефалического барьера (ГЭБ).

Необходимым условием жизнедеятельности головного мозга является адекватное поступление кислорода глюкозы. Однако пространственные ограничения (нерастяжимые черепная коробка и твердая мозговая оболочка) ставят предел увеличению МК (кровенаполнению мозга). Существуют различные сложные механизмы регуляции МК, химический, миогенный и нейрогенный.

## **Химическая регуляция МК**

Такие факторы, как скорость ММ, напряжение  $\text{CO}_2$  и  $\text{O}_2$ , изменяют некоторые биохимические параметры мозга и являются регуляторами МК.

## **Скорость ММ**

Возрастание нейрональной активности вызывает повышение регионального метаболизма, и пропорционально последнему возрастает МК. Как уже говорилось выше, как регионарный, так и общий ММ жестко сопряжены с МК. Механизм этого явления до настоящего времени изучен не полностью. Доказано участие  $\text{K}^+$ ,  $\text{H}^+$ , лактата, аденозина и аденозинтрифосфата (АТФ). Возрастание нейрональной активности сопровождается повышением выброса глутамата, который стимулирует синтез мощного вазодилатора NO. Сосудорасширяющее действие NO играет важную роль в сопряжении скорости ММ с МК. Значительное участие в этих процессах по данным последних исследований принимает нейроглия. Возрастающий параллельно с нейрональной активностью уровень глутамата стимулирует метаболизм глии, при этом повышается уровень лактата. Вырабатываемые глией вещества регулируют капиллярный кровоток, иными словами, глия является проводником между активностью нейронов, доставкой глюкозы и регионарным кровотоком. Нервы, иннервирующие мозговые сосуды, выделяют пептидные нейротрансмиттеры, такие как вазоактивный интестинальный пептид (ВИП), вещество P, холецистокинин, соматостатин и пептид, связанный с геном кальцитонина. Вполне вероятно, что они участвуют в процессах сопряжения между скоростью метаболизма и кровотоком.

Таким образом, сопряженность метаболизма и кровотока в головном мозге является сложным физиологическим процессом и находится под контролем нескольких механизмов, включая метаболические, глиальные, нервные и сосудистые.

ММ определяется несколькими основными, фундаментальными факторами: функциональное состояние центральной нервной системы, действие общих анестетиков и наркотиков, температура тела.

### **Функциональное состояние.**

Скорость метаболизма снижается во время сна и возрастает при пробуждении, при решении любых задач, поступлении информации по различным сенсорным каналам, при появлении настороженности вне зависимости от причины. Во время эпилептического припадка (судорожного или бессудорожного) скорость метаболизма возрастает во много раз. У пациентов с ЧМТ метаболизм может быть существенно снижен локально, в очагах ушиба мозга, и глобально при угнетении уровня сознания до комы.

### **Общие анестетики.**

Практически все общие анестетики снижают скорость метаболизма головного мозга. Исключением являются кетамин и закись азота. По-видимому, общие анестетики блокируют ту часть энергетического метаболизма, которая обеспечивает процессы биоэлектrogenеза. Увеличение концентрации в плазме таких препаратов, как барбитураты, изофлуран, севофлуран, десфлуран, пропофол и этомидат, вызывает прогрессивное угнетение ЭЭГ и снижение скорости метаболизма. Исследования показали, что после появления признаков полного подавления ЭЭГ, дальнейшее увеличение плазменной концентрации препаратов не сопровождается снижением скорости метаболизма. Энергетический метаболизм, обеспечивающий процессы клеточного гомеостаза, не подвержен влиянию общих анестетиков.

Скорость потребления мозгом кислорода после полного подавления ЭЭГ практически одинакова вне зависимости от используемого общего анестетика. Однако физиологические механизмы, лежащие в основе подавления ЭЭГ, различаются в зависимости от применяемого препарата. При введении барбитуратов в дозах, подавляющих биоэлектрическую активность, снижение скорости метаболизма и МК происходит равномерно во всех отделах головного мозга. Изофлуран вызывает большее сокращение потребления кислорода и кровотока в коре мозга. Показатели вызванной биоэлектрической активности (вызванные потенциалы) головного мозга также различаются в зависимости от используемого препарата. Так, корковые соматосенсорные потенциалы хорошо регистрируются при раздражении срединного нерва на фоне введения тиопентала в дозе выше необходимой для подавления ЭЭГ. Но эти потенциалы трудно зарегистрировать на фоне действия изофлурана в дозе (1,5 МАК), вызывающей на ЭЭГ феномен «взрыв-угнетение» (неполное угнетение ЭЭГ). Кроме того, имеются особенности формирования ЭЭГ феномена «взрыв-угнетение», который предшествует полному подавлению ЭЭГ, в зависимости от препарата. Эти различия могут оказывать определенное влияние на нейропротекторный потенциал общих анестетиков, способных вызвать полное подавление ЭЭГ.

### **Температура.**

Влияние на мозг гипотермии изучено достаточно подробно. Скорость ММ уменьшается на 6-7% на каждый °С снижения температуры. Так же как и общие анестетики, гипотермия в диапазоне 18-20°С вызывает полное подавление ЭЭГ. Но, в отличие от общих анестетиков, охлаждение уменьшает все клеточные энергозатраты (связанные с биоэлектrogenезом и поддержанием гомеостаза). Предполагалось, что влияние гипотермии на оба эти компонента одинаково. Однако исследования последних лет показали, что умеренная гипотермия преимущественно снижает основной (поддерживающий клеточный гомеостаз) метаболизм. При снижении температуры до 18°С скорость потребления мозгом кислорода составляет менее 10% от уровня затрат в условиях нормотермии. Вероятно, этим определяется устойчивость охлажденного мозга к кратковременным остановкам кровообращения.

Гипертермия оказывает противоположное влияние на параметры жизнедеятельности головного мозга. При повышении температуры в диапазоне между 37 и 42°С МК скорость метаболизма возрастают. Однако, если температура превышает 42°С, потребление мозгом кислорода резко сокращается, что отражает порог «токсического» эффекта гипертермии, возможно, связанного с денатурацией белков (ферментов).

## **PaCO<sub>2</sub>.**

МК прямо пропорционально зависит от напряжения двуокиси углерода в артериальной крови. Наиболее отчетливо эта взаимосвязь проявляется в пределах физиологической нормы колебаний PaCO<sub>2</sub>. При изменении PaCO<sub>2</sub> на 1 *мм рт. ст.* МК возрастает или уменьшается на 1-2 *мл/100 г/мин.* Соотношение между изменениями PaCO<sub>2</sub> и МК уменьшается при PaCO<sub>2</sub> 25 *мм рт. ст.* В норме чувствительность МК к изменениям PaCO<sub>2</sub> имеет положительную корреляцию с исходным уровнем МК (4CBF/4PaCO<sub>2</sub>). Общие анестетики, меняющие исходный уровень МК, вызывают и изменения ответа МК на колебания PaCO<sub>2</sub>. Величина изменения МК в ответ на колебания PaCO<sub>2</sub> больше, если МК в покое (исходный) выше (так бывает при использовании ингаляционных анестетиков). И, наоборот, при исходно низком МК его дополнительное понижение в ответ на гипокапнию будет меньше. Однако следует отметить, что реактивность МК на изменения PaCO<sub>2</sub> сохраняется при использовании всех современных общих анестетиков.

Реактивность МК на PaCO<sub>2</sub> зависима от изменений рН внеклеточной жидкости мозга. NO, в том числе NO нейронального происхождения, – важный, хотя и не единственный медиатор CO<sub>2</sub>-зависимой вазодилатации. Так, расширение сосудов при гиперкапнии, по-видимому, частично обусловлено действием простагландинов. Вслед за изменением уровня PaCO<sub>2</sub> быстро меняются рН внеклеточной жидкости и МК. Это связано со свободным прохождением двуокиси углерода через эндотелий церебральных сосудов. Примечательно, что острый системный метаболический ацидоз, в отличие от респираторного (гиперкапнии), имеет незначительное влияние на МК, так как гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) не пропускает ионы H<sup>+</sup> в периваскулярное пространство. Изменения МК в ответ на изменения PaCO<sub>2</sub> быстры, но нестойки. При гипервентиляции (гипокапния) повышение артериального рН приводит к сужению церебральных сосудов и снижению МК. Несмотря на продолжение гипервентиляции, МК в течение 6-8 ч возвращается к исходному. За это время из спинномозговой жидкости вытесняется бикарбонат и рН ликвора становится нормальным. Пациенты, находившиеся длительное время в состоянии гипер- или гиповентиляции, требуют особого внимания при коррекции параметров КОС крови. Длительная гипервентиляция сопровождается развитием выраженного ацидоза ликвора. Продолжительная гиперкапния (гиповентиляция) приводит к алкалозу ликвора. Быстрая нормализация PaCO<sub>2</sub> после гипокапнии может быть причиной резкого увеличения ацидоза ликвора, а после гиперкапнии – алкалоза. Это может сопровождаться резким возрастанием МК, что при сниженной податливости мозга приведет к повышению внутричерепного давления (ВЧД). Снижение мозгового перфузионного давления (МПД) повышает риск дополнительного ишемического повреждения мозга.

## **PaO<sub>2</sub>.**

Изменения PaO<sub>2</sub> в диапазоне от 60 до более чем 300 *мм рт. ст.* оказывают незначительное влияние на МК. При PaO<sub>2</sub> ниже 60 *мм рт. ст.* МК быстро увеличивается. Механизм расширения церебральных сосудов при гипоксии до конца не изучен. Есть данные о ее нейрогенном влиянии через периферические и центральные хеморецепторы, большое внимание уделяется локальным гуморальным изменениям. По крайней мере, какая-то часть гипоксической гиперемии обусловлена действием NO, продуцируемого нейронами. Вызванная гипоксией гиперполяризация гладкой мускулатуры мозговых сосудов с открытием АТФ-зависимых калиевых каналов также сопровождается расширением сосудов. Недавние исследования показали, что ростральная вентролатеральная часть продолговатого мозга работает как датчик кислорода для головного мозга. Гипоксия стимулирует этот «датчик», в результате увеличивается МК, но скорость метаболизма не изменяется. Повреждение этого отдела продолговатого мозга приводит к уменьшению прироста МК на гипоксию. Увеличение МК при гипоксии потенцируется гиперкапнией и ацидозом. Выраженная гипероксия умеренно снижает МК. При дыхании кислородом под давлением 1 *атм* МК снижается на 12%.

## **Миогенная регуляция (ауторегуляция) МК**

Ауторегуляцией называется способность церебральных сосудов изменять сопротивление таким образом, что МК остается практически постоянным при колебаниях САД в довольно широком диапазоне. В норме у человека ауторегуляция обеспечивает стабильность МК в диапазоне изменений САД от 70 до 150 *мм рт. ст.* (см. Рис. 13-4). В литературе приводятся данные о том, что нижним порогом ауторегуляции является САД = 50 *мм рт. ст.* Эти данные относятся к МК некоторых животных, у человека нижний порог ауторегуляции МК выше. Поскольку ВЧД у здорового человека обычно не измеряется, МПД (= САД – ВЧД) –

редко доступный показатель. Если принять нормальный уровень ВЧД у человека в положении лежа от 5 до 15 мм рт. ст., то нижний порог ауторегуляции, составляющий 70 мм рт. ст., если выразить его в значениях САД, соответствует 55-60 мм рт. ст., если выразить его в значениях МПД.

За пределами плато ауторегуляции МК изменяется линейно в зависимости от уровня МПД. Ауторегуляция зависит как от воздействия различных патологических процессов, так и от времени, за которое происходят колебания МПД. Быстрое изменение САД (даже в пределах нормального диапазона ауторегуляции) сопровождается в течение 3-4 мин нарушением стабильности МК.

«Пределы ауторегуляции» являются концептуальными моделями, используемыми для анализа. Они не относятся к физиологическим «категорическим» ответам типа «все или ничего». Вероятно, существует определенный диапазон реактивности церебральных сосудов в пределах нижнего и верхнего порогов ауторегуляции, когда способность артериол расширяться или сокращаться исчерпана. Кроме того, морфология ауторегуляции жестко зависит от исходного уровня расширения или сужения церебральных сосудов (например, от уровня  $\text{PaCO}_2$  или действия используемых анестетиков).

## Нейрогенное регулирование МК

Сосудистое русло головного мозга имеет богатую иннервацию. Плотность иннервации снижается по мере уменьшения размера сосудов. Максимальному нейрогенному влиянию подвержены крупные церебральные артерии. Иннервация включает холинергическую (парасимпатическую и непарасимпатическую), адренергическую (симпа-ическую и несимпатическую), серотонинергическую, пептидергическую системы вне мозгового и мозгового происхождения. Доказано, что у животных на мозговые сосуды экстракраниальное симпатическое воздействие оказывается через верхний шейный узел, а парасимпатическое – через сфенопалатинный узел. Внутримозговые центры и проводники иннервации церебральных сосудов изучены меньше, хотя можно считать доказанным участие в иннервации нескольких ядер, включая голубое пятно, фастигиальное ядро, дорсальные ядра шва, базальные гигантоклеточные ядра Мейнерта.

Доказательства значимости нейрогенного воздействия на церебральные сосуды были получены при изучении ауторегуляции МК и ишемического повреждения мозга. МК при геморрагическом шоке (состояние с высоким симпатическим тонусом) ниже в сравнении с тем же уровнем САД, но вызванным введением гипотензивных препаратов (без повышения тонуса симпатической нервной системы). По-видимому, это объясняется тем, что при шоке вызванное симпатотонией сужение сосудов смещает нижний порог плато ауторегуляции вправо. Остается неясным соотношение значимости нейрональных и гуморальных механизмов в этом феномене. Однако участие нейрогенного компонента не вызывает сомнений, симпатическая денервация увеличивает МК при геморрагическом шоке. Более того, у людей симпатическая денервация при блокаде звездчатого узла увеличивает МК. Активация мозговой симпатической иннервации также смещает вправо верхний порог ауторегуляции, что обеспечивает определенную защиту ГЭБ от прорыва при артериальной гипертензии. Нарушение нейрогенного контроля в эксперименте оказывало влияние на исход стандартизированного ишемического инсульта, по-видимому, за счет изменения тонуса сосудов и, как следствие, изменения МК. Природа влияния таких внутримозговых центров на сосуды у человека остается неизвестной, и воздействие на них с лечебной целью является предметом систематических исследований.

## Влияние вязкости крови на МК

Вязкость крови может влиять на МК. Гематокрит является единственным и самым важным фактором, определяющим вязкость крови<sup>7</sup>. У здоровых людей колебания гематокрита в нормальных пределах от 33% до 45%, по-видимому, сопровождаются весьма умеренными изменениями МК. За пределами нормальных значений гематокрита изменения МК более значительны. При анемии сопротивление мозговых сосудов снижается и МК увеличивается. Но это может быть не только следствием уменьшения вязкости крови, но и результатом уменьшения ее способности доставлять кислород. Влияние снижения вязкости крови на МК

более очевидно при локальной ишемии мозга. В этом состоянии расширение сосудов- ответ на снижение доставки кислорода уже реализовано полностью. В таких условиях снижение вязкости крови сопровождается увеличением МК в очаге ишемии. Показано, что у пациентов с очаговым ишемическим инсультом гематокрит от 30% до 34% способствует оптимальной доставке кислорода. Однако изменения вязкости крови у больных с острым ишемическим инсультом не уменьшали распространенности повреждения мозга. Поэтому вязкость крови не является целевым показателем у пациентов с риском ишемии мозга, возможно, исключением является уровень гематокрита выше 55%.

## **Вазоактивные препараты**

Большое количество лекарственных средств, обладающих сосудистыми эффектами, используется в современной анестезиологической практике, включая общие анестетики, наркотики и препараты, специально предназначенные для воздействия на сердечно-сосудистую систему. Последние обсуждаются в этом подразделе. Действие общих анестетиков и других неспецифических для сосудистой системы препаратов рассматривается в следующем подразделе.

## **Системные вазодилататоры**

Большинство лекарственных препаратов, используемых для снижения АД (включая нитропруссид натрия, нитроглицерин, гидролазин, аденозин и блокаторы кальциевых каналов), вызывают расширение и церебральных сосудов. В результате МК или увеличивается, или остается на уровне, предшествующем развитию артериальной гипотонии. Кроме того, когда гипотония вызвана препаратами, расширяющими мозговые сосуды, МК остается стабильным на более низких значениях САД в сравнении с гипотонией после кровотечения или вызванной препаратами без расширяющего действия на мозговые сосуды. В отличие от прямых вазодилататоров, ингибитор ангиотензин-превращающего фермента эналаприл не оказывает значительного влияния на МК. Общие анестетики, расширяющие церебральные сосуды, повышают ВОК, что потенциально может быть причиной увеличения ВЧД. Влияние таких препаратов на ВЧД не столь драматично, если артериальная гипотензия развивается медленно. По-видимому, это связано с более эффективным взаимодействием компенсаторных механизмов (вытеснение из черепной коробки ликвора и венозной крови) при постепенном изменении САД.

## **Агонисты и антагонисты рецепторов катехоламинов**

В клинической практике широко используется множество лекарственных препаратов, обладающих свойствами агонистов и антагонистов к катехоламиновым рецепторам ( $\alpha_1$ ,  $\beta_2$ ,  $\beta$ , дофаминовым). Их влияния на физиологию мозга зависят от исходного уровня АД, амплитуды изменений системного АД в ответ на введение препарата, состояния ауторегуляции и ГЭБ. Препарат может оказывать прямое влияние на гладкие мышцы церебральных сосудов или не прямое (опосредованное ауторегуляцией в ответ на изменения системного АД), или то и другое. Если ауторегуляция сохранена, то при повышении системного АД можно ожидать увеличения МК, если исходное АД ниже или выше нижнего или верхнего порога ауторегуляции. Если исходное АД находится в пределах нормального плато ауторегуляции, повышение системного АД существенно не влияет на МК, потому что в норме реакция ауторегуляции на повышение САД вызывает сужение мозговых сосудов (повышение сопротивления церебрального сосудистого русла) для поддержания стабильного МК. Когда ауторегуляция нарушена, МК может изменяться в линейной зависимости от САД.

### **$\alpha_1$ -агонисты.**

В клинической практике часто считают, что введение препаратов, действующих на  $\alpha_1$ -рецепторы (фенилэфрин, норэпинефрин), приведет к снижению МК. Данные, полученные в исследованиях и на людях, и на приматах, не подтверждают это предположение. Интракаротидная инфузия норэпинефрина в дозировках, значительно повышающих САД, не сопровождается изменениями МК. Введение фенилэфрина пациентам в условиях экстракорпорального кровообращения не уменьшает МК. Однако есть некоторые видовые различия ответа МК на  $\alpha$ -агонисты. Так,  $\alpha_1$ -агонисты не вызывают сужения мозговых сосудов у крыс, но умеренно снижают МК у собак и коз; этот эффект можно блокировать  $\alpha_1$ -блокаторами.

Считается, что введение норэпинефрина может вызвать увеличение МК. Это может произойти, если имеются дефекты ауторегуляции или ее верхний порог превышен. В ряде случаев увеличение МК является результатом нарушения функций ГЭБ. Некоторые данные дают основания предполагать, что  $\beta$ -миметики (норэпинефрин обладает  $\beta_1$ -миметической активностью) вызывают активацию ММ, сопряженную с повышением МК. Этот эффект более очевиден, когда препараты более массивно проникают в паренхиму мозга через поврежденный ГЭБ

Таким образом, в настоящее время считается, что у людей  $\alpha_1$ -агонисты имеют небольшое прямое влияние на МК, за исключением случаев, когда норэпинефрин проникает в мозг через поврежденный ГЭБ и вызывает сужение церебральных сосудов.

### **$\beta$ -агонисты.**

Агонисты  $\beta$ -адренорецепторов в небольших дозах обладают незначительным влиянием на сосуды мозга. В больших дозах и в сочетании с физиологическим стрессом эти препараты могут вызывать повышение ММ, сопряженное с увеличением МК. Вероятно, этот эффект реализуется через  $\beta_1$ -рецепторы. Интракаротидное введение людям в состоянии бодрствования эпинефрина в дозах, не вызывающих существенного изменения САД, не сопровождается изменением МК. Однако в больших дозах эти препараты могут повысить САД, МК СКММ до 20% от исходного уровня.

Существуют доказательства того, что нарушение функций ГЭБ увеличивает эффект  $\beta$ -агонистов. Интракаротидное введение норэпинефрина, который в норме не влияет на МК и метаболизм, повышает эти показатели, если проницаемость ГЭБ нарушена гипертензивными препаратами. Arttu и соавт. продемонстрировали, что эпинефрин вызывает увеличение скорости ММ, но только когда проницаемость ГЭБ повышена. Эти исследования доказывают, что  $\beta$ -агонисты могут повысить МК и кислородный метаболизм только тогда, когда повышена проницаемость ГЭБ. Однако в исследованиях на людях King соавт. показали, что при введении эпинефрина в дозах, не вызывающих значительного увеличения САД, наблюдается повышение МК и метаболизма. Соответственно, людей повреждение ГЭБ, возможно, не является необходимым условием для того, чтобы  $\beta$ -миметики повысили МК и метаболизм, хотя повреждение, вероятно, усиливает действие препаратов.

### **$\beta$ -блокаторы.**

По противоречивым сведениям,  $\beta$ -блокаторы уменьшают или не оказывают никакого влияния на МК и ММ. В двух исследованиях на людях пропранолол в дозе  $5 \text{ мг}^{16}$  и лабетолол в дозе  $0,75 \text{ мг/кг}^{17}$ , введенные внутривенно, никак не изменяли объемный МК и скорость кровотока, соответственно. Умеренное снижение МК наблюдали у больных после краниотомии, когда лабетолол вводили для купирования возникшей в ходе выхода из наркоза артериальной гипертензии. Было показано, что эсмолол сокращает судорожный период после электросудорожной терапии (ЭСТ). По-видимому, препарат проникает через неизменный ГЭБ. Уровень катехоламинов в крови во время введения  $\beta$ -блокатора, состояние ГЭБ или оба эти фактора оказывают влияние на эффект препаратов. Полностью все потенциальные эффекты  $\beta$ -блокаторов не изучены. Имеющиеся сведения, однако, дают основания предполагать, что  $\beta$ -блокаторы вряд ли могут оказать отрицательные воздействия на пациентов с внутричерепной патологией, кроме вторичных эффектов, связанных с изменениями МПД.

### **Дофамин.**

Дофамин широко используется для лечения нарушений гемодинамики. Кроме того, препарат применяется для стимуляции сердечно-сосудистой системы, когда поддержание САД выше «нормальных» значений показано как дополнительная терапия для улучшения перфузии фокальных очагов ишемии в головном мозге, особенно при вазоспазме. Тем не менее, о влиянии дофамина на МК и метаболизм нельзя говорить с полной уверенностью. Обобщая опубликованные данные, можно предположить, что на неизменные церебральные сосуды дофамин в небольших дозах оказывает легкий дилатационный эффект, с минимальным изменением скорости метаболизма. Описано повышение скорости метаболизма в отдельных участках мозга, таких как хориоидальное сплетение и базальные ганглии, но при этом корковый кровоток остается неизменным. Сужения церебральных сосудов не наблюдали, даже когда дофамин вводился в дозах до  $100 \text{ мкг} \times \text{кг}^{-1} \times \text{мин}^{-1}$ . В том же самом исследовании использование добутамината сопровождалось увеличением МК и скорости метаболизма от 20% до 30%. Фенолдопам является агонистом дофамина с преимущественным действием на  $\text{DA-1}$  и  $\alpha_2$ -рецепторы. Введение фенолдопама вызывает системную вазодилатацию

И снижает системное артериальное давление, но не ниже нижнего порога ауторегуляции МК. У людей фенолдопам снижает АД до уровня, который выше нижнего предела ауторегуляции; тем не менее, наблюдается умеренное (до 15%) снижение МК, который не повышается до исходного уровня, когда системное АД уже восстановлено. Это снижение МК, по-видимому, связано с действием фенолдопама на  $\alpha_2$ -адренорецепторы. Функциональные воздействия снижения МК, вызываемого этим препаратом, на поврежденный головной мозг не изучены.

#### **$\alpha_2$ -агонисты.**

В настоящее время к  $\alpha_2$ -адреноагонистам появляется пристальный интерес в связи с их анальгетическим и седативным действиями. Этот класс препаратов включает дексмедетомидин и клонидин, у последнего действие на  $\alpha_2$ -рецепторы существенно слабее и менее избирательно. Два исследования на здоровых добровольцах подтвердили способность дексмедетомидина уменьшать МК. Препарат дозозависимо снижает скорость кровотока средней мозговой артерии, максимально – до 25%<sup>21</sup>. Дексмедетомидин в нагрузочной дозе 1 мкг/кг с последующей инфузией в дозе от 0,2 до 0,6 мкг/кг/ч снижал МК до 30% у здоровых добровольцев. В обоих исследованиях ММ не измеряли, и остается неизвестным, было ли снижение МК связано с прямым сосудосуживающим действием или вторичным, в ответ на снижение скорости кислородного метаболизма. В дальнейшем было показано, что у здоровых добровольцев при введении дексмедетомидина понижение МК и скорости метаболизма происходит параллельно. Эти данные дают основания полагать, что влияние дексмедетомидина на МК первично опосредовано его способностью понижать ММ. У пациентов, зависящих от коллатерального кровоснабжения (давления в коллатеральных сосудах), следует соблюдать осторожность при применении дексмедетомидина (особенно во время выведения пациента из наркоза) из-за его хорошо известного системного гипотензивного эффекта.

### **Эффекты общих анестетиков на МК и скорость ММ**

Было проведено несколько исследований влияния общих анестетиков на ВОК в нормальном мозге. В общем, полученные результаты подтвердили параллелизм между изменениями МК и ВОК. Однако они не всегда соотносятся 1:1, и могут происходить независимые от МК изменения ВОК. Существует еще неизученная возможность воздействия анестезиологических препаратов на венозный бассейн церебрального сосудистого русла. Хотя интракраниальные вены по большей части представляют собой пассивные резервуары, есть доказательства, что диаметр некоторых из них находится под активным либо нейрогенным, либо гуморальным контролем.

В настоящее время нет доказательств, что это прямое воздействие имеет клиническое значение. Тем не менее, нельзя оставлять без внимания важность объема крови, находящегося в венозном русле. Пассивное расширение этих сосудов в результате опускания головы, сдавления яремных вен или высокого внутригрудного давления может вызвать серьезное, драматическое по своим последствиям повышение ВЧД

### **Внутривенные общие анестетики**

Все внутривенные анестетики вызывают параллельное изменение скорости ММ и МК. Подавляющее большинство этих препаратов способствуют снижению обоих показателей. Исключением является кетамин, повышающий ММ и МК.

Изменения МК, вызываемые внутривенными анестетиками, вероятно, являются в значительной степени результатом влияния препаратов на скорость ММ с вторичными параллельными изменениями МК. Если бы это объяснение было исчерпывающим, то соотношение МК/скорость метаболизма было бы практически одинаковым для всех внутривенных анестетиков. Это не так. Реализация системного эффекта препаратов осуществляется путем их прямого воздействия на гладкую мускулатуру мозговых сосудов (например, сужение, расширение, нарушение ауторегуляции). Известно, что барбитураты сужают церебральные сосуды, но некоторые из них в препарате *in vitro* вызывают расслабление гладкой мускулатуры сосуда. Однако в организме (*in vivo*) происходит существенное понижение скорости ММ, и системный эффект точки подавления ЭЭГ заключается в сужении сосудов и существенном уменьшении МК. Обобщая

вышеизложенное, можно сказать, что ауторегуляция и реактивность на  $\text{CO}_2$  мозговых сосудов при использовании внутривенных анестетиков сохраняется.

## Барбитураты

При введении барбитуратов происходит зависимое от дозы понижение МК и ММ. С началом наркоза МКСКММ снижаются на 30%. При использовании больших доз тиопентала, вызывающих угнетение ЭЭГ, МК и СКММ понижаются на 50%. Дальнейшее увеличение дозы барбитурата не сопровождается дополнительным влиянием на СКММ. Эти данные подчеркивают, что наибольшим эффектом нетоксических доз общих анестетиков является подавление компонента ММ, связанного с биоэлектропродукцией (нейрофизиологической активностью), минимальным воздействием на метаболизм, обеспечивающий гомеостаз клеток

Толерантность к действию барбитуратов на МК и скорость метаболизма развивается достаточно быстро. Как показали исследования, у пациентов с тяжелой ЧМТ, которым «барбитуратовая кома» поддерживалась в течение 72 ч, концентрация в плазме тиамилала, необходимая для поддержания ЭЭГ на уровне «взрыв-угнетение», начинала повышаться к концу первых 24 ч. Это повышение продолжалось в течение последующих 48 ч. В ходе глубокого наркоза пентобарбиталом ауторегуляция сохранялась вплоть до снижения АД до 60 мм рт. ст., реактивность на  $\text{CO}_2$  также сохранялась.

## Пропофол

Действие пропофола (2,6-диизопропилфенола) на МК скорость метаболизма представляется весьма сходным с эффектами барбитуратов. Исследования на людях показали существенное снижение МК и метаболизма после введения пропофола. У здоровых добровольцев введение пропофола в дозе, вызывающей хирургическую стадию наркоза, приводило к снижению регионарного МК (в сравнении с уровнем бодрствования) на 53-79%.

У больных внутричерепными опухолями комбинация пропофола и фентанила вызывала снижение субдурального давления и повышение артерио-венозной разницы содержания кислорода в сравнении с фентанил-изофлурановой и фентанил-севофлурановой анестезией. Таким образом, приведенные выше исследования на людях показывают, что пропофол понижает скорость ММ и вторично приводит к уменьшению МК, ВОК и ВЧД.

При введении пропофола ауторегуляция и реактивность на  $\text{CO}_2$ , по-видимому, сохраняются, даже при введении его в дозе, вызывающей «взрыв-угнетение» на ЭЭГ. Величина снижения МК в ответ на гипокапнию во время введения пропофола уменьшается. Вероятно, это связано с тем, что вызванное пропофолом снижение скорости метаболизма приводит к сужению сосудов, что ограничивает их дополнительное сужение на гипокапнию.

## Этомидат

Влияние этомидата на МК и скорость метаболизма сходно с барбитуратами. У людей наблюдали практически параллельное понижение этих показателей, сопровождающееся угнетением ЭЭГ. Индукция анестезии тиопенталом или этомидатом вызывала снижение скорости кровотока в средней мозговой артерии приблизительно на 27%. Таким образом, изменения МК и скорости метаболизма при использовании этомидата достаточно существенны. Repon и соавт., вводя взрослым пациентам этомидат в дозе примерно 0,2 мг/кг, наблюдали снижение МК и ММ на 34% и 45%, соответственно. Так же как при использовании барбитуратов, после достижения на ЭЭГ эффекта «взрыв-угнетение» дальнейшее увеличение дозы препарата к дополнительному снижению скорости метаболизма не приводило. Но на людях этот феномен показан не был. Bingham и соавт. заметили, что у пациентов с тяжелой ЧМТ, если ЭЭГ была сохранной, этомидат понижал ВЧД, и не оказывал такого действия при угнетенной ЭЭГ. Общее понижение ММ при использовании этомидата несколько меньше в сравнении с изофлураном и барбитуратами. Это согласуется с данными о том, что в отличие от барбитуратов, вызывающих равномерное снижение скорости метаболизма во всех отделах головного мозга, этомидат вызывает регионально неоднородные изменения с наибольшим эффектом в структурах переднего мозга.

Этомидат эффективно понижал ВЧД, не изменяя МПД, у больных с внутричерепными опухолями и ЧМТ. Однако было показано, что введение этомидата приводило к нарастанию гипоксии и ацидоза в мозговой

ткани, если в ходе хирургического вмешательства средняя мозговая артерия была временно окклюзирована. Дополнительные проблемы, связанные с угнетением коры надпочечников и повреждением почек, вызываемые консервантом пропиленгликолем, вероятно, станут менее значимы, если препарат не использовать для длительной инфузии.

людей при введении этомидата реактивность на  $\text{PaCO}_2$  сохраняется

## **Наркотические анальгетики**

Литературные данные противоречивы: вероятно, наркотики в неизменной нервной системе в нормальных условиях оказывают относительно небольшое влияние на МК и скорость метаболизма. Если изменения происходят, то общим паттерном является весьма умеренное понижение МК и скорости метаболизма. Противоречия в публикациях, вероятно, значительной степени обусловлены тем, что во многих исследованиях в качестве «контроля» используется весьма условная седация закисью азота на фоне миоплегии. При такой седации введение наркотика часто вызывало существенное понижение МК и скорости метаболизма, но, по-видимому, этот эффект только отчасти был связан со специфичным действием препарата, а в основном – с угнетением бодрствования. Сравнимые изменения происходят при снижении уровня бодрствования и без введения препаратов, это важно знать для клинической практики. Таким образом, приведенные результаты должны рассматриваться как неспецифический эффект седации и анальгезии, а не специфическое свойство наркотиков.

## **Бензодиазепины**

Бензодиазепины у людей вызывают параллельные снижения МК и скорости метаболизма. Введение 15 мг диазепама пациенту с тяжелой ЧМТ снижает на 25% МК и СКММ. Также было исследовано на людях влияние мидазолама на МК (но не на метаболизм). Forster и соавт. наблюдали снижение МК на 30-34% после введения 0,15 мг/кг мидазолама здоровым бодрствующим добровольцам. Veselis и соавт., используя ПЭТ, наблюдали понижение на 12% общего МК после такой же дозы препарата и отметили, что это произошло преимущественно в отделах мозга, связанных с пробуждением, вниманием и памятью. Реактивность на  $\text{PaCO}_2$  сохраняется<sup>101</sup>. Приведенные результаты исследований показывают, что бензодиазепины вызывают у людей умеренное понижение МК, по-видимому, этот эффект сопряжен со снижением скорости метаболизма. Степень максимального снижения МК и скорости метаболизма у бензодиазепинов находится, вероятно, где-то между наркотиками (умеренное) и барбитуратами (существенное). Вероятно, бензодиазепины безопасны для больных с внутричерепной гипертензией при условии, что не происходит угнетения дыхания с последующей гиперкапнией.

## **Флумазенил**

Флумазенил является высокоспецифичным конкурентным антагонистом бензодиазепиновых рецепторов. Введение флумазенила не оказывало никакого влияния на МК у здоровых волонтеров. Однако флумазенил купирует вызываемое мидазоламом снижение МК, скорости метаболизма и ВЧД. В то время как Knudsen и соавт. не наблюдали никаких изменений МК и скорости метаболизма при введении флумазенила (для выведения больного из наркоза мидазоламом после удаления внутричерепной опухоли), Chiolerio с соавт. сообщили о выраженном повышении ВЧД у пациентов, седатированных мидазоламом, у которых ВЧД плохо контролировалось перед введением флумазенила. Последнее наблюдение совпадает с результатами исследований у животных, у которых флумазенил не только купировал вызванные мидазоламом изменения МК и ММ, но и вызывал существенное, хотя и непродолжительное, превышение исходных (до введения мидазолама) уровней МК и ВЧД на 44-56% и 180-217%, соответственно. ММ при этом не увеличивался, и увеличение МК, таким образом, не было метаболически обусловленным. Подъем МК трудно объяснить, но, возможно, связан с нейрогенным влиянием феномена возбуждения. Для купирования действия бензодиазепинов у пациентов со сниженным внутричерепным комплайansom флумазенил следует использовать с большой осторожностью.

## **Кетамин**

Среди внутривенных анестетиков кетамин уникален по своей способности вызывать увеличение и МК, и скорости метаболизма. Исследования на животных показали, что изменения скорости метаболизма регионально гетерогенны. У крыс существенные увеличения происходят в структурах лимбической системы, с умеренными изменениями или минимальным снижением в коре<sup>108</sup>. Исследования на людях с использованием ПЭТ показали, что кетамин в субнаркозных дозах (0,2-0,3 мг/кг) может повысить общий

уровень ММ на 25%<sup>109</sup>. Наибольшее повышение происходит в лобных долях и в коре передних отделов опоясывающей извилины. Относительное снижение общего уровня ММ наблюдалось в мозжечке. Коммерческий препарат содержит оба – (S)- и (R)-кетамин – энантиомера. (S)-энантиомер существенно увеличивает скорость метаболизма, тогда как (R)-энантиомер имеет тенденцию уменьшать ее, особенно в теменно-медиальной коре и в мозжечке. Эти изменения скорости метаболизма сопряжены с соответствующими изменениями МК. После введения (S)-кетамин повышение как общего, так и регионарного МК у людей не сопровождается соответствующим возрастанием скорости кислородного ММ. Однако большинство исследований показывают, что в ходе анестезии кетамин ауторегуляция МК сохраняется. Кетамин повышает скорость метаболизма, МК увеличивается вторично, реактивность на CO<sub>2</sub> сохраняется. Ожидаемая корреляция между повышением МК и увеличением ВЧД была подтверждена в исследованиях на людях. Однако другие анестезиологические препараты (диазепам, мидазолам, изофлуран-закись азота, пропофол) или ослабляют, или полностью устраняют связанное с кетамин повышение ВЧД или МК. На самом деле, снижение ВЧД наблюдали в ответ на введение относительно большой дозы кетамин (1,5-5 мг/кг пациенту, находившемуся в состоянии седации пропофолом). Соответственно, хотя кетамин, по-видимому, не следует использовать как единственный анестетик у больных с нарушенным внутричерепным комплайансом, его применение может быть оправдано, если одновременно вводятся перечисленные выше препараты.

### **Лидокаин**

Лидокаин в эксперименте на животных вызывает дозозависимое снижение скорости кислородного ММ. У собак в дозе 3 мг/кг он снижает СКММ на 10%, а в дозе 15 мг/кг – на 27%. При введении очень больших доз лидокаина (160 мг/кг) находящимся на искусственном кровообращении собакам СКММ понижалась более существенно, чем при применении больших доз барбитуратов. Это объяснимо тем, что мембраностабилизирующее действие лидокаина снижает количество энергии, расходуемой на поддержание клеточного гомеостаза. При введении бодрствующим волонтерам лидокаина в дозе 5 мг/кг за 30 мин с последующей инфузией в дозе 45 мкг×кг<sup>-1</sup>×мин<sup>-1</sup> Lam и колл. наблюдали понижение МК и скорости метаболизма на 24% и 20%, соответственно. Bedford и соавт. сравнили эффективность болюсных доз тиопентала 3 мг/кг и лидокаина 1,5 мг/кг для профилактики острого повышения ВЧД, которое может возникнуть при установке головодержателя или разрезе кожи у нейрохирургических больных. Эти два варианта были одинаково эффективны для профилактики и купирования острого повышения ВЧД. Однако после введения тиопентала наблюдалось более выраженное снижение САД. Соответственно, болюсное введение лидокаина является разумным дополнительным методом предотвращения или купирования острого повышения ВЧД. Такая методика рекомендуется и для профилактики повышения ВЧД при санации трахеи и бронхов. В ряде исследований введение больших доз лидокаина вызывало судороги у людей и некоторых экспериментальных животных. У людей в состоянии наркоза лидокаин не вызывает судорожной активности. Тем не менее, кажется уместным ограничить дозы лидокаина количеством, которое обеспечивает концентрацию препарата в сыворотке ниже, чем порог судорожной активности (от >5 до 10 мкг/мл) у бодрствующих людей. После введения болюса лидокаина в дозе 2 мг/кг, пиковые концентрации в сыворотке достигают уровня 6,6-8,5 мкг/мл – ниже судорожного порога. Поэтому болюс 1,5-2,0 мг/кг представляется приемлемым. Ингаляционные анестетики

### **Летучие анестетики**

Влияния летучих анестетиков на мозговую физиологию поразительно отличаются от того, что наблюдается при использовании внутривенных анестетиков, которые вызывают параллельное понижение скорости ММ и МК. Все летучие анестетики дозозависимо, подобно внутривенным седативно-гипнотическим препаратам, понижают скорость ММ. Летучие анестетики также обладают расширяющим действием на мозговые сосуды за счет прямого влияния на гладкую мускулатуру сосудов. Поэтому результирующее влияние летучих анестетиков на МК – это баланс между снижением МК в ответ на уменьшение скорости ММ и возрастанием МК, вызванного прямым расширением церебральных сосудов. Когда анестетик вводится в дозе 0,5 МАК, преобладает вызванное понижением ММ уменьшение МК, который становится существенно ниже в сравнении с уровнем бодрствования. При использовании 1,0 МАК сохраняется баланс между снижением скорости метаболизма и сосудорасширяющим действием препаратов, и МК остается неизменным. При дозе выше 1,0 МАК преобладает сосудорасширяющий эффект, МК значительно увеличивается даже при том, что скорость ММ существенно снижена.

Летучие анестетики в дозе больше 1 МАК вызывают увеличение МК, что свидетельствует об отсутствии сопряженности между кровотоком и метаболизмом. В то же время ряд исследований показывает, что сопряженность между МК и скоростью метаболизма при использовании летучих анестетиков сохраняется<sup>126-129</sup>. Соответственно, наиболее вероятно, что летучие анестетики увеличивают соотношение между МК и скоростью метаболизма. Это изменение сопряженности зависит от дозы препарата.

В стабильных условиях имеется положительная корреляция между МАК и величиной соотношения МК/ММ; чем выше доза, тем больше это соотношение, иными словами, больше уровень «роскошной» перфузии<sup>123,130</sup>. Важным клиническим последствием применения летучих анестетиков является повышение ВЧД. Это может произойти в результате увеличения МК и ВОК.

Распределение наиболее распространенных летучих анестетиков по способности расширять церебральные сосуды приблизительно следующее: галотан >> энфлуран > десфлуран = изофлуран > севофлуран. Влияние на МК. Летучие анестетики обладают сосудорасширяющим действием, и они не только модифицируют ауторегуляцию МК, но и вызывают дозозависимое понижение системного АД. Поэтому влияние этих препаратов на МК и метаболизм лучше оценивать, когда артериальное давление поддерживается на «рабочем» уровне. Кроме того, влияние летучих анестетиков на церебральные сосуды модулируется одновременно используемыми препаратами, действующими на ЦНС. Поэтому важно понимать, какое состояние берется в качестве контроля – бодрствование, седация или наркоз. С каким из них сравниваются влияние летучих анестетиков на МК и скорость ММ. Наиболее ценная информация о цереброваскулярных эффектах летучих анестетиков получается в исследованиях, где в качестве контроля берется состояние бодрствования. Данные о цереброваскулярных эффектах галотана и энфлурана немногочисленны. Ранние исследования на людях показали, что введение 1 МАК галотана значительно увеличивает МК в сравнении с исходным, даже если системное АД существенно уменьшается по сравнению с исходным. Те же самые исследователи впоследствии показали, что у людей, когда САД поддерживается на уровне 80 мм рт. ст., галотан в дозе 1,1 МАК увеличивает МК на 191% и уменьшает скорость ММ примерно на 10% (Рис. 13-8). При сравнении с уровнем бодрствования энфлуран в дозе 1,2 МАК также увеличивает МК и уменьшает скорость метаболизма на 45% и 15%, соответственно. Критические увеличения МК с одновременным умеренным понижением скорости метаболизма свидетельствуют о сосудорасширяющем действии галотана и энфлурана. Изофлуран, напротив, не увеличивает МК столь существенно, как это делают галотан и энфлуран. Исследования на людях показали, что изофлуран в дозе 1,1 МАК увеличивает МК примерно на 19%, если системное АД поддерживается на нормальном уровне. Скорость ММ снижается на 45%. Более свежие исследования показали, что и севофлуран и десфлуран могут значительно (в сравнении с МК в состоянии активного бодрствования) уменьшить МК у людей. В концентрации 1 МАК севофлуран и десфлуран уменьшали МК на 38% и 22%, соответственно, а СКММ на 39% и 35%, соответственно. Эти результаты, полученные при регистрации кровотока с помощью инертного газа, демонстрируют, что изофлуран вызывает более выраженное расширение мозговых сосудов в сравнении с севофлураном и десфлураном. При этой технике измерения МК определяется преимущественно в коре головного мозга, поэтому может произойти существенная ошибка при оценке общего МК. Исследования на здоровых людях с использованием ПЭТ показали, что севофлуран в дозе 1 МАК дозозависимо понижает СКММ и МК. МК и скорость метаболизма понижаются приблизительно на 50% и 50-60% соответственно. Кроме того, другие исследования на людях с использованием транскраниальной доплерографии показали, что различия в эффектах изофлурана, десфлурана и севофлурана в лучшем случае умеренные. Нужно отметить, что строго количественное сравнение между этими летучими анестетиками невозможно, потому что изменения уровня системного АД в исследуемых группах были различны. Кроме того, в опубликованных исследованиях есть некоторые несоответствия относительно величины изменений МК при использовании различных летучих анестетиков. По большей части это может быть результатом различий между данными, получаемыми с помощью методик, регистрирующих регионарный кровоток, и гетерогенностью изменений МК при введении летучих анестетиков в принципе. См. далее раздел «Распределение изменений МК/Скорость ММ». Последнее время появляется большой интерес к использованию в анестезиологической практике инертного газа ксенона. Анестезирующее действие ксенона было открыто несколько десятилетий назад, но только сейчас этот газ стали рассматривать с позиций его использования у пациентов. МАК ксенона составляет 63-71%, у женщин МАК ксенона значительно ниже – 51%. Анестезирующее действие ксенона, по-видимому, реализуется прежде всего через неконкурентный антагонизм к N-метил-Даспартатным (НМДА) рецепторам<sup>153</sup>, хотя определенную роль также играет активация двухпросветных K<sup>+</sup>-каналов (TREK). У здоровых людей введение 1 МАК ксенона сокращает МК приблизительно на 15% в коре и на 35% в мозжечке; интересно, что при этом кровоток в белом веществе увеличивается на 22%<sup>155</sup>. Это понижение МК сопровождается параллельным сокращением на 26% скорости мозгового метаболизма глюкозы (СММГл). У животных ауторегуляция МК и реактивность на PaCO<sub>2</sub> во время анестезии ксеноном сохранены<sup>157</sup>. В экспериментальной модели повышения ВЧД на фоне пентобарбиталовой анестезии введение ксенона не повышало ВЧД, реакция как на гипокапнию, так и на гиперкапнию сохранялась<sup>158</sup>. Ксенон проникает в закрытые содержащие воздух пространства, например, в толстый кишечник, хотя увеличение при этом объема такого пространства значительно меньше в сравнении с закисью азота<sup>159</sup>. Следует соблюдать осторожность при использовании ксенона у пациентов с пневмоцефалией. Хотя окончательно все эффекты ксенона при нейрохирургических операциях не были изучены, имеющиеся данные дают основание полагать,

что этот газ имеет благоприятный профиль для нейроанестезиологии. Влияние на скорость ММ. Все летучие анестетики вызывают снижение скорости ММ. У четырех других летучих анестетиков степень понижения скорости кислородного метаболизма мозга (СКММ) при определенной МАК меньше, чем у галотана (см. Рис. 19-8). Влияние севофлурана на СКММ очень сходно с изофлураном. Обобщая информацию отдельных исследований, можно сказать, что десфлуран вызывает чуть меньшее понижение СКММ, чем изофлуран, особенно в концентрации выше 1 МАК

Хотя у людей прямого сравнения влияния на СКММ всех летучих анестетиков не проводилось, сопоставление данных многочисленных отдельных исследований показало, что в дозах 1,0 МАК, изофлуран, севофлуран и десфлуран понижают СКММ (по разнице содержания кислорода в артериальной и венозной крови из луковицы яремной вены) на 25%, 38% и 22%, соответственно. Данные ПЭТ у людей показали, что галотан (0,9 МАК) и изофлуран (0,5 МАК) могут понизить скорость метаболизма глюкозы в мозге на 40% и 46%, соответственно<sup>54,140</sup>. Уменьшение СКММ зависит от дозы. При использовании изофлурана (и почти наверняка десфлурана и севофлурана) максимальное понижение возникает практически одновременно с угнетением ЭЭГ. Этот эффект в клинической практике развивается при концентрации препаратов 1,5-2,0 МАК. У собак увеличение концентрации изофлурана до 6,0% в конце выдоха не сопровождается дальнейшим понижением ММ, признаками токсического влияния на метаболизм. Действие галотана существенно отличается от этого паттерна. В концентрации выше 4,0 МАК галотан у собак подавляет ЭЭГ до изоэлектрической линии, и дополнительное повышение концентрации еще более понижает СКММ и нарушает энергетический метаболизм. Эти изменения обратимы. Они связаны с воздействием на окислительное фосфорилирование. Галотан, в отличие от изофлурана, в больших дозах может вызвать обратимый токсический эффект. В вызываемых летучими анестетиками изменениях МК и ММ существует некоторая нелинейность. При начальном появлении паттерна ЭЭГ, связанного с развитием анестезии галотаном, энфлураном и изофлураном, СКММ резко снижается. В дальнейшем СКММ снижается медленнее в зависимости от дозы препарата. Таким же действием обладает севофлуран. У людей в исследованиях с увеличением дозы препарата наибольшее снижение энтропии (показателя глубины анестезии) наблюдалось при концентрации севофлурана 1 МАК; при дальнейшем увеличении концентрации препарата снижение происходило медленнее<sup>161</sup>. В других исследованиях во время вводного наркоза галотаном было выявлено существенное повышение МК, предшествующее любым изменениям ММ. Вероятно, прямое влияние летучих анестетиков на гладкую мускулатуру сосудов возникает быстрее, чем эффект снижения ММ. Распределение изменений МК/ММ. Региональное распределение изменений МК и ММ существенно различаются между галотаном и изофлураном. Галотан вызывает относительно гомогенные изменения по всему мозгу. Общий МК повышается, общий ММ уменьшается. Изменения, вызываемые изофлураном, более гетерогенны. МК увеличивается больше в подкорке и задних отделах мозга в сравнении с корой головного мозга. Для ММ верно обратное, более выраженное понижение в коре мозга в сравнении с подкоркой. У людей севофлуран в концентрации 1 МАК вызывает понижение МК в коре и увеличение в мозжечке. У севофлурана и изофлурана эти эффекты сходны. Действие десфлурана на локальный МК не изучалось. Однако, учитывая подобие его влияния на ЭЭГ (предполагающее сходные изменения коркового МК и ММ), предположение о такой же гетерогенности в распределении МК кажется резонным. Эти различия распределения могут объяснить очевидные противоречия в результатах исследований влияния изофлурана на МК. Методы, позволяющие оценить общий МК, показывают более выраженные изменения в сравнении с регистрацией коркового МК. Например, Eintrei и соавт. не нашли увеличения МК методом поверхностного вымывания ксенона, когда изофлуран использовали в ходе краниотомии. Практически во всех других исследованиях наблюдали повышение ликворного давления при использовании изофлурана у пациентов с внутричерепной патологией в условиях нормокапнии. Расширение мозговых сосудов летучими анестетиками – клиническое значение. Изофлуран, десфлуран и севофлуран могут вызывать у людей умеренное расширение церебральных сосудов в коре головного мозга, если применяются в концентрации 1 МАК или меньше. Фактически, введение летучих анестетиков может вызвать уменьшение общего МК Эти данные, однако, должны интерпретироваться с осторожностью, потому что критической переменной, которая представляет реальный интерес в клинической практике, является ВОК. Хотя, как было отмечено выше, есть прямая корреляция между МК и ВОК, соотношение этих показателей не строго 1:1. Величина изменений ВОК значительно меньше, чем величина изменений МК, и умеренное понижение МК не обязательно сопровождается уменьшением ВОК. Это подтверждается клиническими исследованиями, в которых существенное повышение ВЧД (а, следовательно, ВОК) наблюдалось при введении изофлурана в дозах, которые должны были бы вызвать сокращение МК<sup>166,168</sup>. Хотя в этом исследовании гипервентиляция (гипокапния) несколько уменьшала подъем ВЧД, по другим публикациям – гипервентиляция оказывалась не всегда эффективной для контроля ВЧД у больных с внутричерепными опухолями<sup>167</sup>. При повреждении мозга в эксперименте летучие анестетики значительно увеличивали ВЧД, гипокапния не купировала это повышение<sup>169</sup>. Обобщая приведенные данные, можно сказать, что летучие

анестетики оказывают минимальное воздействие на МК у пациентов с нормальным внутричерепным комплайансом. Однако у пациентов с нарушенной интракраниальной податливостью при использовании летучих анестетиков возможно повышение ВОК и ВЧД. Соответственно, летучие анестетики должны использоваться дифференцированно у пациентов с большими или быстро увеличивающимися дополнительными ВО, нестабильным ВЧД или другими нарушениями физиологии мозга, приводящими к нарушению реактивности МК на  $\text{PaCO}_2$  и сопряженности между кровотоком и метаболизмом. Когда такие нарушения имеются (нарушения сознания, отек дисков зрительных нервов и рвота, большой дополнительный ВО, сдавливающий ликворные цистерны), клиницист должен быть однозначно настроен на применение до рассечения твердой мозговой оболочки тотальной внутривенной анестезии. При этом и податливость головного мозга можно будет оценивать непосредственно. Осторожность в использовании летучих анестетиков также оправдана у пациентов с ММ, сниженной вследствие приема лекарственных препаратов или патологического процесса. Если летучий анестетик имеет существенное прямое расширяющее действие на сосуды мозга, то в определенной степени этому противодействует вазоконстрикция, связанная с уменьшением ММ. Можно предположить, что при максимально возможном исходном снижении ММ введение летучего анестетика вызывает преимущественно сосудорасширяющий эффект. Есть данные, поддерживающие это предположение. Маекава и соавт измеряли МК и локальный ММ глюкозы у крыс как в состоянии бодрствования, так и во время анестезии с увеличивающейся концентрацией изофлурана. Изофлуран в дозе 1 МАК уменьшал локальный ММ глюкозы в среднем на 54% от контрольного уровня бодрствования в пяти областях коры, при этом общий (усредненный) МК оставался без изменений. Увеличение концентрации на 1,0 МАК (т.е. в общей сложности 2,0 МАК) приводило к дальнейшему сокращению локального ММ глюкозы только на 20% от контрольного уровня, одновременно МК повышался на 70%. Обобщая эти данные, можно предположить, что изофлуран является мощным мозговым вазодилататором, если вводится в концентрации выше максимально понижающей ММ или, возможно, когда препарат применяется на фоне угнетения компонента метаболизма, обеспечивающего биоэлектrogenез действием других анестетиков или патологическими процессами, такими как ЧМТ. В экви-МАК концентрациях у людей сосудорасширяющий эффект галотана более выражен в сравнении с изофлураном, десфлураном и севофлураном, поэтому последние предпочтительней для проведения анестезии у пациентов с нарушенным внутричерепным комплайансом. Это не значит, что галотан противопоказан в этих обстоятельствах.

## **Мышечные релаксанты**

### **Недеполяризующие миорелаксанты**

Единственный выявленный эффект миорелаксантов недеполяризующего механизма действия на мозговое сосудистое русло связан с освобождением гистамина. Гистамин может вызывать снижение МПД за счет одновременного увеличения ВЧД (расширение церебральных сосудов) и понижения САД. При неповрежденном ГЭБ не до конца понятно, вызывает ли гистамин расширение мозговых сосудов за счет прямого воздействия на них или это приспособительная реакция ауторегуляции МК в ответ на снижение САД. Среди недеполяризующих миорелаксантов самым мощным гистамин-освобождающим эффектом обладает d-тубокурарин. Метокурин, атракуриум и мивакуриум освобождают гистамин в меньших количествах. Этот эффект, вероятно, будет клинически незначимым, если перечисленные выше препараты не вводятся в больших дозах, например, необходимых для того, чтобы обеспечить хорошие условия для быстрой интубации трахеи. Цисатракуриум обладает наименьшим гистамин-реализующим эффектом из этой группы препаратов. Никаких признаков выброса гистамина не было замечено после введения нейрохирургическим пациентам в палате интенсивной терапии цисатракуриума в дозе 0,15 мг/кг (в три раза больше ЭД для предотвращения реакции отдергивания). Верокуроний в относительно больших дозах 0,1-0,14 мг/кг не оказывал никакого существенного эффекта на мозговую физиологию у пациентов с опухолями головного мозга<sup>198</sup>. Пипекуроний и рокуроний с этих позиций не были изучены, но они также не должны оказывать прямого влияния на головной мозг, и ни о каких неблагоприятных эффектах на ЦНС не сообщалось. Возможно косвенное воздействие мышечных релаксантов на функции головного мозга. Панкуроний, введенный в большой дозе болюсом, может вызвать резкое повышение АД. Это могло бы быть причиной острого повышения ВЧД у пациентов со сниженным внутричерепным комплайансом и нарушенной ауторегуляцией, однако ни о чем подобном никогда не сообщалось. Мышечные релаксанты могут снизить ВЧД за счет предотвращения кашля и мышечного напряжения, снижения центрального венозного давления из-за уменьшения сопротивления венозному оттоку из мозга. Метаболит атракуриума лауданозин может быть причиной судорог. Однако, хотя у собак большие дозы атракуриума вызвали паттерн пробуждения на ЭЭГ, МК, СММ и ВЧД оставались неизменными<sup>199</sup>. У кроликов введение лауданазина не увеличивало порог и выраженность судорожной активности, вызванной прямой аппликацией цефалоспорина на кору мозга<sup>200</sup>. Кажется маловероятным, чтобы введение атракуриума вызвало судороги у людей<sup>201</sup>. Таким образом,

векурониум, пипекурониум, рокурониум, атракуриум, мивакуриум, цисатракуриум, метокурин и панкурониум (если предотвратить острый подъем САД при использовании последнего) являются достаточно безопасными миорелаксантами для использования у больных с внутричерепной гипертензией или с высоким риском острого повышения ВЧД. Метокурин, атракуриум и мивакуриум должны вводиться в дозах, не вызывающих артериальную гипотонию.

#### Список литературы:

1. Башкиров М.В., Шахнович А.Р., Лубнин А.Ю. Внутричерепное давление и внутричерепная гипертензия. Российский журнал анестезиологии и интенсивной терапии 1999; 1: 4-11.
2. Белкин А.А., Алашеев А.М., Инюшкин С.Н. Транскраниальная доплерография в интенсивной терапии. Методическое пособие для врачей. Екатеринбург: Издание Клинического института Мозга СУНЦ РАМН; 2004.
3. Ошоров А.В., Савин И.А., Горячев А.С. и соавт. Первый опыт применения мониторинга ауторегуляции мозговых сосудов в остром периоде тяжелой черепно-мозговой травмы. Анестезиология и реаниматология 2008; 2: 16 – 20.