

Руководство по анестезиологии

Под редакцией

А. Р. Эйткенхеда, Г. Смита

В 2 томах

Том 1

Москва
"Медицина"

1999

Оглавление

Предисловие	VII	
Список авторов	IX	
Список сокращений	XIII	
1. Физиология дыхания	1	
<i>C. D. Hanning</i>		
2. Физиология сердечно-сосудистой системы	17	
<i>C. D. Hanning</i>		
3. Основы физиологии выделительной системы	40	
<i>J. Walls</i>		
4. Физиология нервной системы	58	
<i>S. M. Willatts, S. D. Logan</i>		
5. Физиология матери и новорожденного	97	
<i>R. MacDonald</i>		
6. Гематология	118	
<i>J. K. Wood</i>		
7. Принципы общей фармакологии	137	
<i>D. J. Rowbotham</i>		
8. Ингаляционные анестетики	154	
<i>G. Smith</i>		
9. Внутривенные анестетики	179	
<i>A. R. Aitkenhead</i>		
10. Дополнительные препараты, используемые при анестезии	206	
<i>Я. Fee</i>		
11. Нейромышечная блокада	233	
<i>J. Hunter</i>		
12. Медикаментозное воздействие на автономную нервную систему	255	
<i>D. B. Barnett, S. A. Hudson</i>		
13. Вспомогательные препараты, применяемые при анестезии	278	
<i>S. A. Hudson</i>		
14. Местные анестетики	300	
<i>J. A. W. Wildsmith</i>		
15. Основы физики для анестезиолога	315	
<i>G. Smith</i>		
16. Анестезиологическое оборудование	342	
<i>G. Smith, A. R. Aitkenhead</i>		
17. Окружающая среда операционной	380	
<i>A. R. Aitkenhead</i>		
18. Предоперационная оценка и премедикация	396	
<i>G. Smith</i>		
19. Практическое проведение анестезии	415	
<i>D. Fell</i>		
20. Мониторинг во время анестезии	433	
<i>M. Vater</i>		

Предисловие

Первое издание этой книги предназначалось стажерам, специализирующимся в анестезиологии в течение первого года (или 2 лет) практики. Кроме того, мы надеялись, что это руководство может дать необходимый учебный материал анестезиологам, готовящимся к сдаче нового (в то время) экзамена (часть 1 FFARCS; теперь это часть 1 FRCA) и получению Европейского диплома анестезиолога. Отклики на первое издание были весьма обнадеживающими, что определенно подтверждает его пользу не только для предполагавшейся ранее аудитории, но и для широкого круга читателей, включая практикующих врачей, иногда проводящих анестезию в сельской местности или в слаборазвитых странах, а также для медицинского (неврачебного) персонала, по долгу службы принимающего участие в обеспечении анестезиологических процедур.

Успех, выпавший на долю первого издания книги, побудил нас подготовить ее второе издание, куда было внесено немало существенных изменений; мы переработали несколько глав и включили новые главы, освещающие отдельные теоретические аспекты и ряд дополнительных вопросов клинической практики, с которыми часто приходится сталкиваться стажерам-анестезиологам.

К подготовке настоящего издания монографии были привлечены новые авторы, написавшие примерно треть ее глав. Это отнюдь не является отражением недостаточно высокого качества материалов, представленных прежними авторами, которым мы весьма признательны; наше намерение было связано лишь с желанием обеспечить свежий взгляд на излагаемый предмет и исключить определенный риск, сопряженный с предложением просто обновить предоставленные ранее данные. И в будущих изданиях мы намерены придерживаться аналогичного подхода в отношении остальных глав.

Вместе с тем мы благодарны авторам этих глав за серьезную переработку изложенного в них материала. Мы также в долгу перед многочисленными рецензентами и читателями книги за их полезные замечания, которые мы стремились учесть в настоящем издании.

Выход в свет третьего издания совпал с введением нового экзамена (первая ступень FRCA). Эта книга не претендует на всеобъемлющий охват знаний, требуемых для сдачи данного экзамена, хотя в ней, как и в программе экзаменационной подготовки, изложены принципы физиологии и фармакологии, а также применения анестезии в клинической практике.

Как и в предыдущих изданиях, мы выражаем благодарность всем нашим авторам, позволившим нам осуществить серьезную переработку рукописи и с целью достижения единообразия ее стиля. Мы вновь весьма обязаны и нашим издателям (Churchill Livingstone), которые позволили нам внести многочисленные изменения и поправки на стадии верстки, чтобы отразить самые последние достижения, особенно в том, что касается внедрения в практику новых препаратов. Наконец, мы благодарны г-же Alice Whyte из Ноттингема и г-же Karen Marden из Лестера за проделанную ими значительную секретарскую работу.

Мы надеемся, что эта книга станет столь же популярной, как ее

первые два издания, и будет использоваться стажерами как практическое руководство при проведении операций, а также послужит фундаментом их теоретических знаний. Она может быть ценной и в качестве пособия или памятки для преподавателей анестезиологии и предоставить соответствующий материал начинающим врачам, еще не прошедшим специализации, которые лишь приступают к селективному обучению анестезиологии, а также медицинским сестрам палат восстановления.

Ноттингем
и Лестер, 1996

А. Р. Эйткенхед,
Г. Смит

Список сокращений

ABC	активированное время свертывания	ВВРА	внутривенная регионарная анестезия
АГФ	антигемофильный фактор (фактор VIII)	ВГД	внутриглазное давление
АДГ	антидиуретический гормон	ВД	внутренний диаметр
АДд	диастолическое артериальное давление	ВДП	верхние дыхательные пути
АДс	систолическое артериальное давление	ВДср	среднее венозное давление
АДср	среднее артериальное давление	ВИИ	вакуумный изолированный испаритель
АДФ	аденозиндифосфат	ВИЧ	вирус иммунодефицита человека
АКТГ	адренокортикотропный гормон	в/м	внутримышечно
АКФ	ангиотензинконвертирующий фермент	ВНЧС	височно-нижнечелюстное сочленение
АНС	автономная нервная система	ВП	вызванные потенциалы
АПТВ	активированное парциальное тромбопластиновое время	ВПВ	верхняя полая вена
АТФ	аденозинтрифосфат	ВП _{пик}	пиковый поток вдоха
АХ	ацетилхолин	ВСА	внутренняя симпатомиметическая активность
БД	бензодиазепины	ВЦП	время центрального проведения
БДГ	быстрые движения глаз	ВЧВ	высокочастотная вентиляция
БИТ	блок интенсивной терапии	ВЧВПД	высокочастотная вентиляция с положительным давлением
БКФ	Британский корригирующий коэффициент (для оральных антикоагулянтов)	ВЧД	внутричерепное давление
БФ	Британская фармакопея	ВЧДВ	высокочастотная диффузионная вентиляция
ВАБП	внутриаортальная баллонная помпа	ВЧИВ	высокочастотная инъекционная вентиляция
в/в	внутривенно	ВЧОВ	высокочастотная осцилляторная вентиляция
		ВШКА	венозное шунтирование коронарных артерий

ВыдП _{пик}	пиковый поток выдоха	ИМ	инфаркт миокарда
Г-6-ФД	глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа	ИМАО	ингибитор моноаминоксидазы
ГАМК	гамма-аминомасляная кислота	ИПН	исследование под наркозом
ГВТ	глубокий венозный тромбоз	ИЦЖ	интрацеллюлярная жидкость
ГГО	гипоталамо-гипофизарная ось	К	кельвин
ГД _к	гидростатическое давление в капилляре	КАТ	компьютерная аксиальная томография
ГД _{кб}	гидростатическое давление в капсуле Боумена	КБ	коронарный блок
5-ГИУК	5-гидроксииндолилуксусная кислота	КДО	кривая диссоциация оксигемоглобина
ГР	гормон роста	КК	креатининкиназа
ГТН	глицеринтринитрат (нитроглицерин)	ККВС	каолин-кефиновое время свертывания
5-ГТ	5-гидрокситриптамин (серотонин)	КПАх	концентрация х в почечной артерии
ГТОК	гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия	КПВх	концентрация х в почечной вене
ДВС	диссеминированное внутрисосудистое свертывание	КФК	креатининфосфокиназа
ДДТС	длительно действующий тиреоидный стимулятор	КЭВ	коэффициент эндомиокардиальной выживаемости
ДЗЛК	«давление заклинивания» легочных капилляров	ЛАД	легочное артериальное давление
ДиК	дилатация и юретаж (для матки)	ЛГ	лютеинизирующий гормон
ДК	дыхательный коэффициент	ЛДГ	лактатдегидрогеназа
ДНК	дезоксирибонуклеиновая кислота	ЛЖКДД	левожелудочковое конечное-диастолическое давление
ДНП	давление насыщенных паров	ЛКД	лимонно-кислая декстроза
ДНТ	дефект невральной трубки	ЛПД	левопредсердное давление
ДО	дыхательный объем	ЛСС	легочное сосудистое сопротивление
ДФА	дезоксифенилаланин	ЛФД	лимонно-фосфатная декстроза
2,3-ДФГ	2,3-дифосфоглицерат	ЛФД-А	лимонно-фосфатная декстроза с аденином
ДЦРС	дакриоцисториностомия	ЛЭ	легочная эмболия
ЕЗЛ	емкость закрытия легких	МАК	минимальная альвеолярная концентрация
ЖЕЛ	жизненная емкость легких	МАО	моноаминоксидаза
ЖКТ	желудочно-кишечный тракт	МК	монокомпонент- «свободный от примесей» (например, инсулин)
ЖТ	желудочковая тахикардия	ММ	молекулярная масса
ИвК	испаритель в контуре	ММФ	монитор(инг) мозговой функции
ИВЛ	искусственная вентиляция легких	МОД	минутный объем дыхания
ИвнеК	испаритель вне контура	МОС	минутный объем сердца
ИДСН	идиопатический дистресс-синдром новорожденных		

МП	мертвое пространство	ОМП	объем мертвого простран-
МПа	мертвое пространство (анатомическое)	ОО	остаточный объем (лег-
МПальв	мертвое пространство (альвеолярное)	ОПСС	общее периферическое со-
МПД	мозговое перфузионное давление	ОПТ	противление сосудов
МПКП	мини-потенциал концевой пластинки	ОФВ ₁	общая поверхность тела
МПф	мертвое пространство (фи- зиологическое)		объем форсированного
МР	магнитный резонанс	ПАГК	выдоха за 1 с
МРАС	медленнореагирующая ана- филактическая субстанция		парааминогиппуровая кис-
МУМК	мозговой уровень метабо- лизма для кислорода		лота
МЦФ	монитор(инг) церебраль- ной функции	ПВХ	поливинилхлорид
МЦФА	монитор церебральной функции (анализирующий)	ПГ	простагландин
НМН	нижний моторный нейрон	ПДКВ	положительное давление
НМС	наружный массаж сердца		в конце выдоха
НН	нитропруссид натрия	ПДФ	продукты деградации фиб-
НПДВ	вентиляция с непрерывным положительным давлением	ПИР	рина
НПДДП	непрерывное положитель- ное давление в дыхатель- ных путях	ПИС	период изометрического
НПС	нижний пищеводный сфин- ктер		расслабления
НСПВП	нестероидные противовос- палительные препараты	ПИС	период изометрического
ОБЗСС	Отделение безопасности в здравоохранении и соци- альной сфере	п/к	сокращения
ОВА	общая внутривенная ане- стезия	ПКП	подкожно
ОВО	общая вода в организме	ПКТ	потенциал концевой плас-
ОД _к	онкотическое давление в капилляре	ПМВ	тинки
ОД _{кб}	онкотическое давление в капсуле Боумена		почечный кровоток
ОДКВ	отрицательное давление в конце выдоха	ПНП	принудительная минутная
ОЕЛ	общая (максимальная) ем- кость легких		вентиляция
ОЗ	объем закрытия (легких)	п/о	предсердный натрийурети-
ОКВВП	обогащенный кислородом высокий воздушный по- ток	ППВ	ческий пептид
			перорально
		ППД	прерывистая принудитель-
			ная вентиляция
		ППМВ	правопредсердное давле-
			ние
		ППТ	продленная принудитель-
		ПТ	ная минутная вентиля-
		ПТВК	ция
			почечный плазматок
		ПТП	постоянный ток
			парциальное тромбопла-
		ПФ	стиновое время для као-
			лина
		РДС	предшественник тромбо-
			пластина плазмы
		РДСВ	патологический фибрино-
			лиз
			респираторный дистресс-
			синдром
			респираторный дистресс-
			синдром взрослых

РЛФ	ретролентальная фибро-плазия	цАМФ	циклический аденозинмонофосфат
RO _в	резервный объем вдоха	ЦВД	центральное венозное давление
RO _{выд}	резервный объем выдоха	ЦМВ	цитомегаловирус
РС	работа сердца	ЦНС	центральная нервная система
САБ	субарахноидальный блок	ЧД	частота дыхания
СДД	субдуральное давление	ЧКПДК	чрескожное парциальное давление кислорода
СЗП	свежезамороженная плазма	ЧКСН	чрескожная стимуляция нервов
СИ	сердечный индекс (МОС/ОПТ)	ЧПЛ	человеческий плацентарный лактоген
СКО	средний корпускулярный объем	ЧСС	частота сердечных сокращений
СЛР	сердечно-легочная реанимация	ЧХГ	человеческий хорионический гонадотропин
СЛШ	сердечно-легочный шунт	ЭДТУК	этилендиаминтетрауксусная кислота
СМЖ	спинномозговая жидкость	ЭКГ	электрокардиограмма
СП	специфическая плотность	ЭКДХ	эффект Кристенсена-Дугласа-Холдейна
СПИД	синдром приобретенного иммунодефицита	ЭКЦ	экстракорпоральная циркуляция («сердечный шунт»)
СППВ	синхронизированная прерывистая принудительная вентиляция	ЭМГ	электромиограмма
СЧИ	серия из четырех импульсов	ЭМД	электромеханическая диссоциация
СЭО	средний эритроцитарный объем	ЭСТ	электросудорожная терапия
ТК	точка кипения	ЭЦЖ	экстрацеллюлярная жидкость
ТМ	тромбоцитная масса	ЭЭГ	электроэнцефалограмма
ТСБ	тироксинсвязывающий белок	ЯМР	ядерно-магнитный резонанс
ТСГ	тиреоидстимулирующий гормон	ABO	номенклатура для групп крови (по Landsteiner)
ТСМГВ	трубопроводная система медицинских газов и вакуума	ASA	Американское общество анестезиологов
УКФ	уровень клубочковой фильтрации	AUC	площадь под кривой «концентрация- время»
ФВ	фракция выброса	AV	атриовентрикулярный
ФЖЕЛ	форсированная жизненная емкость легких	В-клетки	клетки, зависимые от костного мозга
ФОЕЛ	функциональная остаточная емкость легких	BM	Boehringer Mannheim (производитель набора для определения глюкозы в крови)
ФП	фибрилляция предсердий	с	растяжимость (легких)
ФСГ	фолликулостимулирующий гормон		
ф ф	фракция фильтрации		
ХНЗЛ	хронические неспецифические заболевания легких		

CaCO_3	карбонат кальция	IgE	иммуноглобулин E (γE , реагин)
CaO	оксид кальция	IgG	иммуноглобулин G (γG)
CHO	карбогидрат	K^+	ион калия
Cl	клиренс (препарата)	K_1^+	ион калия в клетке
CO_2	двуокись углерода	K_0^+	ион калия вне клетки
^{51}Cr	радиоактивный изотоп хрома с мол. массой 51	l	длина
	дальтон	L(n)	люмбальный (число n)
Css	концентрация в стацио- нарной фазе	log	логарифм(ический)
Ct	концентрация в определен- ное время	μ	микро(10^{-6})
C	клиренс для x	M	молярный (раствор)
Δ^x (дельта)	минимальный прирост	Mg^{2+}	ион магния
D	доза (препарата)	MMPI	Миннесотский многопро- фильный личностный оп- росник
d	плотность	mol	моль
DDAVP	десмопрессин	mosm	миллиосмоль
dTC	декстротубокурарин	η	вязкость
EEC	Европейское экономиче- ское сообщество	N_2O	закись азота
ЕМО	испаритель Эпштейна и Макинтоша (Оксфорд)	Na^+	ион натрия
EPI	личностный опросник Eysenck	Na-K- АТФаза	Na-K-аденозинтрифосфата- за
F	константа Фарадея	NH_3	аммоний
$\text{Fe}^{2+ (3+)}$	ион железа	NH_4^+	ион аммония
FI_{O_2}	фракциональная дыхае- мая концентрация кисло- рода	NHS	система национального здравоохранения (Велико- британия)
H^+	ион водорода	osmol	осмоль
H_1	гистаминовый рецептор первого типа	π	число пи (3,14159)
H_2	гистаминовый рецептор второго типа	ρ	плотность
Hb	гемоглобин	P	электрокардиографический элемент
HbA	гемоглобин взрослых	P_{50}	потребность для 50% насыщения (гемоглоби- на)
Hb_{Barts}	гемоглобин Св. Бартоло- мео (гамма-талассемия)	P_A	альвеолярное парциаль- ное давление (газа)
HbF	фетальный гемоглобин	P_a	артериальное парциаль- ное давление (газа)
HbNH	карбаминогемоглобин	P_E	среднее парциальное дав- ление выдоха
HBSAg	поверхностный антиген ге- патита В	$P_{\dot{E}}$	парциальное давление в конце выдоха
HCO_3^-	бикарбонатный ион	pH	активность ионов водоро- да (отрицательный деся- тичный логарифм изме- ренной концентрации во- дородных ионов)
He	гелий	P_i	парциальное давление на
HLA	ассоциированный с лим- фоцитами человека		
Ht	гематокрит		
I	скорость инфузии		
I/E	вдох/выдох		
IgA	иммуноглобулин A (γA)		

обл

XVIII СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

pK_a	выражение константы диссоциации в состоянии равновесия (отрицательный десятичный логарифм константы диссоциации)	T	температура
ppm	частей на 1 млн	T-клетки	тимусзависимые клетки
PRN	pro re nata (лат- «сообразно обстоятельствам»)	$T_{1/\alpha}$	альфа-полураспад (полупериод распределения)
Q_t	общий поток жидкости за единицу времени	$T_{1/2\beta}$	бета-полураспад (полупериод элиминации)
r	радиус (круга)	T_3	трийодтиронин
R	универсальная газовая постоянная	T_4	тироксин
Re	число Рейнольдса	Tm	максимальная тубулярная реабсорбция
Rh (x)	резус-фактор (основной фенотип x)	V;V	объем; объем в единицу времени (для газового потока)
SA	синусно-предсердный	v	скорость
SI	система СИ (международная система единиц)	V4R	перемещаемый грудной электрод для ЭКГ (обратная позиция 4)

1. Физиология дыхания

Основная функция респираторной системы – обмен кислорода и двуокиси углерода между кровью и вдыхаемым газом. Менее существенными функциями являются контроль кислотно-основного состояния и метаболизма гормонов, а также эвакуация частичек различного происхождения и их комплексов; в реализации этих функций используется преимущество данной системы как единственного органа, получающего сердечный выброс полностью.

ДЫХАНИЕ

Дыхание инициируется в инспираторном нейроне респираторного центра, расположенного в области дна четвертого желудочка. По окончании вдоха активизируются нисходящие моторные нейроны латеральных и вентральных столбов спинного мозга, в передних рогах которого они образуют синапсы с нервами, иннервирующими дыхательную мускулатуру. С началом мышечного сокращения нервно-мышечные веретена получают нагрузку, в соответствии с которой они регулируют активность клеток передних рогов до уровня, необходимого для развития достаточного усилия.

Диафрагма является основной дыхательной мышцей. Сокращение инвертированных J-образных волокон опускает диафрагму, что влечет

за собой соответствующее снижение внутриплеврального давления. Одновременно происходит сокращение мышц, расширяющих верхние дыхательные пути (*alae nasi*, *tensor palatini*, *palatoglossus*, *myoglossus*, *posterior cricoarytenoid*), что ведет к открытию дыхательных путей и препятствует развитию коллабирующих сил, обусловливаемых отрицательным субатмосферным давлением. Ременные и межреберные мышцы также сокращаются, стабилизируя верхнюю часть грудной клетки, предотвращая западение ее податливых участков и способствуя расширению нижних отделов грудной клетки за счет движения ребер по типу «букет в руке».

Нарастающее субатмосферное давление в плевральной полости приводит к увеличению объема легких и расширению внутригрудных дыхательных путей. Воздух проходит через нос (где он согревается и увлажняется), через глотку, гортань, трахею и бронхи, достигая терминальных бронхиол. На этом этапе увеличение общей площади поперечного сечения дыхательных путей становится столь существенным, что заметного движения массы газа уже не происходит, и альвеолярный газообмен осуществляется путем диффузии. Расстояние при этом составляет менее 5 мм и эквилибрация занимает менее 1 с.

Вдыхаемый воздух распространяется в легких неравномерно, являясь преимущественно в наиболее перфузируемые области (зависимые зоны легких). Окончательное соотношение кровотока и газообмена достигается при помощи механизма гипоксической легочной вазоконстрикции.

Кислород диффундирует из терминальных бронхиол через респираторные бронхиолы и альвеолярные мешочки в альвеолы. Затем он диффундирует через альвеолярный эпителий, базальные мембраны, эндотелий капилляров, плазму и мембрану эритроцитов, где связывается гемоглобином. Двуокись углерода диффундирует в обратном направлении.

По мере реализации вдоха возрастает афферентная нейрональная активность с рецепторов растяжения в легких, грудной клетке и мышцах, что в совокупности с нарастанием обратной информации от собственно инспираторных нейронов ведет к прекращению вдоха.

Следующий затем выдох осуществляется в основном пассивно, за счет эластической энергии легких и грудной стенки, обеспечивающих силу, необходимую для преодоления сопротивления потоку воздуха при его прохождении из бронхиального дерева и верхних дыхательных путей. Как только объем воздуха достигает функциональной остаточной емкости легких (ФОЕЛ), активность экспираторных нейронов падает, а инспираторных — возрастает, знаменуя собой начало следующего дыхательного цикла.

КОНТРОЛЬ ДЫХАНИЯ

Дыхание регулируется респираторными нейронами (больше известными под названием «дыхательный центр») с целью поддержания постоянства гомеостаза. Напряжение

двуокси углерода в артериальной крови поддерживается на уровне 5,3 кПа (40 мм рт. ст.); таким образом, в норме основной определяющей минутной вентиляции (V) является продукция двуокси углерода (V_{CO_2}), которая в свою очередь определяется метаболической активностью организма и источником энергии. При углеводной диете вентиляция выше [дыхательный коэффициент (ДК) = 1,0], чем при жировой (ДК = 0,7), так как в последнем случае энергозатраты на продукцию единицы CO_2 больше.

Дыхание изменяется и под действием многих других факторов, в частности из высших отделов мозга, включая его кору. Характеристики дыхания могут меняться при разгоне, приеме пищи, питье. Ожидание физической нагрузки, как и сама нагрузка усиливает дыхание. Дыхательный центр также поддерживает баланс между глубиной дыхания (дыхательный объем — DO , или V_t) и его частотой с целью минимизации кислородной цены дыхания ($V_{O_2, resp}$). Увеличение эластической работы дыхания (при отеке или фиброзе легких) ведет к возрастанию частоты дыхания, в то время как усиление работы по преодолению сопротивления (при астме) ведет к повышению DO .

Дыхание может изменяться также под влиянием Pa_{CO_2} , артериального рН и Pa_{O_2} (первые два — через центральные хеморецепторы, а последний — через периферические хеморецепторы).

Центральный контроль

Центральные хеморецепторы лежат в области дна четвертого желудочка и являются либо нейронами, ответственными за генерирование дыхательного ритма, либо рецепторами, тесно с ними связанными. Эти клет-

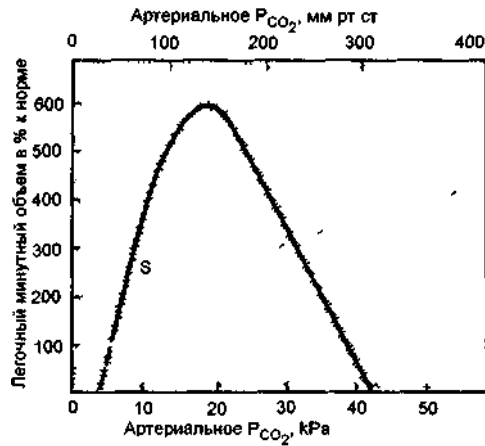


Рис. 1.1. Полный респираторный ответ на двуокись углерода. Только прямая часть восходящей ветви кривой была определена у человека, участок кривой S используется для количественной характеристики ответа

ки реагируют на изменения рН интерстициальной жидкости, а их чувствительность к изменениям Pa_{CO_2} является отчасти следствием слабых буферных свойств спинномозговой жидкости (СМЖ) по сравнению с кровью. Ответ бывает очень быстрым, и введение крови с повышенным Pa_{CO_2} в сонную артерию экспериментального животного во время вдоха приводит к увеличению этого дыхательного цикла. Изменения V (минутной вентилиции) по отношению к Pa_{CO_2} имеют приблизительно линейную форму до уровня Pa_{CO_2} около 12 кПа (90 мм рт. ст.) и в среднем составляют примерно 15 л/мин/кПа (рис. 1 1).

Периферические хеморецепторы

Периферические хеморецепторы расположены в особых тельцах каротидных синусов и аорты. Прежде всего они рассматриваются как сенсоры доставки кислорода, поскольку реагируют как на изменения Pa_{O_2} , так и на изменения скорости крово-

тока. Каротидные тельца эффективно контролируют обеспечение кислородом мозга (органа, наиболее легко повреждаемого гипоксией). Механизм, по-видимому, подобен таковому в центральных хеморецепторах, где чувствительные клетки реагируют на изменения рН. Вентиляторный ответ на гипоксемию показан на рис. 1.2; если Pa_{CO_2} остается постоянным, изменения экспоненциальны Pa_{O_2} . Ответ носит линейный характер, если оксигенация выражается как насыщение оксигемоглобина (Sa_{O_2}). При одновременном увеличении Pa_{CO_2} ответ выражен значительно сильнее.

Респираторные рефлексy

Кашель

Кашель является способом удаления нежелательных материалов из дыхательных путей. Он повышает эффективность мукоцилиарного механизма удаления мелких твердых частиц. Кашель может быть иницииро-

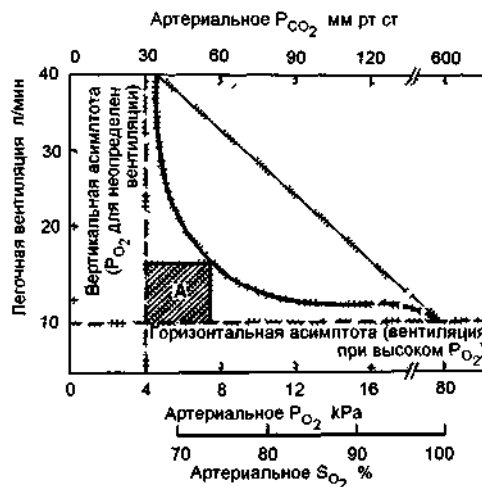


Рис. 1.2. Вентиляционный ответ на гипоксемию, выраженный как Pa_{O_2} (жирная линия) и Sa_{O_2} (тонкая линия)

ван сознательно, но обычно он бывает спонтанной реакцией на стимуляцию рецепторов дыхательных путей. Он состоит из максимального вдоха с последующим форсированным выдохом против закрытых голосовых связок; при этом внутригрудное давление может достигать 80 см вод. ст. Затем голосовые связки открываются, позволяя реализовать выдох с максимальной скоростью. Повышенное внутригрудное давление вызывает динамическое сдавление бронхов, что еще больше увеличивает скорость выдыхаемого воздуха, которая часто достигает скорости звука и создает срезающее усилие, отделяющее мокроту от слизистой оболочки. В процессе кашля волна динамического сдавления прочищает бронхи, продвигаясь от малых бронхов к большим.

Таким образом, для эффективного кашля необходимы три элемента: адекватный инспираторный объем, адекватное экспираторное усилие и функционирующие голосовые связки. Отсутствие любого из этих элементов ведет к нарушению процесса кашля и задержке мокроты.

Ларингоспазм

Ларингоспазм филогенетически является весьма примитивным рефлексом, предназначенным для защиты легких от вдыхания вредных веществ. Он индуцируется стимуляцией как химических, так и тактильных рецепторов выше и ниже голосовых связок. Рефлекс менее выражен у пожилых.

Пробуждение

Способность к пробуждению и выходу из состояния седатации или сна в ответ на апноэ, обструкцию дыхательных путей или необходимость откашляться является важной респи-

раторной реакцией. Она притупляется во время нормального сна, а также под действием седативных и анальгетических препаратов, таких как морфин, и может оказаться решающим фактором в развитии послеоперационных осложнений.

МЕХАНИКА ДЫХАНИЯ

Респираторная система может быть определена как спадающийся эластический мешок (легкие), окруженный полужестким каркасом (грудная клетка) с поршнем с одной стороны (диафрагма), который снабжается через разветвленную сеть полужестких трубок (дыхательные пути и бронхиальное дерево). Объем системы в покое сбалансирован между тенденцией легких к спадению, а грудной клетки – к расширению и, с другой стороны, положением диафрагмы.

Легочные объемы

Общий объем респираторной системы (общая емкость легких – ОЕЛ) при максимально глубоком добровольном вдохе у среднего взрослого составляет примерно 3-6 л и зависит скорее от роста, нежели от массы тела. Он может быть разделен на часть, участвующую в газообмене (альвеолярный объем), и часть, не принимающую в нем участия (мертвое пространство). Альвеолярный объем также может быть разделен на часть, которая может быть измерена возле губ (жизненная емкость легких – ЖЕЛ), и часть, остающуюся в легких даже после максимального выдоха (остаточный объем – ОО) (рис. 1.3). Эти объемы мало зависят от положения тела в отличие от объема, остающегося в легких после нормального выдоха (функциональная остаточная емкость). ФОЕЛ зависит от положения тела: она быва-

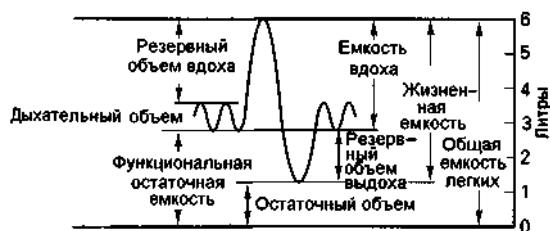


Рис. 1.3. Статические легочные объемы у нормального взрослого мужчины с массой тела 70 кг.

ет наибольшей в положении стоя и **наименьшей** — в положении лежа с опущенным головным концом; изменения обуславливаются в основном движением диафрагмы. Объемом закрытия (ОЗ) называется тот объем легких, при котором мелкие воздухоносные пути зависимой части легких начинают спадаться в процессе выдоха. Обычно ОЗ меньше ФОЕЛ, но больше остаточного объема. Это может быть продемонстрировано на выдохе до ОО, за которым неизбежно следует вздох для расправления спавшегося легкого. ОЗ увеличивается с возрастом, а ФОЕЛ снижается вследствие целого

Таблица 1.1. Факторы, влияющие на функциональную остаточную емкость легких (ФОЕЛ)

Факторы, снижающие ФОЕЛ

Возраст
Положение тела — на спине
Анестезия — во время операции
Абдоминальные и торакальные операции — послеоперационный период
Фиброз легких
Отек легких
Ожирение
Интраабдоминальный объем — беременность, опухоль, асцит
Аномалии грудной клетки
Сниженный мышечный тонус

Факторы, увеличивающие ФОЕЛ

Повышенное внутригрудное давление — ПДКВ, НПДДП
Эмфизема
Астма

ряда факторов (табл. 1.1), и если ОЗ превышает ФОЕЛ, зависимая часть легких коллабируется при нормальном дыхательном цикле, что ведет к гипоксемии.

Вышеописанные объемы получают при медленном дыхании, когда сопротивление дыхательных путей не имеет значения. Для клинической оценки пациента более полезны динамические легочные объемы, такие как форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ) и объем форсированного выдоха за 1 с (ОФВ₁). Лимитирующим фактором при форсированном выдохе является динамическая компрессия внутригрудных дыхательных путей вследствие повышения внутригрудного давления.

Растяжимость

И легкие, и грудная стенка требуют приложения растягивающей силы, обычно выражаемой как изменение объема за единицу растягивающего давления (растяжимость) (мл/см вод. ст.); в обоих случаях она составляет примерно 200 мл/см вод. ст. Растяжимость респираторной системы в целом (100 мл/см вод. ст.) очевидно меньше составляющих ее компонентов и является результатом их взаимосложения ($1/200 + 1/200$). Кривая растяжимости легких показана на рис. 1.4. Растяжимость имеет в основном линейный характер, за исключением случаев легких небольшого объема или почти полностью расправленных. В первом случае это обусловлено необходимостью добавочного усилия для растяжения спавшихся участков легких и преодоления эффекта поверхностного натяжения, а во втором является следствием достижения эластичными волокнами предела их растяжимости.

Легкие демонстрируют гистерезис

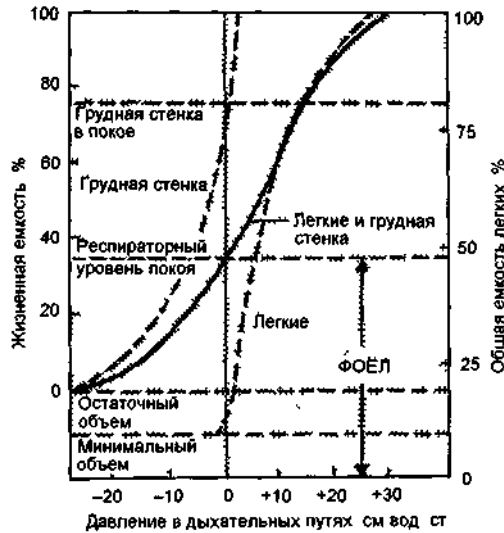


Рис. 1.4. Кривые растяжимости легких, грудной стенки и респираторной системы в целом. Последняя является результатом суммации отдельных кривых ФОЕЛ — баланс между легкими и грудной стенкой.

зис, т. е. растяжимость во время вдоха и выдоха различна. Это обусловлено действием альвеолярного сурфактанта и не проявляется при растяжении легких жидкостью.

Сурфактант

Поскольку альвеолы определяются как множество взаимосоединяющихся пузырьков, можно было бы ожидать, что нормальный эффект поверхностного натяжения приведет к их слиянию через «поглощение» мелких пузырьков большими. Этого, однако, не происходит вследствие наличия поверхностно-активного вещества — дипальмитоил-лецитина, секретируемого альвеолярными клетками II типа. С уменьшением размера альвеол концентрация сурфактанта в поверхностном слое жидкости возрастает, что эффективно снижает поверхностное натяже-

ние. Спавшиеся легкие и небольшие отделы дыхательных путей не имеют контакта воздух — жидкость; следовательно, для их открытия требуются дополнительные силы.

Сопротивление

Потоку воздуха в легкие и из них препятствуют сопротивление трения дыхательных путей и (в меньшей степени) инерция газа. Важен тип потока, так как ламинарный поток предполагает меньшее сопротивление, чем переходный или турбулентный. Ламинарный поток имеет место при медленном газотоке и в мелких бронхах. В более крупных дыхательных путях и в ветвях бронхиального дерева может возникать переходный или турбулентный поток.

Соотношение скорости ламинарного потока (V) и управляющего давления ($5P$) описывается уравнением Пуазейля:

$$\dot{V} = \frac{\delta P \eta r^4}{8 \eta L},$$

где r — радиус трубки, L — ее длина, η — вязкость газа. Следует отметить, что радиус трубки имеет решающее значение, так как двукратное уменьшение диаметра трубки при неизменном $8P$ сокращает поток в 16 раз, что является важным фактором в педиатрической практике.

Сопротивление дыхательных путей связано с легочным объемом — оно снижается при расправлении легких. Оно также связано с бронхомоторным тонусом и толщиной слизистого слоя.

ВЕНТИЛЯЦИОННО-ПЕРФУЗИОННОЕ СООТНОШЕНИЕ

Как отмечалось ранее, задачей легких является газообмен, осуществляемый путем обеспечения контакта

вдыхаемого газа с кровью легочных капилляров. В обычных условиях распределение вентиляции и перфузии соотносится почти идеально. Основным определяющим моментом в распределении перфузии является гравитация, не находящаяся под контролем организма; таким образом, основная роль в обеспечении адекватного соотношения при изменении положения тела принадлежит распределению вентиляции.

Распределение перфузии

Основное влияние на распределение перфузии в легких оказывает гравитация. Наилучшим образом перфузируются зависимые участки легких. В положении стоя могут быть выделены три отличающиеся друг от друга зоны перфузии (рис. 1.5). В верхней зоне альвеолярное давление превышает легочное артериальное и легочное венозное давление, и кровоток здесь практически отсутствует. В норме таких зон нет, но они могут возникнуть в условиях гиповолемии и при повышении альвеолярного давления. В средней зоне альвеолярное давление меньше легочного артериального, но больше венозного. В нижней зоне артериальное и венозное легочное давление превышает альвеолярное. В двух последних случаях кровоток возрастает в более зависимых областях.

В пределах вещества легких легочные артерии разветвляются, следуя лобарному строению бронхов. Легочные капилляры образуют плотную сеть вокруг альвеол. Ядра эндотелиальных клеток и поддерживающие коллагеновые волокна организованы таким образом, что они находятся на противоположной стороне альвеолы и диффузия газа осуществляется через истонченную служебную стенку, состоящую только из ровного слоя эпителиальных и эн-

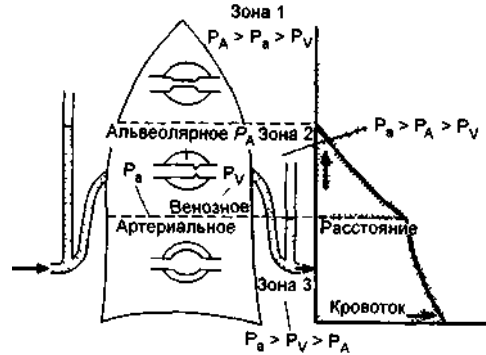


Рис. 1.5. Соотношение давления потока в различных частях легких в положении стоя. Описание трех зон дано в тексте (По West et al, 1964)

дотелиальных клеток и спаянных с ними базальных мембран (рис. 1.6). Эритроцит, проходя по легким, пересекает 2 или 3 альвеолы.

Диффузия CO_2 и кислорода происходит очень быстро, поэтому в нормальных условиях насыщение гемоглобина кислородом должно завершиться раньше, чем эритроцит сможет преодолеть половину своего пути.

Распределение вентиляции

Направление вдыхаемого газа к зависимым участкам легких обеспечивается целым рядом факторов. Основным фактором является растяжимость различных частей легких. Градиент давления, существующий на всем протяжении плевральной полости благодаря собственному весу легких, менее отрицателен в базальных отделах по сравнению с верхушечными. Таким образом, различные области легких находятся на разных участках кривой растяжимости (рис. 1.7). Изменения внутриплеврального давления во время вдоха (обычно около 5 см вод. ст. при среднем ДО) одинаковы для

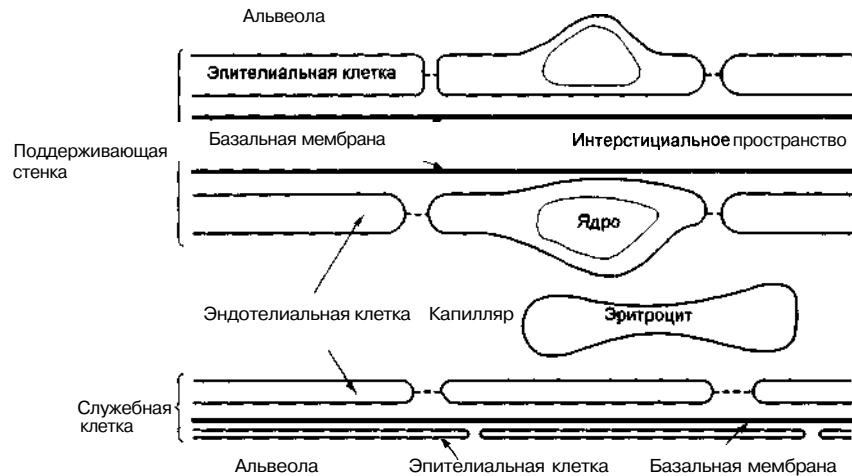


Рис. 1.6. Альвеолярная стенка в разрезе

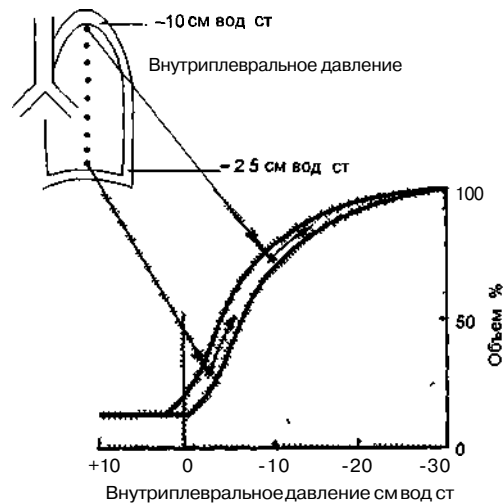


Рис. 1.7. Регионарные различия кривой объем — давление в легких. При одинаковом изменении давления отмечается большее изменение объема в основании легкого по сравнению с его верхушкой.

всех частей легких, однако в зависимых частях легких они обуславливают более значительное увеличение объема, чем в независимых частях.

Гипоксическая легочная вазоконстрикция

Описанный выше механизм поддержания вентиляционно-перфузионного соотношения весьма эффективен, но местная тонкая регуляция достигается за счет локальной рефлекторной вазоконстрикции в снабжающих легочных артериях в ответ на альвеолярную гипоксемию. Этот механизм не имеет большого значения в нормальных легких, но он очень важен при таких заболеваниях, как пневмония, или в процессе однолегочной анестезии в торакальной хирургии.

Мертвое пространство, вентиляционно-перфузионное соотношение и шунт

В идеально вентилируемом легком отношение вентиляции и перфузии (V/Q) равно 1,0. Если вентиляция превышает перфузию, это отношение составляет > 1 , а при отсутствии перфузии его величина бесконечна. Напротив, если перфузия превышает вентиляцию, то $V/Q < 1$, при отсут-

ствии вентиляции это отношение равно нулю. В первом случае включается часть мертвого пространства, а во втором - часть внутрилегочного шунта.

Мертвое пространство

Мертвым пространством называется та часть респираторной системы, которая не участвует в газообмене. Оно включает анатомическое мертвое пространство (верхние дыхательные пути и трахеобронхиальное дерево вплоть до дыхательных бронхиол) и физиологическое мертвое пространство - та часть легких, где $\dot{V}/Q > 1$. Анатомическое мертвое пространство у среднего взрослого составляет примерно 150 мл и может быть уменьшено за счет эндотрахеальной трубки. Более полезно определение отношения объема мертвого пространства (ОМП) к дыхательному объему.

Объем CO_2 , выдыхаемого за время одного дыхательного цикла, является производным ДО и смешанной выдыхаемой концентрации (FE_{CO_2}). Он состоит из альвеолярного газа (V_A), концентрация CO_2 которого не отличается от таковой в артериальной крови, и мертвого пространства, не содержащего CO_2 . Концентрация газа может быть конвертирована в парциальное давление, если известно барометрическое давление. $V_A = \text{ДО} - \text{ОМП}$; следовательно:

$$\text{ДО} \times PE_{\text{CO}_2} = (\text{ДО} - \text{ОМП}) \times Pa_{\text{CO}_2}.$$

Это уравнение может быть преобразовано в уравнение Бора:

$$\frac{\text{ДО}}{\text{ОМП}} = \frac{Pa_{\text{CO}_2} - PE_{\text{CO}_2}}{Pa_{\text{CO}_2}}.$$

В нормальных условиях это отношение составляет примерно 0,3 при колебаниях дыхательного объема в весьма широких пределах -

от 50 мл до 1,5 л. При более высоких значениях дыхательного объема мертвое пространство больше анатомического вследствие расширения дыхательных путей и усиления вентиляции верхних отделов легких, где $\dot{V}/Q > 1$. Когда дыхательный объем меньше анатомического мертвого пространства, кажущееся мертвое пространство сокращается за счет газотока в дыхательных путях, который приобретает тенденцию к аксиальности. Прилежащая к стенкам дыхательных путей часть газа движется очень медленно, что уменьшает эффективный диаметр дыхательных путей.

Шунт

Напряжение кислорода в артериальной крови (Pa_{O_2}) меньше, чем в альвеолах (PA_{O_2}). Эта разница ($PA_{\text{O}_2} - Pa_{\text{O}_2}$) обусловлена диффузионным градиентом (по обе стороны альвеоларно-капиллярной мембраны) и разведением крови легочных капилляров кровью, минующей легкие (бронхиальная циркуляция, тебевиевы вены, пороки сердца), а также поступающей из областей легких с $\dot{V}/Q < 1$. Для удобства различные причины существования разницы $A - a$ можно объединить и легкие считать совершенно нормальными, однако при том, что сердечный выброс (Q_t) имеет часть, обходящую легкие или шунтирующуюся через них (Q_s). Отношение $Q_s - Q_t$ (истинно шунтирующая фракция) описывается аналогично уравнению Бора:

$$\frac{\dot{Q}_s}{\dot{Q}_t} = \frac{Cc'_{\text{O}_2} - Ca_{\text{O}_2}}{Cc'_{\text{O}_2} - C\bar{v}_{\text{O}_2}},$$

где Cc'_{O_2} , Ca_{O_2} , $C\bar{v}_{\text{O}_2}$ - содержание кислорода (мл/100 мл крови) в конце легочного капилляра, в артериальной и смешанной венозной крови соответственно. Определение истинного шунта, в норме составляющего

менее 4% сердечного выброса, целесообразно при оценке пациента в критическом состоянии.

ГАЗООБМЕН И ПЕРЕНОС ГАЗОВ

Утилизация кислорода и продукция CO_2 имеют место в митохондриях. В этом разделе описаны средства доставки газов из атмосферы к клеткам и обратно.

Кислород

Кислородный каскад

Кислородный каскад (рис. 1.8) — это удобный способ демонстрации этапов изменения градиента концентрации кислорода на его пути из атмосферы к митохондриям.

Парциальное давление кислорода во вдыхаемом воздухе (PI_{O_2}) составляет приблизительно 21 кПа (160 мм рт. ст.) и определяется барометрическим давлением (P_B) и фракционной концентрацией кислорода (FI_{O_2}) (0,21).

$$PI_{O_2} = P_B \times FI_{O_2}.$$

Вдыхаемый газ «разводится» в присутствии водяных паров, и когда он насыщен полностью, снижение определяется по следующей формуле:

$$PI_{O_2(\text{sat})} = (P_B - P_{H_2O}) \times FI_{O_2},$$

где P_{H_2O} — давление насыщения водяными парами при 37 °C (в норме 6,3 кПа, 47 мм рт. ст.). Вдыхаемый газ подвергается дальнейшему «разведению» за счет поступления двуокиси углерода и извлечения кислорода в альвеолах. При нормальной диете CO_2 продуцируется в несколько меньших количествах, чем потребляется кислород (дыхательный коэффициент $RQ < 1$), и напряжение альвеолярного кислорода (PA_{O_2})

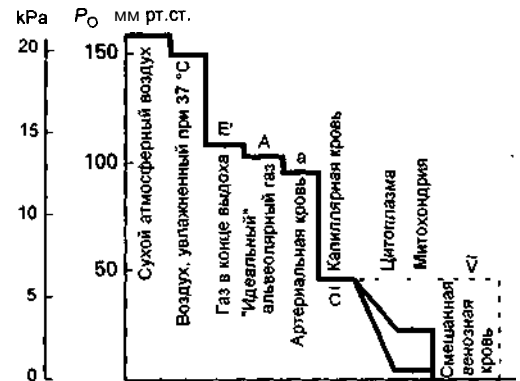


Рис. 1.8. Кислородный каскад.

определяется с помощью уравнения альвеолярного газа:

$$PA_{O_2} = PI_{O_2} - \frac{PA_{CO_2}}{RQ}.$$

Как упоминалось выше, разница между PA_{CO_2} и Pa_{CO_2} очень мала, и в приведенном уравнении данные величины могут быть взаимозаменяемыми. Это весьма важное уравнение: в частности, оно дает возможность определить влияние изменения минутной вентиляции (гипо- или гипервентиляции) на Pa_{O_2} . Взаимоотношение альвеолярной вентиляции (V_A) и PA_{CO_2} показано на рис. 1.9 и носит экспоненциальный характер. Так, двукратное увеличение $\dot{V}_A$ приводит к уменьшению PA_{CO_2} вдвое, а уменьшение V_A в 2 раза приводит к двукратному увеличению PA_{CO_2} . Если это изменение вводится в уравнение альвеолярного газа, то взаимосвязь V_A и PA_{O_2} показанная на рис. 1.9, становится очевидной. Представлены две кривые: верхняя — для $FI_{O_2} = 0,3$ и нижняя — для $FI_{O_2} = 0,21$. Можно видеть, что при снижении V_A быстро развивается гипоксемия, легко корригируемая небольшим увеличением FI_{O_2} , в то время как гипервентиляция приво-

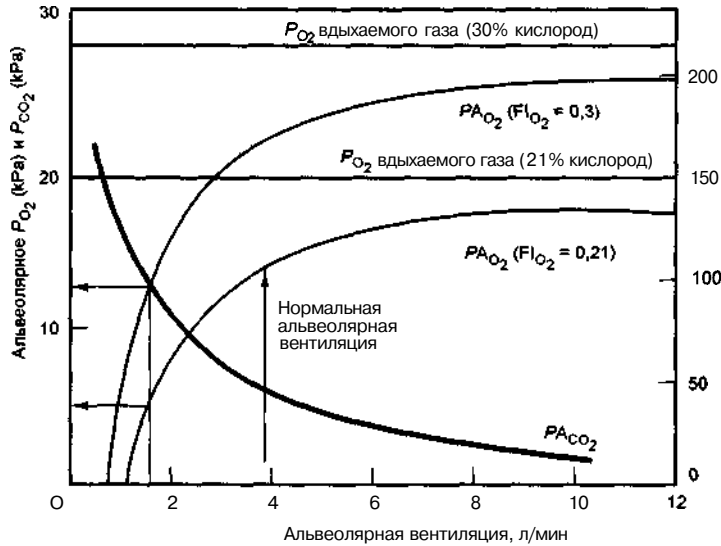


Рис. 1.9. Влияние изменения альвеолярной вентиляции на P_{aCO_2} (жирная линия) и P_{aO_2} (тонкая линия). Показано также влияние повышения FI_{O_2} (от 0,21 до 0,3) на P_{aO_2}

дит лишь к незначительному повышению P_{aO_2} .

Затем кислород диффундирует из альвеол в эритроциты, где он связывается с гемоглобином.

Гемоглобин

Каждые 100 мл крови содержат около 20 мл кислорода, почти полностью переносимого гемоглобином. Кислород малорастворим в крови (0,023 мл/100 мл крови/кПа; 0,003 мл/100 мл крови/мм рт. ст.). Содержание кислорода в крови (C_{O_2}) таково:

$$C_{O_2} (\text{мл/100 мл крови}) = 0,023 \times P_{O_2} (\text{кПа}) + [1,34 \times \text{Hb} (\text{г/дл})] \times S_{O_2} (\%) / 100,$$

где S_{O_2} — насыщение оксигемоглобина. Каждая молекула гемоглобина может нести четыре молекулы кислорода: взаимосвязь P_{O_2} и S_{O_2} имеет уже знакомую сигмоидную форму кривой диссоциации оксигемоглоби-

на (рис. 1.10). Нормальное P_{aO_2} составляет примерно 13 кПа (100 мм рт. ст.), а S_{aO_2} — 97%, в то время как значения смешанной венозной крови (PV_{O_2} и SV_{O_2}) составляют 6 кПа (45 мм рт. ст.) и 75% соответственно. Заметим, что увеличение P_{aO_2} выше нормы мало влияет на содержание кислорода в артериальной крови вследствие плохой растворимости кислорода; таким образом, венозная точка изменяется незначительно даже при дыхании 100% кислородом. PV_{O_2} определяется балансом между поступлением кислорода и потребностью в нем. Так, повышение потребности (например, при ознобе) или понижение снабжения (при кардиогенном шоке) уменьшают PV_{O_2} , тогда как снижение утилизации (например, при отравлении цианидами) или избыточное снабжение (при сепсисе) увеличивают его.

Положение кривой лучше всего описывается при помощи P_{50} , значения P_{O_2} при 50% насыщении Hb

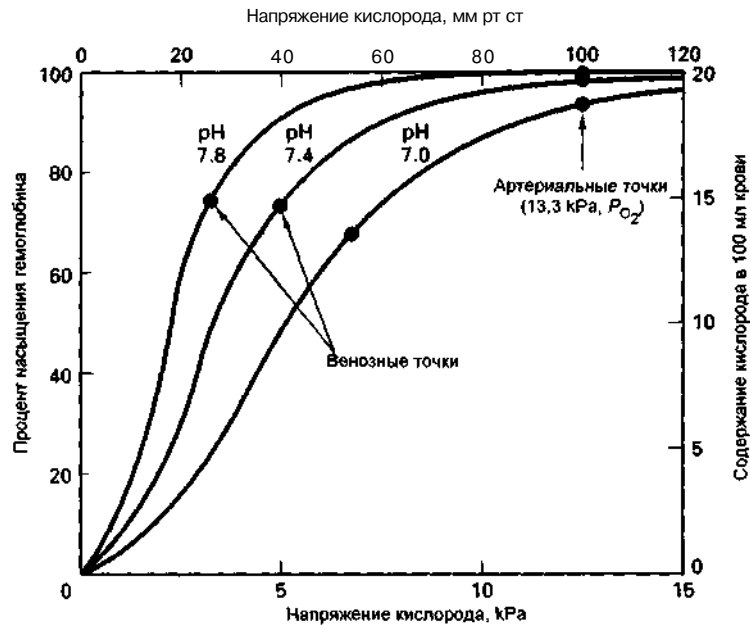


Рис. 1.10. Кривые диссоциации оксигемоглобина у взрослого с нормальным содержанием гемоглобина при нормальном pH, ацидозе и алкалозе.

(3,6 кПа, 27 мм рт. ст.). На эту кривую могут влиять несколько факторов. Повышение температуры, P_{CO_2} , концентрации водородных ионов (снижение pH) и концентрации 2,3-дифосфоглицерата сдвигают кривую вправо, в то время как при понижении всех этих факторов кривая сдвигается влево. Смещение кривой вправо (ацидоз) слегка понижает сродство к кислороду в легких, но повышает доступность кислорода в тканях. Напротив, смещение кривой влево (алкалоз) немного повышает потребление в легких, но делает ткани несколько гипоксичными с целью достижения такой же экстракции кислорода. Некоторое смещение кривой при изменении pH и P_{CO_2} , которое происходит в нормальных физиологических условиях в легких и тканях для улучшения транспорта кислорода, известно как эффект Бора.

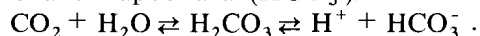
Последний отрезок диффузионного пути кислорода — это путь от гемоглобина к митохондриям, где P_{O_2} составляет лишь 0,5–3 кПа (4–23 мм рт. ст.).

Запас кислорода в организме ограничен приблизительно 1500 мл, из которых примерно 750 мл связаны с гемоглобином, 500 мл присутствуют в легких и 250 мл связаны с миоглобином. Анализ кривой диссоциации оксигемоглобина показывает, что доступной является лишь половина кислорода, связанного с гемоглобином, и почти недоступен кислород, связанный с миоглобином. Таким образом, запасы, возможные для использования в случае апноэ, составляют менее 1000 мл (или 4 мин при нормальном V_{O_2}), равном 250 мл/мин. В случае остановки сердца легочные запасы оказываются недоступными, а поскольку

ку мозг вовсе не имеет запаса кислорода, потеря сознания наступает через 10 с. Преоксигенация 100% кислородом повышает запасы примерно до 4500 мл, увеличивая тем самым потенциальную продолжительность апноэ по меньшей мере в 4 раза.

Двуокись углерода

Каскад двуокиси углерода проходит в обратном направлении – от митохондрий к атмосфере. Двуокись углерода растворяется в воде гораздо лучше, чем кислород, и диффундирует значительно легче. Большая часть CO_2 переносится кровью в виде иона бикарбоната (HCO_3^-):



Первая часть реакции протекает медленно и ускоряется карбоангидразой, присутствующей в эритроцитах. Появляющийся при этом водородный ион связывается белком (главным образом редуцированным гемоглобином), обладающим буферными свойствами (эффект Холдейна), а HCO_3^- диффундирует в эритроцит в обмен на хлорид (сдвиг Гамбургера). В легких происходит обратный процесс, заканчивающийся элиминацией CO_2 .

ВЛИЯНИЕ АНЕСТЕЗИИ НА ДЫХАНИЕ

Угнетающее влияние анестетиков на дыхание известно с давних пор, когда глубина, характер и частота дыхания оценивались как основные клинические признаки глубины анестезии.

Респираторный контроль

Все ингаляционные и внутривенные анестетики, а также опиоидные анальгетики угнетают дыхание и снижают

чувствительность к CO_2 . Результат их воздействия неодинаков: для опиоидов характерно снижение частоты дыхания, тогда как некоторые ингаляционные анестетики, такие как трихлорэтилен, могут ее увеличивать. Уже небольшие концентрации ингаляционных анестетиков нарушают функцию центра, управляющего вентиляцией в условиях гипоксии.

Во время анестезии угнетаются и другие респираторные реакции, такие как пробуждение в ответ на обструкцию дыхательных путей и кашель. Дыхание во время анестезии имеет тенденцию к регулярности, без вставочных вдохов, наблюдаемых при полном бодрствовании.

Механика дыхания

Во время индукции анестезии ФОЕЛ уменьшается приблизительно на 0,5 л, вероятно, вследствие смещения диафрагмы в краниальном направлении. Этот эффект наиболее выражен в условиях нейромышечного блока. Торакальный компонент вдоха также ослабевает, а активность абдоминальных мышц, участвующих в выдохе, возрастает, что придает дыханию определенный характер, часто наблюдаемый при анестезии с сохранением спонтанной вентиляции.

Соотношение вентиляции и перфузии

Индукция анестезии не влияет на распределение перфузии, за исключением ситуаций, когда повышенное вследствие ИВЛ внутригрудное давление может снизить сердечный выброс и увеличить или создать зону в легких, где альвеолярное давление превысит легочное артериальное давление, увеличив таким образом мертвое пространство.

Распределение вентиляции нарушается при спонтанном дыхании и

ухудшается при ИВЛ, когда имеет место снижение вентиляции в зависимых областях легких. В этих областях образуются ателектазы. Ингаляционные анестетики уже в низких концентрациях вызывают гипоксическую легочную вазоконстрикцию и преобладающим эффектом у анестезированных пациентов становится увеличение как мертвого пространства, так и шунтирования. Во время общей анестезии Pa_{CO_2} обычно повышается, а Pa_{O_2} — снижается, что делает наиболее приемлемым введение газовой смеси с FI_{O_2} около 0,3.

Транспорт газов и газообмен

Как подчеркивалось выше, газообмен во время анестезии ухудшается, и транспорт кислорода может нарушаться при уменьшении сердечного выброса. Однако снижение уровня метаболизма имеет тенденцию к компенсации сокращения доставки кислорода. Снижением Pa_{CO_2} гипервентиляция уменьшает доставку кислорода, сдвигая кривую диссоциации оксигемоглобина влево (см. выше). Сопутствующая вазоконстрикция приводит к дальнейшему ухудшению оксигенации тканей.

Повышенное потребление кислорода

Озноб нередко возникает в послеоперационный период, вызывая значительное увеличение потребления кислорода. Сердечный выброс не может повышаться бесконечно, и напряжение кислорода смешанной венозной крови снижается. Это повышает значимость внутрилегочного шунтирования, обусловленного ателектазированием и отношением V/Q , ухудшает артериальную оксигенацию и нередко создает «порочный круг».

Эффект второго газа

В нормальных условиях из легких поглощается только кислород, а потребления азота не происходит. Если в легкие вводится быстро поглощающийся второй газ (например, закись азота), то его усвоение приводит к «концентрированию» газов, остающихся в альвеолах. Влияние на кислород не имеет клинического значения, но повышение концентрации ингаляционных анестетиков ускоряет индукцию анестезии.

При прекращении подачи закиси азота происходит обратное. Элиминация газа «разводит» альвеолярные газы и может привести к значительной гипоксемии, если только не повысится FI_{O_2} . Эффект сохраняется около 5 мин после прекращения подачи закиси азота.

НЕРЕСПИРАТОРНЫЕ ФУНКЦИИ

Кислотно-щелочной баланс

Поддержание нормального артериального pH весьма существенно для функционирования клеток, и респираторная система обеспечивает средства быстрой регуляции путем контроля элиминации очень важной кислоты — угольной.

Преобразование приведенного выше уравнения связывания CO_2 позволяет получить хорошо знакомое уравнение Гендерсона-Гассельбаха. Можно видеть, что изменения Pa_{CO_2} влияют на pH.

$$pH = pK + \frac{[HCO_3^-]}{s \times Pa_{CO_2}}$$

Снижение плазменного pH стимулирует респираторный центр через центральные хеморецепторы, повышая альвеолярную вентиляцию и понижая Pa_{CO_2} . Наглядным примером такого влияния может служить диабетический кетоацидоз, при ко-

тором больные обычно имеют гипервентиляцию, что демонстрирует респираторную компенсацию метаболического ацидоза.

При метаболическом алкалозе, когда Pa_{CO_2} возрастает, происходит обратное. Метаболическая компенсация наблюдается также при хронических изменениях респираторного компонента кислотно-щелочного баланса. При хронически сниженном Pa_{CO_2} , например в условиях высокогорья, когда пониженное Pa_{O_2} стимулирует дыхание, возрастают почечные потери бикарбонатного иона, что имеет целью вернуть pH к норме. Например, когда Pa_{CO_2} хронически повышено при дыхательной недостаточности, для поддержания баланса почки задерживают бикарбонат.

Метаболизм

В легких имеется немало ферментативных систем, обнаруживаемых в печени, но поскольку их метаболическая масса значительно меньше, их вклад в общий метаболизм препаратов невелик. Тем не менее они имеют существенные метаболические и синтетические функции.

Синтез

Сурфактант синтезируется альвеолярными клетками II типа и необходим для поддержания стабильности альвеол (см. выше). Прodуцируются также факторы свертывания, включая гепарин и различные компоненты легочных защитных механизмов, которые обсуждаются ниже.

Метаболические реакции

Наиболее известной метаболической функцией легких является превращение неактивного ангиотензина I в активный ангиотензин II. Некоторые

другие гормоны инактивируются, проходя через легкие. К ним относятся норадреналин, серотонин, брадикинин, простагландины и лейкотриены.

В легких активна главная оксидантная система – цитохром P-450, и некоторые (в основном щелочные) препараты метаболизируются здесь до определенных стадий. Однако вклад легких в метаболизм лекарств невелик по сравнению с печенью.

Фильтрация

Любые плотные вещества, включая тромбы, попадающие в венозную систему, проходят через легкие. Если рассматривать легкие в качестве фильтра, теоретический размер пор составит примерно 70 мкм, хотя на практике через легкие проходят гораздо более крупные частицы (предположительно через артериовенозные соединения).

Легкие обладают активной протеолитической системой для растворения фибриновых сгустков, а в эндотелии содержится активатор плазмина, конвертирующий плазминоген в плазмин. Легкие также богаты гепарином и тромбопластином и, возможно, играют роль в регуляции свертывания.

Легочные защитные механизмы

Вдыхаемый воздух содержит частицы пыли и переносимые ими бактерии и вирусы. Респираторная система располагает несколькими вариантами защиты нижних дыхательных путей и альвеол. Первичной защитой является полость носа, поверхность которой выстлана реснитчатым эпителием, продуцирующим слизь. Носовые раковины обеспечивают турбулентность, позволяющую избежать прямого проникновения воздуха без контакта с поверх-

ностью. Слизистая оболочка в ответ на вдыхание раздражающих веществ набухает и секретирует избыточное количество слизи, что хорошо известно всем, кто хотя бы однажды простужался. Трахеобронхиальное дерево также выстлано реснитчатым эпителием и имеет железы, вырабатывающие слизь. Реснички выталкивают слизистый покров с захваченными им частичками по направлению к глотке, где они проглатываются со слюной. Кашель (см. выше) также вносит свой вклад в удаление слизи.

Клеточные механизмы

Легочные макрофаги обнаруживаются на всем протяжении дыхательных путей и альвеол. Они фагоцитируют вдыхаемые частички и микроорганизмы, синтезируя ряд протеаз для уничтожения бактерий. Для защиты собственных тканей от повреждающего действия этих протеаз лег-

кие содержат альфа-1-антитрипсин, инактивирующий протеазы. Кроме того, в макрофагах выделяются высокореактивные кислородные соединения, включающие супероксидные радикалы. Для защиты от повреждающего действия таких соединений в легких продуцируется супероксиддисмутаза. Слизистая оболочка легких секретирует также IgA, способствующий уничтожению микроорганизмов.

2. Физиология сердечно-сосудистой системы

Одной из функций сердечно-сосудистой системы является доставка кислорода и питательных веществ к различным органам и выведение метаболитов. Кроме того, сердечно-сосудистая система служит трубопроводом для клеток иммунной системы и гормонов.

Сердечно-сосудистая система может быть рассмотрена под двумя большими заголовками: периферическая циркуляция, «подгоняющая» кровоток к конкретным тканям, и сердце, генерирующее сумму отдельных потоков.

ПЕРИФЕРИЧЕСКАЯ ЦИРКУЛЯЦИЯ

В нормальных физиологических условиях кровоток через орган определяется его метаболическими требованиями. Кровоток в различных органах (в расчете на единицу массы ткани) значительно варьирует как в состоянии покоя, так и при максимальном потоке (рис. 2.1). Болезненные состояния, такие как гиповолемия и сепсис, а также медикаментозная терапия (включая анестезию) могут нарушать деятельность механизмов ауторегуляции, приводя к чрезмерной или недостаточной перфузии. Скорость кровотока определяется движущим давлением (разность среднего артериального давления и среднего венозного давле-

ния) и сопротивлением данному потоку.

$$\text{Кровоток} = \frac{\text{АД}_{\text{ср}} - \text{ВД}_{\text{ср}}}{\text{Сопротивление}}$$

Сопротивление кровотоку определяется тремя факторами: калибром и длиной сосудов, вязкостью крови и характером потока (турбулентный или ламинарный).

Профиль потока

При отсутствии в стенке сосудов возмущающих факторов (например, обусловленных атеромой) поток в них бывает ламинарным. Взаимосвязь движущего давления и потока в таких условиях выражается формулой Hagen – Poiseuille:

$$\dot{Q} = \frac{\pi r^4 \Delta P}{8l\eta},$$

где $\dot{Q}$ – расход жидкости; r – радиус сосуда, а l – его длина; ΔP – движущее давление, η – вязкость крови. Это отношение истинно лишь для стационарного потока ньютоновских жидкостей (т. е. жидкости, вязкость которой не зависит от скорости потока). Эти условия неприменимы для сердечно-сосудистой системы, где поток является пульсирующим, а вязкость крови определяется скоростью потока. Хотя такой подход является чрезмерным упро-

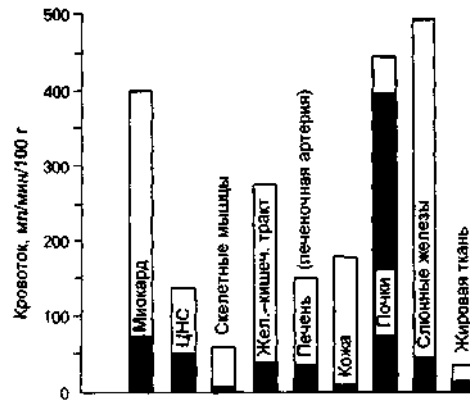


Рис. 2.1. Кровоток в состоянии покоя (темная часть столбиков) и при максимальной скорости потока (вся длина столбиков) в различных органах.

щением, он иллюстрирует критическую роль радиуса сосудов в определении скорости потока, поскольку взаимосвязь представляет четвертую силу радиуса.

Вязкость

Кровь является смесью растворов (например, электролитов и протеинов) и частиц (клетки и хиломикроны). При низких скоростях потока клетки тяготеют к агрегации, повышая тем самым вязкость. Это еще больше осложняется их тенденцией к концентрации в центре сосуда, где скорость крови наибольшая. Следовательно, гематокрит ниже всего на периферии просвета, где скорость наименьшая. Кровь имеет тенденцию вести себя, как ньютоновская жидкость, скорее *in vivo*, нежели *in vitro*. Тенденция эритроцитов к концентрации в центре сосуда обуславливает низкий гематокрит крови, входящей в боковые ответвления. Это явление, известное как «сепарирование плазмы», оказывает явное влияние на скорость потока и доставку кислорода.

Анемия снижает способность крови к переносу кислорода и приводит к повышению скорости кровотока для поддержания доставки кислорода. Увеличенный расход жидкости облегчается вторичным снижением вязкости вследствие уменьшения числа эритроцитов. Клинически наблюдается незначительное влияние на сердечный индекс до тех пор, пока концентрация гемоглобина не станет ниже 10 г/дл (рис. 2.2) – обычно допустимая нижняя граница при рутинной анестезии.

Летучие анестетики увеличивают вязкость крови при повышении ригидности эритроцитарной мембраны. Однако этот эффект невелик по сравнению с эффектом при анемии и не имеет существенного влияния на скорость объемного кровотока в тканях.

Контроль периферической циркуляции

Кровоток в капиллярном русле контролируется местными механизмами;

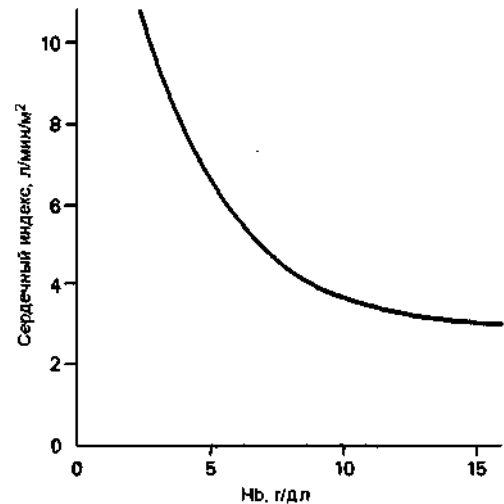


Рис. 2.2. Взаимосвязь концентрации гемоглобина и сердечного индекса при хронической анемии.

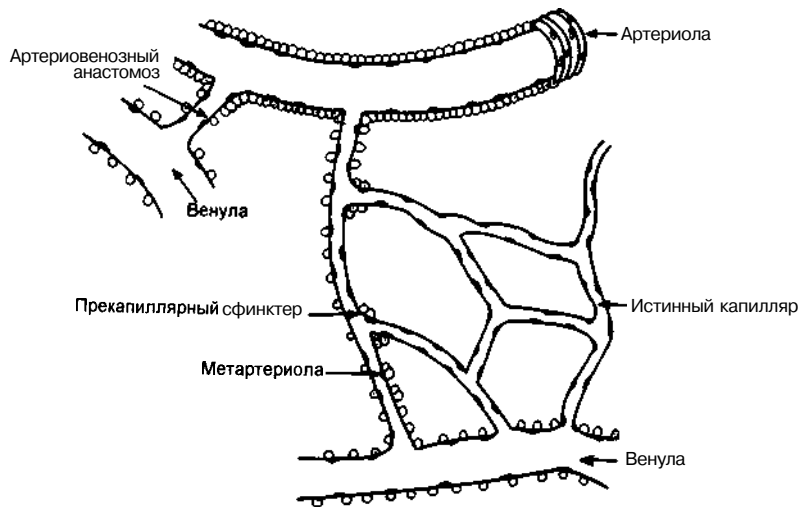


Рис. 2.3. Схематическое изображение микроциркуляции

в нормальных условиях МОС «подгоняется» соответственно общей потребности в кровотоке. Регуляторные механизмы обеспечивают поддержание перфузионного давления (артериальное давление) независимо от изменений общего кровотока и положения тела. Во время стресса (например, гиповолемия) регуляторные механизмы преобладают над местными в поддержании кровоснабжения жизненно важных органов — мозга, сердца, почек. Эти органы также обладают ауторегуляцией, т. е. имеют постоянный кровоток, несмотря на изменения перфузионного давления.

Сосудистое ложе (рис. 2.3)

Капилляры состоят из одного слоя эндотелиальных клеток, которые позволяют осуществляться свободному обмену питательных веществ и метаболитов между кровью и тканями. Не все капилляры бывают открытыми в одно и то же время; как правило, существуют предпочтитель-

ные пути, по которым кровь протекает значительно чаще.

Во многих тканях имеются также прямые артериовенозные анастомозы. В коже это облегчает потерю тепла при повышении тканевого кровотока без эффективной капиллярной перфузии.

Контроль кровотока в капилляре регулируется сокращением и расслаблением гладких мышц в метартериолах и прекапиллярных сфинктерах. Было показано влияние метаболитических факторов, таких как кислород, АТФ и ионы водорода, на капиллярный кровоток, но его конкретные механизмы не выяснены.

Местная регуляция кровотока метаболитами наряду с общим кровотоком контролирует распределение крови внутри органов.

Контроль системной циркуляции

Системная циркуляция контролируется механизмами, которые осуществляют распределение кровотока (скорее согласно приоритету, нежели

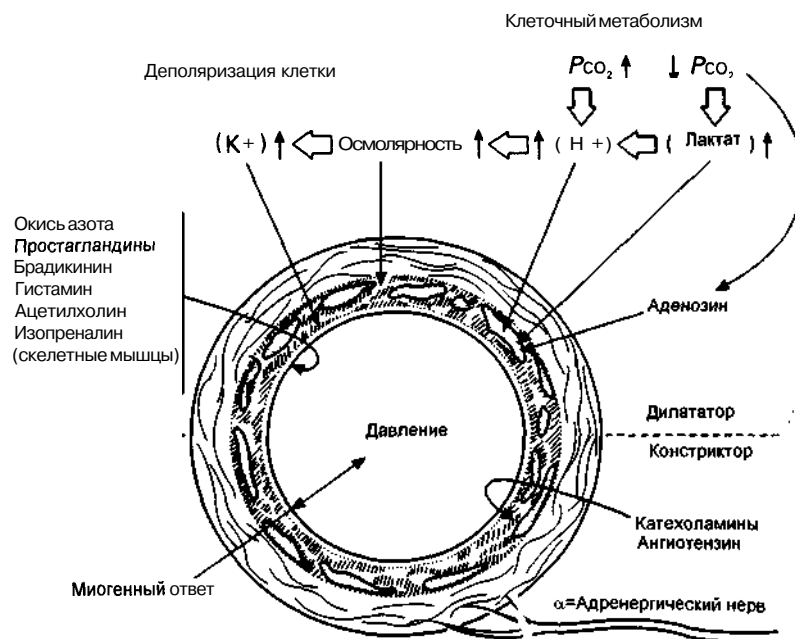


Рис. 2.4. Факторы, влияющие на сосудистый тонус.

в соответствии с местными потребностями), поддержание адекватного перфузионного давления и корректирование МОС посредством изменения объема циркуляции.

Диаметр артериол

Калибр артериол и прекапиллярных сфинктеров определяет кровоток периферической циркуляции. Калибр зависит от внутреннего тонуса гладких мышц, активности автономной нервной системы, циркулирующих гормонов и локальной концентрации метаболитов (рис. 2.4).

Внутренний тонус

Как правило, гладкие мышцы демонстрируют спонтанные сокращения в отсутствие стимулов, что является вероятным источником внутреннего тонуса. Механическое растяжение мышц пульсирующим внут-

ренним давлением также может инициировать их сокращение. Вообще ткани с наихудшей симпатической иннервацией имеют наиболее высокий внутренний тонус. Например, сосуды скелетных мышц, мозга и миокарда имеют высокий тонус, тогда как сосуды кожи обладают низким внутренним тонусом.

Несколько лет назад было показано, что реактивность кровяных сосудов зависит от наличия интактного эндотелия. В недавнем исследовании [Searle and Sahab, 1992] установлено, что действие ряда факторов, включающих создаваемое кровотоком напряжение сдвига, катехоламины, ацетилхолин, серотонин и гипоксия, опосредуется кальцийзависимым ферментом, который катализирует превращение L-аргинина в окись азота (NO) в эндотелиальных клетках. Окись азота диффундирует в гладкие мышцы сосудов, вызывая их релаксацию за счет превращения

циклического ГМФ в циклический АМФ. Продемонстрирована способность ингибиторов синтазы NO вызывать гипертензию; это позволяет предположить, что гладкая мускулатура сосудов находится под тонизирующим влиянием как вазодилататоров, так и вазоконстрикторов.

Автономная нервная система
(см. главы 4 и 12, том 1)

Симпатическая адренергическая система (рис. 2.5). Адренергические волокна являются преимущественными путями, через которые регулируется системная циркуляция. Вазомоторная область в продолговатом мозге посылает нисходящие волокна к преганглионарным клеткам в тораколюмбальном сегменте спинного мозга. Преганглионарные клетки синапсируют с постганглионарными волокнами в узлах симпатической цепочки, из которой постганглио-

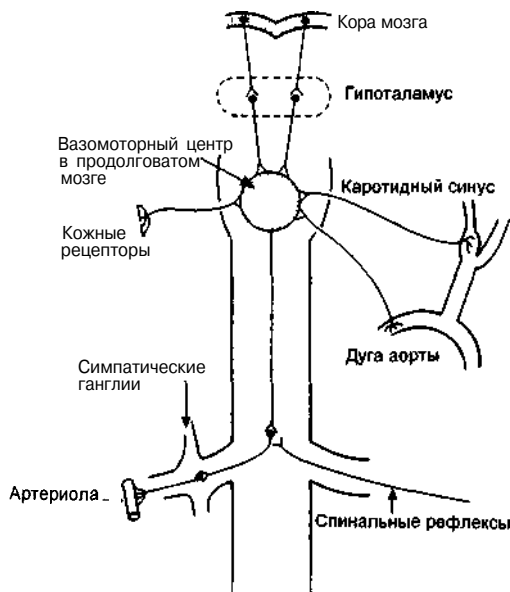


Рис. 2.5. Вазомоторный центр.

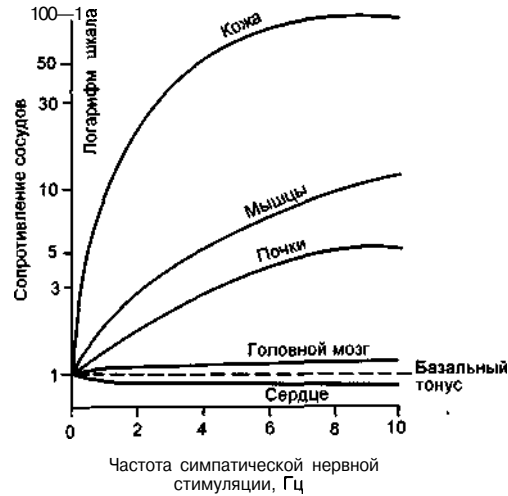


Рис. 2.6. Влияние симпатической нервной стимуляции на сосудистое сопротивление в различных органах.

нарные волокна идут к гладким мышцам сосудов. На активность вазомоторных центров влияют афферентные импульсы из многих сенсорных областей, включая барорецепторы, хеморецепторы и рецепторы кожи, а также из высших центров в коре и гипоталамусе. Преганглионарные клетки спинного мозга также могут испытывать прямое влияние высших центров и рефлекторной активности на спинальном уровне.

Вазомоторный центр постоянно находится в активном состоянии, что обуславливает остаточный тонус гладких мышц сосудов. Повышенная симпатическая активность неодинаково влияет на все ткани. Реактивность тканей с наиболее высоким внутренним тонусом сосудов ниже, чем в тканях с низким тонусом (рис. 2.6). Таким образом, при повышенной симпатической активности происходит перераспределение крови от кожи, мышц и кишечника к мозгу, сердцу и почкам.

Симпатическая холинергическая система. Активация симпатических

холинергических волокон приводит к вазодилатации в скелетной мускулатуре. Эти волокна имеют центральное расположение в коре головного мозга и вовлекаются в предупреждающий ответ на физическую нагрузку (реакция «свет или полет»). Стимуляция нужной зоны мозга приводит к перераспределению кровотока от кожи и внутренних органов к скелетным мышцам.

Допаминергические рецепторы. Допамин является предшественником норадреналина; как было показано, он оказывает вазодилатирующее действие на внутренние органы (в частности, на сосуды почек) через специфические рецепторы. Этот ответ является фармакологически ценным, но физиологическая роль этих рецепторов неясна.

Гуморальный контроль. Адреналин и норадреналин освобождаются из коркового слоя надпочечников и окончаний адренергических нервов. Их концентрации могут резко повышаться во время стресса, но их вклад в сердечно-сосудистый контроль, вероятно, незначителен. Их важнейшая роль состоит в метаболическом ответе на стресс.

Ангиотензин II является сильным вазопрессором, продуцируемым при превращении ангиотензиногена ренином. Ренин высвобождается из юкстагломерулярного аппарата почек в ответ на снижение системного артериального давления. Скорее всего, ангиотензин II играет незначительную роль в острой регуляции циркуляции, но при повышении секреции альдостерона он приводит к задержке натрия и, следовательно, к повышению циркулирующего объема.

Метаболический контроль

Метаболиты, влияющие на калибр кровеносных сосудов, включают

CO_2 , K^+ и H^+ . Аденозин, брадикинин и простагландины относятся к химическим соединениям, вызывающим вазодилатацию. Вероятно, что различные ткани быстрее отвечают на одни соединения и **медленнее** — на другие.

Появление гипоксии вследствие гипервентиляции приводит к генерализованной вазоконстрикции и снижению тканевого кровотока, что может иметь неблагоприятные последствия.

Гипоксия обуславливает вазодилатацию во всех частях сердечно-сосудистой системы, за исключением сосудов легких, где наблюдается вазоконстрикция. Вазодилатации противодействует рефлекторная вазоконстрикция, опосредованная симпатической нервной системой в результате стимуляции хеморецепторов. Она служит защитным механизмом при повышении кровотока в головном мозге.

Ауторегуляция

Кровоток во многих органах остается практически постоянным в широком диапазоне перфузионного давления. У человека этот феномен наиболее выражен в почечной и мозговой циркуляции. Его механизм не совсем ясен, хотя наиболее вероятным объяснением представляется аккумуляция или вымывание вазодилатационных метаболитов. В качестве возможного объяснения предполагается также наличие изменений внутреннего тонуса гладких мышц сосудов.

Измерение кровотока

Измерение органного кровотока в абсолютных значениях представляется технически трудновыполнимым. Однако более важное значение имеет взаимосвязь потока и потребле-

ния кислорода. В случае тяжелой несбалансированности возникает органный недостаток, что проявляется олигурией, помрачением сознания и др. Клинически целесообразной является оценка потока в наиболее доступном органе, например коже. Клиническая оценка кожного кровотока при капиллярном наполнении может быть дополнена определением градиента внутренней температуры и температуры кожи, который в норме составляет менее 5°C . Измерение напряжения кислорода в смешанной венозной крови позволяет оценить адекватность тканевой перфузии в целом. Нормальное напряжение кислорода в смешанной венозной крови составляет 6 кПа; значения ниже 3,7 кПа ассоциируются с плохим прогнозом. Данные измерения должны интерпретироваться с осторожностью, особенно при наличии артериовенозного шунтирования, когда значения могут быть повышенными вопреки тканевой гипоксии. Степень адекватности перфузии слизистой оболочки кишечника может оцениваться при непрямом измерении рН (рНн). Значения рН ниже 7,2 указывают на ишемию слизистой оболочки и могут служить полезным прогностическим индикатором [Gutierrez et al., 1992].

Емкостные сосуды

Вены содержат приблизительно 80% объема крови (рис. 2.7). Венозная констрикция и дилатация корректируют емкость циркуляторного русла для поддержания баланса с объемом крови, например при гиповолемии (см. ниже) и при изменении положения тела. Ухудшение веноконстрикции при заболевании или медикаментозной терапии (например, антигипертензивные средства) приводит к снижению МОС и гипотензии при



Рис. 2.7. Распределение объема крови между различными частями циркуляции.

принятии положения стоя (постуральная гипотензия).

Калибр вен «подгоняется» при изменениях симпатической активности, опосредованной как нервной, так и гуморальной стимуляцией. Кроме того, посткапиллярные венулы чувствительны к местным концентрациям метаболитов в той же степени, что и прекапиллярные сфинктеры.

Контроль артериального давления

Системное артериальное давление часто контролируется с целью поддержания движущего давления, необходимого для тканевой перфузии. Нормальные значения варьируют с возрастом и полом (табл. 2.1) наряду с физиологическими изменениями, включая сон. Необходимо подчеркнуть, что, хотя системное артериальное давление может быть легко измерено, следует осторожно подходить к оценке полученных данных. Нормальное и даже повышенное артериальное давление не гарантирует адекватности тканевой перфузии.

Таблица 2.1. Возрастные изменения артериального давления, минутного объема сердца (МОС) и периферического сосудистого сопротивления (ПСС)

Возраст, годы	Артериальное давление,		Кровоток		ПСС ²	
	мм рт. ст.		СИ ¹ , л/мин/ м ²	МОС, л/мин	мм рт. ст./ л/мин	дин/с/ см ⁵
	систолическое	среднее				
10	100/65	75	4,0	4,8	15	1150
20	110/70	85	3,7	6,7	12	950
30	115/75	90	3,4	6,1	14	1100
40	120/80	92	3,2	5,8	15	1200
50	125/82	95	3,0	5,4	17	1300
60	130/85	98	2,8	5,0	19	1500
70	135/88	102	2,6	4,7	21	1650
80	140/90	105	2,5	4,5	22	1800

¹ При поверхности тела 1,2 м² в возрасте 10 лет и 1,8 м² – далее.² При ЦВД 5 мм рт. ст.

Среднее артериальное давление можно рассчитать по формуле:

$$АД_{ср} = \frac{АД_{д} + \text{Пульсовое давление}}{3}$$

Его значение является продуктом МОС и общего периферического сопротивления сосудов (ОПСС).

$$АД_{ср} = МОС + ОПСС.$$

Существует некоторая путаница с единицами при определении ОПСС. Традиционно оно выражалось как дин/с/см⁻⁵, а позднее – как Н.с.м⁻⁵ (1 дин/с/см⁻⁵ = 100 Н.с.м⁻⁵).

$$\begin{aligned} ОПСС \text{ (дин/с/см}^{-5}\text{)} &= \\ &= \frac{АД_{ср} \text{ (мм рт. ст.)}}{МОС \text{ (л/мин)}} \times 80. \end{aligned}$$

Таким образом, если АД_{ср} = 100 мм рт. ст., а МОС = 5 л/мин, то ОПСС = 1600 дин/с/см⁻⁵.

Следовательно, среднее артериальное давление является балансом между МОС и ОПСС при прохождении кровотока через сосудистое русло.

Нейроны в продолговатом мозге получают и интегрируют афферентные стимулы от барорецепторов, хеморецепторов, кожи, мышц и внут-

ренних органов, а также из высших центров – гипоталамуса и коры. Классически эти нейроны описываются как дискретный вазомоторный центр, однако, как теперь полагают, они рассеяны в нескольких областях продолговатого мозга. Активность таких нейронов приводит к повышению вазоконстрикторного тонуса, а следовательно, и артериального давления при условии, что МОС не снижается.

Барорецепторы

Артериальные барорецепторы находятся в каротидном синусе и в стенке дуги аорты. Окончания нервов чувствительны не к давлению, а к деформации артериальной стенки (рецепторы натяжения). Стимуляция барорецепторов приводит к рефлекторному снижению вазоконстрикции и вазоконстрикторного тонуса, а также к брадикардии. Таким образом, артериальное давление снижается при уменьшении как ОПСС, так и МОС. И напротив, снижение активности барорецепторов приводит к вазо- и веноконстрикции, а также к увеличению минутного объема сердца.

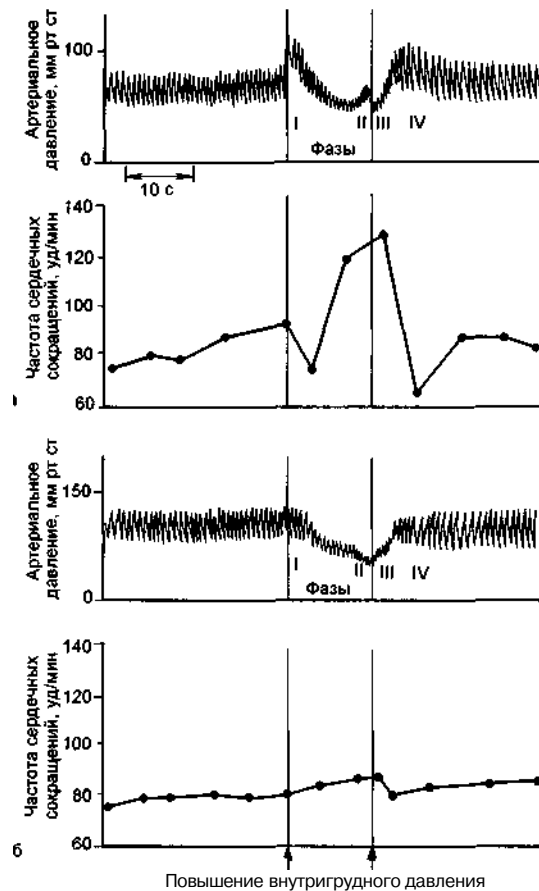


Рис. 2.8. Прием Вальсальвы.

а- нормальный ответ; б- у больного с нарушенным сердечно-сосудистым контролем. Описание в тексте.

Другие сердечно-сосудистые рефлексy

Хеморецепторы, локализованные в каротидном и аортальном тельцах, отвечают на гипоксию и (в меньшей степени) на гипоперфузию. Стимуляция хеморецепторов приводит к общему повышению сердечно-сосудистой симпатической активности, увеличивающей артериальное давление.

Описан целый ряд рецепторов

натяжения в сердце и крупных сосудах, но их роль не до конца ясна. Стимуляция рецепторов в предсердиях повышает симпатическую активность; она направлена на увеличение МОС, который обусловлен повышенным давлением в предсердиях.

Другие предсердные рецепторы, по-видимому, ответственны за регуляцию объема крови путем влияния на высвобождение АДГ и, следовательно, на водный баланс.

Оценка барорецепторных ответов

Ответ на изменение положения тела является полезным тестом способности пациента реагировать на сердечно-сосудистый стресс. Это особенно важно для пациентов с автономной нейропатией (например, диабетика) и для пациентов, получающих вазодилататоры.

Прием Вальсальвы, форсированный выдох при закрытой голосовой щели, который приводит к повышению внутригрудного давления и снижению венозного возврата, служит стандартной оценкой сосудистого русла. У здоровых людей в период повышения внутригрудного давления АД поддерживается сочетанием тахикардии и вазоконстрикции (рис. 2.8). При устранении повышенного внутригрудного давления отмечаются преходящая гипертензия и брадикардия вплоть до момента прекращения вазоконстрикции. Реакция ЧСС легче всего определяется и может оцениваться как показатель состояния сосудистого русла.

Барорецепторы могут также тестироваться с помощью внешней стимуляции или индукции преходящего повышения артериального давления при введении вазоактивных препаратов непродолжительного действия, например норадреналина. Такие тесты пригодны в большей степени для научных исследований, нежели для клинической оценки.

СЕРДЦЕ

Анатомия сердца

Сердце состоит из четырех камер: правого и левого желудочков, генерирующих энергию для движения крови в малом и большом кругах кровообращения соответственно, а также правого и левого предсердий, которые служат резервуарами крови

и вспомогательными насосами для усиления наполнения желудочков. Некомпенсированная потеря предсердной активности, например мерцательная аритмия, снижает МОС приблизительно на 35%.

По своим свойствам сердечная мышца занимает промежуточное положение между поперечнополосатыми и гладкими мышцами. Она имеет поперечную исчерченность, как скелетная мышца; подобно гладкой мышце, демонстрирует спонтанный сократительный ритм как в одиночном волокне, так и в синцитии. Мышечные волокна, спиралеобразно пересекаясь, формируют два желудочка. Левый желудочек, производящий приблизительно в пять раз большую работу, чем правый, имеет гораздо более толстую стенку и более коническую форму, чем правый. Стенка правого желудочка тоньше и прилегает к стенке левого желудочка (рис. 2.9). Мышечные волокна правого и левого желудочков вплетены в фиброзное кольцо в атрио-вентрикулярном соединении, которое также обеспечивает прикрепление сердечных клапанов.

Сердечные клапаны обеспечивают кровоток лишь в направлении от предсердий к желудочкам, а затем в артериальную систему. Клапаны аорты и легочной артерии действуют пассивно по градиенту давлений между желудочком и артерией, закрываясь при изменении направления градиента. Прогибание митрального и трикуспидального клапанов в полость предсердий во время систолы желудочков предотвращается сосочковыми мышцами и их сухожильными хордами.

Проводящая система (рис. 2.10) состоит из волокон специализированных мышечных клеток и отвечает за инициирование и распространение сокращений сердца. Синусно-предсердный узел (SA) лежит в стен-

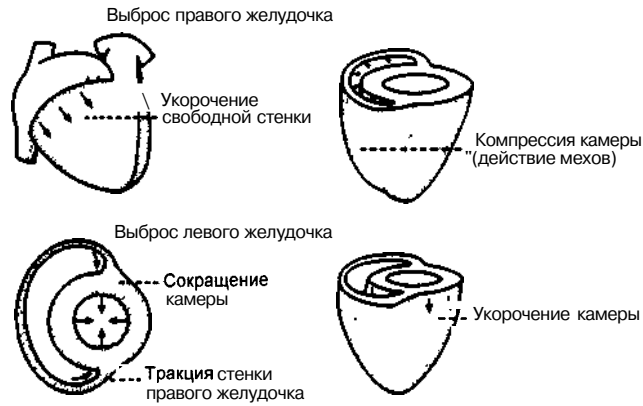


Рис. 2.9. Сокращение желудочков.

Обратите внимание на влияние левожелудочкового сокращения на правый желудочек.

ке правого предсердия недалеко от верхней полой вены. Генерируемые здесь импульсы распространяются по предсердиям, что приводит к предсердной систоле, а затем активирует атриовентрикулярный (AV) узел. AV-узел продолжается пучком Гиса, который пронизывает фиброзную пластинку, разделяющую предсердия и желудочки. Пучок Гиса проходит через межжелудочковую перегородку и разделяется на правую и левую ножки, которые снабжают соответствующие желудочки.

Электрофизиология сердца

Нормальное сокращение сердца инициируется клетками SA-узла. Волна сокращения проходит по предсердиям, AV-узлу и пучку Гиса до желудочков. Волокна проводящей системы (пейсмекерные клетки) демонстрируют спонтанную деполяризацию в результате временных колебаний проницаемости для ионов натрия (рис. 2.11). При пороге в -50 мВ появляется внезапная острая деполяризация, которая распространяет-

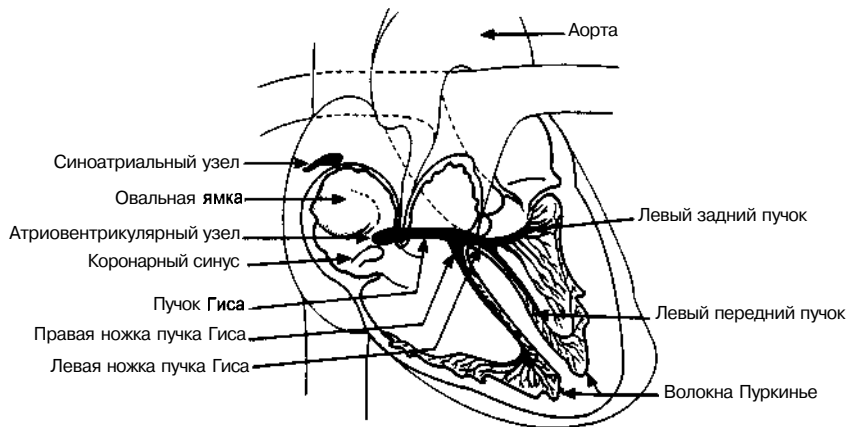


Рис. 2.10. Проводящая система сердца.

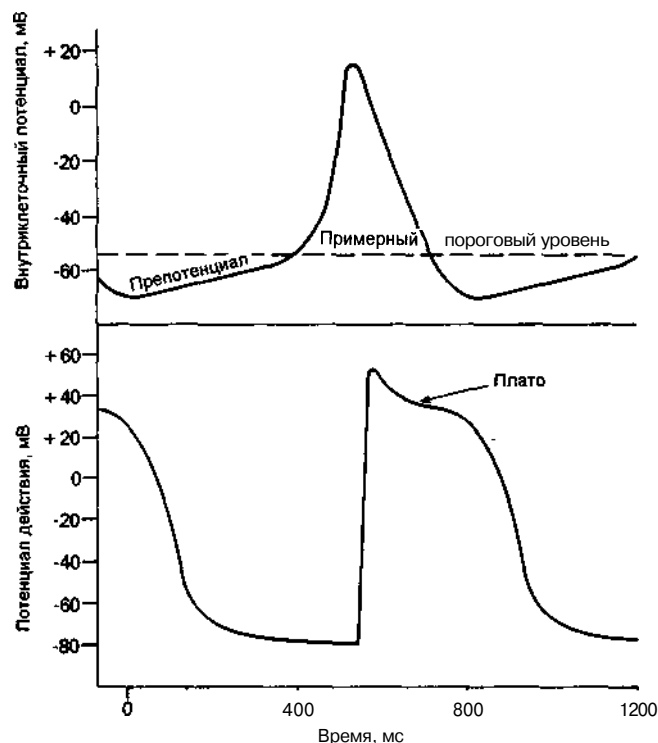


Рис. 2.11. Верхний фрагмент: трансмембранный потенциал пейсмерной клетки; частота сердечных сокращений – 75/мин. Нижний фрагмент: потенциал действия сердечной мышцы.

ся к другим клеткам, инициируя сердечное сокращение. Частота спонтанной деполяризации наибольшая в SA-узле, поэтому он имеет самую высокую внутреннюю частоту и в норме определяет ЧСС. Угнетение верхней части системы может привести к пейсмерной активности других клеток с более низкой частотой внутренней активности, например клеток AV-узла или желудочков. ЧСС определяется частотой спонтанной деполяризации, которая повышается симпатической и понижается парасимпатической (вагусной) активностью. Чрезмерная вагусная активность может остановить спонтанную деполяризацию, что обуславливает асистию до тех пор, пока импульсы не начнут гене-

рироваться нижними пейсмерными клетками системы (эффект вагусного ускользания).

Потенциал действия возникает в результате резкого повышения проницаемости мембраны для ионов Na^+ и последующего увеличения их притока. Затем мембранный потенциал начинает быстро снижаться из-за выхода K^+ , после чего он поддерживается на стабильном уровне в течение примерно 200 мс (в отличие от 1-2 мс в скелетной мускулатуре) благодаря перемещению ионов Ca^{2+} .

В этот период сердечная мышца невозбудима, поэтому ее тетаническое сокращение невозможно. Репolarизация обусловлена дальнейшим выходом ионов K^+ .

Сопряжение возбуждения с сокращением сердечной мышцы

Ионы Ca^{2+} служат связующим звеном между потенциалом действия и сокращением мышцы. Появление потенциала действия приводит к высвобождению ионов Ca^{2+} из саркоплазматического ретикулума, который связывается с тропонином С и активирует взаимодействие актина с миозином, что обуславливает сокращение мышцы. Дополнительное количество кальция поступает за счет перемещения его ионов в мышцу во время фазы плато потенциала действия, что продлевает и усиливает сокращение. Сила сокращения пропорциональна внутриклеточной концентрации свободных ионов Ca^{2+} .

Электрокардиограмма

Электрический ток, генерируемый сердечной мышцей во время деполяризации и реполяризации, отражает изменения электрического потенциала в коже. Магнитуда и полярность потенциала в определенной точке зависят от массы сокращающейся мышцы и от его ориентации. Зубец *P* отражает деполяризацию предсердий, комплекс *QRS* – деполяризацию желудочков, а зубец *T* – реполяризацию желудочков.

ЭКГ отражает электрическую активность сердца и может показывать его частоту и ритм, а также обнаруживать некоторые повреждения миокарда. Она не отражает адекватности механического сокращения. Нормальные комплексы могут наблюдаться и в отсутствие механической активности. Для получения более подробной информации об интерпретации ЭКГ читателю рекомендуется обратиться к одному из стандартных руководств, например к книге Rolasson (1975).

Сердечный цикл (рис. 2.12)

Сокращение сердца инициируется спонтанной деполяризацией в пейсмекерных клетках SA-узла. Волна деполяризации распространяется по предсердиям, которые сокращаются. В это время атриовентрикулярные клапаны открыты и желудочки наполняются под давлением венозного возврата; клапаны аорты и легочной артерии остаются закрытыми благодаря градиенту давления между легочной артерией или аортой и соответствующими желудочками. Сокращение предсердий увеличивает давление наполнения желудочков при завершении диастолы. Волна деполяризации проходит через AV-узел и распространяется по желудочкам. За этим, следует сокращение желудочков (систола). При повышении давления в желудочках AV-клапаны закрываются и начинается фаза изометрического сокращения (т. е. повышение давления без укорочения). Клапаны аорты и легочной артерии открываются лишь после того, как давление в желудочках превысит давление в аорте и легочной артерии; затем наступает фаза выброса. Во время ранней систолы происходит деполяризация предсердий, и после релаксации предсердия наполняются кровью. Начинается спонтанная деполяризация в SA-узле.

К концу систолы происходит деполяризация желудочков и желудочки расслабляются. Лишь после того, как давление в аорте и легочной артерии превысит давление в соответствующих желудочках, клапаны аорты и легочной артерии закрываются, что означает конец систолы. Закрытие AV-клапанов и клапанов аорты и легочной артерии может быть услышано как I и II сердечные тоны соответственно. В норме аортальный клапан закрывается раньше

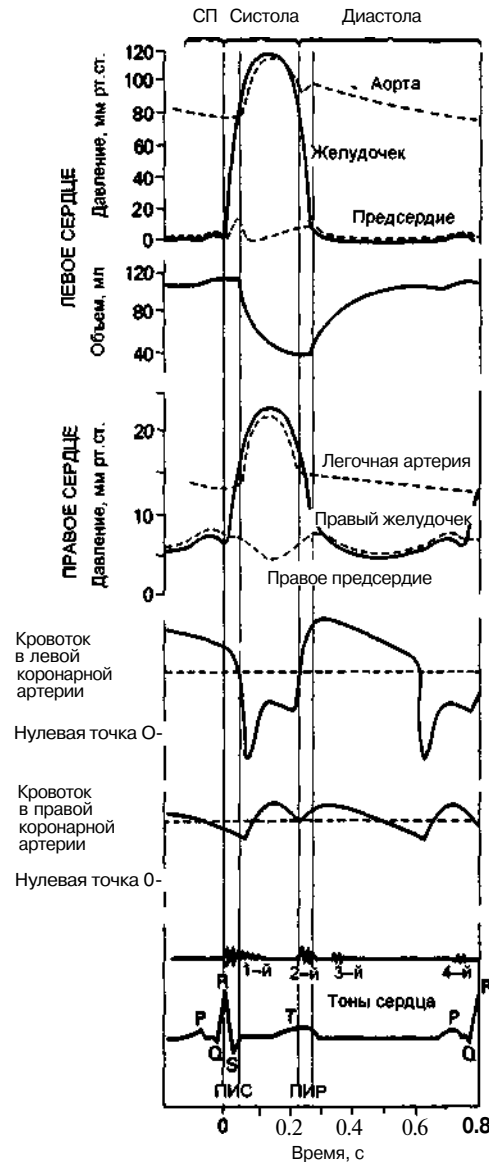


Рис. 2.12. Сердечный цикл. ПИС—период изометрического сокращения; ПИР— период изометрического расслабления; СП— систола предсердий.

клапана легочной артерии, вызывая раздвоение второго тона. Закрытие определяется как диастолическая выемка на кривой аортального давления.

Релаксация остается изометрической, если только давление в желудочках меньше давления в предсердиях, когда открываются AV-клапаны и начинается заполнение желудочков. Заполнение продолжается пассивно до тех пор, пока SA-узел не начнет следующий сердечный цикл. При нормальном ритме в 70 уд/мин сердечный цикл занимает около 850 мс, из которых приблизительно 220 мс приходится на систолу. Повышение ЧСС осуществляется почти целиком за счет продолжительности диастолы (и наполнения желудочков). Таким образом, по мере повышения ЧСС сокращения предсердий приобретают все более важное значение.

Введение сердечных катетеров и интерпретация кривой возможны лишь в случае полного понимания как слагаемых цикла, так и их временных взаимоотношений. Эти слагаемые представлены на рис. 2.12. Нормальные значения внутрисердечного давления и напряжения кислорода показаны на рис. 2.13.

Коронарная циркуляция (рис. 2.14)

Миокард кровоснабжается двумя коронарными артериями (правой и левой), которые обеспечивают кровью соответствующие желудочки. Часто имеет место некоторое перекрывание двух областей кровоснабжения, однако коммуникация между двумя сосудами незначительна. Артерии, проходя по поверхности сердца, разветвляются; эти ветви пенетрируют миокард, снабжая капиллярное русло. Венозный отток от левого желудочка идет через коронарный синус в правое предсердие;

венозный отток от правого желудочка идет через переднюю сердечную вену также в правое предсердие. Кроме того, небольшая часть коронарного кровотока (3-5%) дренируется прямо в желудочки через тибезиевы вены.

Нормальный коронарный кровоток в покое составляет 250 мл/мин (80 мл/мин на 100 г ткани); он может пятикратно возрасти при физической нагрузке (см. рис. 2.1). Потребление кислорода миокардом составляет примерно 11 мл/мин на 100 г ткани (этот показатель для скелетных мышц — 8 мл/мин на 100 г ткани). Коронарное венозное значение PCO_2 очень низкое — примерно 4 кПа (30 мм рт. ст.). Поэтому повышенное потребление кислорода сердцем не может обеспечиваться увеличением экстракции, а должно удовлетворяться аккомодационным возрастанием кровотока или повышением миокардиальной эффективности. В случае отсутствия повышения кровотока возможно возникновение тканевой гипоксии. Эта особенность коронарного кровообра-

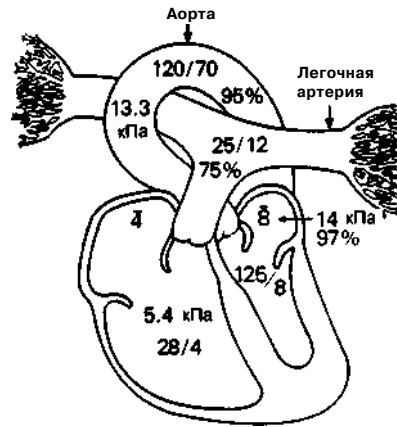


Рис. 2.13. Давление, напряжение и насыщение O_2 в сердечно-сосудистой системе

щения хорошо иллюстрируется реакцией на анемию: если способность крови к переносу кислорода снижается в два раза (Hb 7 г/дл), а МОС вдвое возрастает, то во избежание гипоксии миокарда коронарная циркуляция должна увеличиться вчетверо.

Коронарная циркуляция уникальна тем, что кровь течет главным

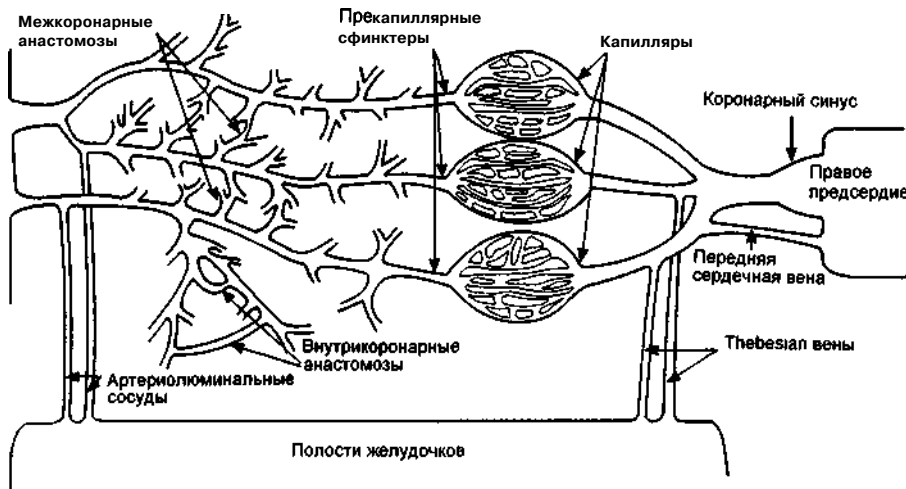


Рис. 2.14. Коронарная циркуляция

образом во время диастолы (см. рис. 2.14). Повышение ЧСС сокращает длительность диастолы и, следовательно, может ухудшить кровоснабжение миокарда, если кровоток во время диастолы не может увеличиться. Наибольшее интрамиокардиальное давление отмечается в эндомиокардиальных слоях, а наименьшее – в эпикардиальных. Повышенное внутрижелудочковое давление во время диастолы (как это может наблюдаться при внезапной гипертензии) имеет наибольшее влияние на кровоток в субэндокардиальных сосудах и способно привести к субэндокардиальной ишемии.

Коронарный кровоток определяется преимущественно метаболической активностью миокарда. Хотя существуют симпатические волокна для обеспечения сердца, индуцированные симпатической стимуляцией изменения потребности миокарда в кислороде имеют преобладающее влияние на сопротивление коронарных сосудов в сравнении с локальными сосудистыми эффектами катехоламиновых трансмисмиттеров. Хотя в коронарной циркуляции имеет место ауторегуляция, этот феномен трудно продемонстрировать *in vivo* из-за изменений потребности миокарда в кислороде, которая сопровождается изменения перфузионного давления.

Минутный объем сердца

Минутный объем сердца является продуктом ударного объема (УО) и частоты сердечных сокращений:

$$\text{МОС} = \text{УО} \times \text{ЧСС}.$$

В норме у мужчины с массой тела 70 кг в покое УО составляет 70 мл, ЧСС – 70 уд/мин и МОС – 5 л/мин. Для сравнения МОС у пациентов с различной массой тела

нередко рассчитывается отношение МОС к квадратному метру площади поверхности тела; оно называется сердечным индексом, например при площади поверхности тела 1,7 м² у мужчины с массой тела 70 кг:

$$\text{СИ} = 5/1,7 = 3 \text{ л/мин на } 1 \text{ м}^2.$$

Контроль минутного объема сердца

МОС определяется метаболическими потребностями организма, и в этот период времени он эквивалентен венозному возврату (рис. 2.15). Минутные объемы двух желудочков должны быть идентичными. Последовательная разница в 1 мл между ударными объемами двух желудочков при ЧСС 70 уд/мин приводит к дисбалансу в 1 л за 14 мин. Баланс венозного возврата и МОС, а также минутных объемов правого и левого желудочков является внутренним свойством миокарда и сохраняется даже у денервированного сердца при фиксированной ЧСС. Если бы это было иначе, то возможность пересадки сердца и установки кардиостимулятора не существовала бы.

В 1915 г. Starling установил зависимость между силой сердечных сокращений и длиной мышечного волокна следующим образом: «Закон сердца в общем схож с законом мышечной ткани, согласно которому энергия сокращения, как бы она ни была измерена, есть функция длины мышечного волокна». Это внутреннее свойство сердечной мышцы сделало возможным баланс сердца между венозным возвратом и МОС, а также минутными объемами левого и правого желудочков. Один этот механизм компенсирует увеличение венозного возврата на 200-300% относительно значений в состоянии покоя. Дальнейшее увеличение венозного возврата компенсируется повышением сократимости мышечных волокон и ЧСС. Такие

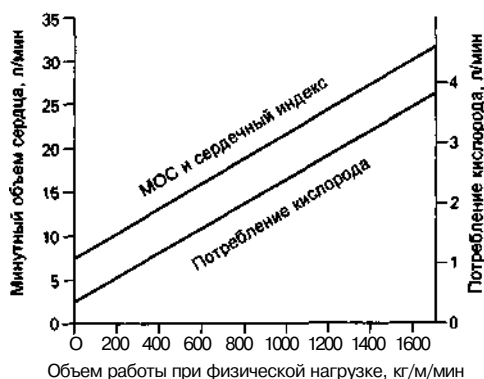


Рис. 2.15. Взаимосвязь физической нагрузки, минутного объема сердца (МОС) и потребления кислорода.

изменения опосредуются автономной нервной системой.

Этот механизм станет более понятным при рассмотрении эффекта повышения активности мышечных групп. Повышение метаболизма в мышце приводит к локально индуцированной вазодилатации и увеличению кровотока. Повышенный кровоток увеличивает венозный возврат, растягивающий правое предсердие и желудочек. Результирующее увеличение силы сокращения повышает ударный объем правого желудочка, что приводит к растяжению левого желудочка. Это в свою очередь служит причиной повышения ударного объема левого желудочка и возрастания МОС при постоянной ЧСС. Повышенный МОС поддерживается до тех пор, пока снижение мышечного метаболизма не приведет к вазоконстрикции, что послужит причиной обратного развития процесса. Если вазодилатация является достаточной для снижения периферического сопротивления сосудов, то артериальное давление снижается временно. В результате повышения симпатической активности уменьшается активность барорецепторов и возникает вазокон-

стрикция, а также повышение ЧСС и увеличение сократимости. Повышение ЧСС и сократимость ведут к дальнейшему увеличению МОС. При физической нагрузке повышенная симпатическая активность может иметь место до увеличения венозного возврата как результат предвосхищающей корковой активности.

Сократимость сердца

Сила сокращения миокарда определяется начальной длиной волокна (механизм Франка-Старлинга) и способностью сердечной мышцы сокращаться при данной начальной длине волокна (сократимость). Эти взаимоотношения обычно показываются как кривая зависимости силы сокращения от длины волокна (рис. 2.16), а изменения сократимости — как смещенные, но параллельные кривые.

Закон Старлинга, как следует из вышесказанного, практически неприменим у человека, поскольку два параметра (сила сокращения и длина волокна) не могут быть измерены прямо. Следовательно, используются такие параметры, как ударный объем, скорость сокращения, максимальная скорость повышения желудочкового давления, фракция выброса (ударный объем/конечно-диастолический объем) и ударная работа $[УО \times (АД_{ср} - ВД_{ср})]$. Все они непрямо определяют силу сокращения и должны оцениваться с осторожностью. Например, недостаточность митрального клапана приводит к снижению эффективного ударного объема, несмотря на повышение работы левого желудочка.

Аналогично этому, альтернативные параметры используются для отражения первоначальной длины волокна. Среди них особенно часто используются конечно-диастолический объем и давление. Значения

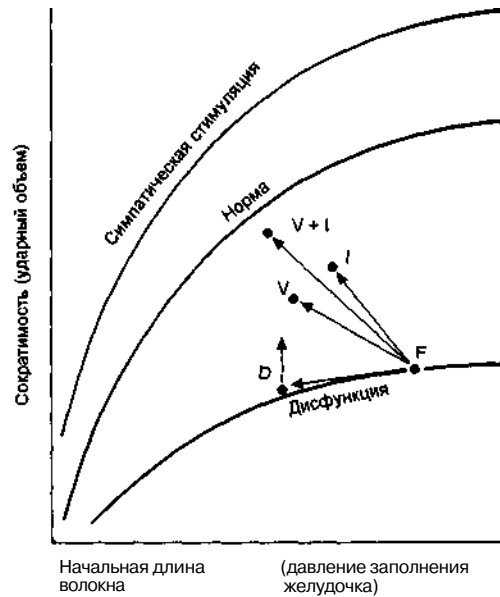


Рис. 2.16. Закон Старлинга для сердца и изменения сократимости миокарда. Буквы и стрелки обозначают эффекты различного лечения сердечной недостаточности.

I — инотропные препараты; **V** — вазодилататоры; **I + V** — их сочетание; **D** — диуретики. Пунктирная стрелка показывает, что миокардиальная функция желудочков может улучшиться позднее.

конечно-диастолического давления, особенно в правом и левом предсердиях, требуют тщательной интерпретации, так как изменение давления при данном изменении объема зависит от растяжимости камеры. Таким образом, изменение давления в плотном желудочке будет больше, чем в дряблом, при одинаковом изменении объема.

Построение кривых функции желудочка основывается на непрямых параметрах, указанных выше, и является клинически целесообразным при оценке реакции на лечение, но при определении отклонений от нормы оно может иметь ограниченную ценность.

Симпатическая стимуляция явля-

ется наиболее значимым внутренним фактором, повышающим сократимость миокарда. Эффект может быть индуцирован нейронной активностью или циркулирующими экзо- и эндогенными катехоламинами. Как ЧСС, так и сократимость повышаются параллельно с минутным объемом сердца и потребностью миокарда в кислороде.

Кальциевые ионы, дигоксин и инсулин, а также все симпатомиметические амины повышают сократимость. И наоборот, сократимость снижается бета-блокаторами, антиаритмическими препаратами, большинством анестетиков (см. ниже) и повышением внеклеточной концентрации ионов калия.

Контроль частоты сердечных сокращений

ЧСС определяется частотой спонтанной деполяризации в SA-узле. В покое ЧСС составляет 75 уд/мин, а при полной денервации повышается до 110 уд/мин, что показывает важность ингибирующего влияния вагусной парасимпатической активности. Таким образом, сердечная акселерация может достигаться либо понижением вагусной активности, либо повышением симпатической активности.

Повышение ЧСС в значительной мере является результатом сокращения диастолы. Чрезмерное повышение ЧСС ухудшает диастолическое наполнение желудочков настолько, что ударный объем и МОС снижаются. Аналогично этому, МОС уменьшается, если повышенный ударный объем не способен компенсировать снижение частоты сердечных сокращений. В здоровом сердце МОС не ухудшается при ЧСС от 40 до 150 уд/мин, но в случае заболевания этот диапазон может существенно сузиться.

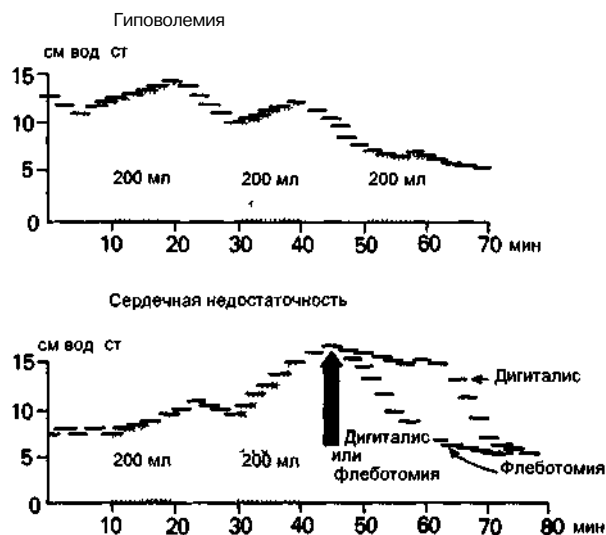


Рис. 2.17. Изменения центрального венозного давления при переливании жидкости. Верхний фрагмент — гиповолемия у молодого пациента. Нижний фрагмент — сердечная недостаточность. Объяснения в тексте.

Оценка сердечной функции

Лучшим клиническим индикатором сердечной функции является состояние периферической циркуляции. Простые методы оценки, как уже отмечалось, часто являются адекватными и должны применяться перед проведением более инвазивных исследований.

Давление наполнения желудочков

Давление в центральных венах равно конечно-диастолическому давлению в правом желудочке. Величина давления зависит от венозного возврата, степени наполнения капилляров и венозного тонуса. Поскольку на измерение ЦВД влияют многие факторы, а регистрируемое значение критически зависит от выбранного нулевого уровня, изолированная интерпретация полученных данных имеет небольшую ценность. В любой контролирующей системе мак-

симум информации может быть получен при наблюдении эффекта малых пертурбаций. Таким образом, реакция ЦВД на небольшие жидкостные перепады гораздо ценнее однократного измерения. Это показано на рис. 2.17, в верхней части которого представлены данные измерения ЦВД у молодого пациента с травмой и гиповолемией; усиленная симпатическая активность вызвала достаточную для поднятия ЦВД веноконстрикцию. Жидкостные перепады снижают ЦВД по мере повышения МОС, и появляется вазодилатация. Напротив, в нижней части рисунка, где приведены данные, полученные у пациента с сердечной недостаточностью, жидкостные перепады вызывают стойкое повышение ЦВД, которое во втором случае превосходит реактивность сердца, делая необходимым активное вмешательство.

В приведенных выше примерах предполагается, что функция право-

го и функция левого желудочков могут сравниваться и что изменения ЦВД отражают изменения давления в левом предсердии (ЛПД) как по направлению, так и по магнитуде. В клинической практике часто наблюдается выраженное неравенство в функции двух желудочков, поэтому давление заполнения левого желудочка должно измеряться более прямо. Обычно это достигается введением в легочную артерию баллонного катетера, который затем заклинивает ветвь легочной артерии (см. главу 20, том 1). Поскольку в этой части легочной циркуляции нет кровотока, давление заклинивания возле кончика катетера довольно тесно коррелирует со значением ЛПД.

Определение минутного объема сердца

Измерение МОС полезно как часть полной оценки циркуляции. Информативность изолированных измерений невелика. Например, МОС 5 л/мин после инфаркта миокарда свидетельствует о прекрасной функции, а при тяжелом сепсисе или обширных ожогах — о недостаточности. Кроме того, это измерение особенно целесообразно при определении реакции на лечение. Стандартный метод определения МОС основан на принципе Фика, а именно: потребление кислорода $\dot{V}_{O_2}$ равно разности артериовенозного содержания кислорода $(A - V) C_{O_2}$, умноженной на минутный объем сердца (МОС).

$$\begin{aligned} \text{МОС} &= \frac{\dot{V}_{O_2}}{(A - V) C_{O_2}} = \\ &= \frac{250 \text{ мл/мин}}{5 \text{ мл/мин}} = 5 \text{ л/мин.} \end{aligned}$$

Данный метод измерения занимает много времени, поэтому в клинической практике он был заменен термическими или пигментными ме-

тодами. Принцип этих методов состоит в том, что болюс индикатора вводится в поступающую в сердце кровь, где он смешивается с венозным возвратом. Концентрация индикатора измеряется и регистрируется на графике относительно времени. Поскольку масса индикатора известна, интеграционная кривая концентрации может использоваться для определения объема, в котором распределился индикатор, т.е. минутного объема сердца. При термическом методе в правое предсердие вводится холодный раствор глюкозы и определяется снижение температуры крови в легочной артерии при помощи термистора, встроеного в верхушку баллонного катетера. Измерения можно повторять с короткими интервалами.

РЕАКЦИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ НА ЗАБОЛЕВАНИЕ И АНЕСТЕЗИЮ

Гиповолемия (рис. 2.18)

Гиповолемия представляет собой одну из наиболее частых клинических проблем. Она является результатом дисбаланса между объемом крови и емкостью циркуляции и вызывает нарушение тканевой перфузии. Она может быть обусловлена потерей жидкости (например, кровотечение) или чрезмерной вазодилатацией (например, высокая спинальная анестезия).

Потеря жидкости снижает венозный возврат, правопредсердное давление и минутный объем сердца. Возникающая в результате гипотензия активирует барорецепторы, что увеличивает ЧСС и вызывает вазо- и венострикцию. Эти меры поддерживают артериальное давление и сводят к минимуму снижение

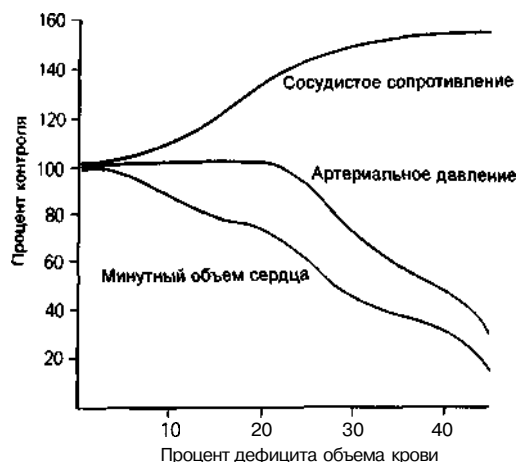


Рис. 2.18. Сердечно-сосудистые изменения при прогрессирующей гиповолемии.

МОС. Минутный объем сердца перераспределяется от кожи, мышц и внутренних органов в пользу сердца и мозга. Артериальное давление обычно поддерживается до тех пор, пока не произойдет потеря приблизительно 20% объема крови и МОС не снизится на 30%; после этого минутный объем сердца прогрессивно уменьшается. Любые препараты, ослабляющие вазоконстрикцию или тахикардию, например бета-блокаторы или анестетики, приводят к более ранней гипотензии.

Повышение секреции альдостерона и АДГ приводит к задержке жидкости и натрия, компенсирующей самым потерю жидкости в более поздние сроки. Снижение капиллярного давления обуславливает перемещение жидкости из экстрацеллюлярного пространства в циркуляторное русло под воздействием онкотического давления плазмы, что является еще одним компенсаторным механизмом гиповолемии.

Выраженное или продолжительное снижение перфузии может привести к органной недостаточности, например к почечной недостаточности.

Кроме того, аккумуляция тканевых метаболитов может привести к локальной вазодилатации, перекрывающей вазоконстрикцию и обостряющей гипотензию. Эта фаза определяется термином «необратимый шок»; клинически она представляет собой фазу, когда простое замещение жидкостью неспособно восстановить нормальную циркуляцию.

Начальная терапия гиповолемии состоит в замещении объема соответствующей жидкостью. Очень важно не назначать введение жидкости вслепую; для обеспечения оптимального замещения ее следует применять в цикле: оценка состояния, терапия, повторная оценка состояния, дальнейшая терапия и т.д.

Сердечная недостаточность

Функция сердца как насоса может быть недостаточной по многим причинам, например вследствие ишемии, травмы, медикаментозного вмешательства, сепсиса. При недостаточной функции желудочков снижается ударный объем и активируются барорецепторы. Результирующая веноконстрикция увеличивает давление заполнения желудочков и начальную длину сердечных волокон, что нормализует ударный объем. Снижение МОС также приводит к задержке жидкости. В конце концов наступает момент, когда миокардиальные волокна не могут более обеспечивать дальнейшее повышение сократимости и МОС быстро снижается. Венозное давление становится столь высоким, что возникает легочный и(или) периферический отек.

Лечение сердечной недостаточности может проводиться по трем направлениям: оптимизация давления наполнения желудочков; усиление сократимости; уменьшение работы

сердца. Снижение давления наполнения необходимо большинству пациентов с право- или левожелудочковой недостаточностью. Это может быть достигнуто с помощью диуретиков, веносекции или венодилатирующих препаратов. Сократимость усиливается различными препаратами (см. выше), но обычно «оплачивается» за счет повышения потребления кислорода миокардом. Работа сердца определяется объемом перекачанной крови (расход крови) и сопротивлением, преодолеваемым перекачиваемой кровью (сосудистое сопротивление). Первое чаще бывает уже сниженным, но уменьшение последнего с помощью вазодилаторов может существенно улучшить сердечную производительность. Подобное лечение следует проводить с осторожностью, так как чрезмерная вазодилатация способна привести к тяжелой гипотензии и ухудшению перфузии жизненно важных органов. При вазодилатации часто снижается давление наполнения, что может потребовать коррекции.

Необходимо еще раз подчеркнуть важность повторной оценки состояния при проведении описанной выше терапии. Влияние различных видов терапии на желудочковую функцию показано на рис. 2.16.

»

Анестезия

Все анестетики угнетают миокардную функцию в изолированном сердце, но клинически депрессивный эффект может уменьшаться или усиливаться, так что результирующее влияние на минутный объем сердца может значительно варьировать (см. главу 9).

Симпатическая активность

Эфир, циклопропан и кетамин повышают симпатическую активность,

которая поддерживает МОС во время анестезии. Напротив, галотан, энфлюран и изофлюран угнетают симпатическую активность, что приводит к снижению сократимости и периферической вазодилатации. Галотан также усиливает парасимпатическую активность, что приводит к брадикардии.

Вентиляция

Искусственная вентиляция легких может уменьшить венозный возврат посредством снижения среднего внутригрудного давления. Однако при применении ИВЛ обычно используются более легкие варианты анестезии, что может компенсировать снижение минутного объема сердца.

Изменения Pa_{CO_2} могут иметь выраженные эффекты. Гиперкапния повышает МОС посредством симпатической стимуляции и периферической вазодилатации. Однако гиперкапния вызывает желудочковую аритмию в присутствии летучих анестетиков, например галотана. Гипокапния вызывает периферическую вазоконстрикцию, повышение сосудистого сопротивления и, следовательно, снижение МОС. Артериальное давление обычно не изменяется.

Хирургическая стимуляция

Хирургическая стимуляция, как правило, приводит к усилению симпатической активности, противодействуя угнетающему влиянию анестезии. Изменения артериального давления во время анестезии и хирургической стимуляции часто более выражены у пожилых пациентов или при гипертензии. Некоторые хирургические стимулы могут вызывать вазодилатацию и брадикардию, снижая артериальное давление и МОС.

Другие лекарственные препараты

Некоторые препараты, например опиоиды и миорелаксанты, вызывают периферическую вазодилатацию, прямо воздействуя на сосуды и высвобождение гистамина или влияя на блокаду ганглиев. В некоторых условиях такое их действие может быть нежелательным, тогда как при других обстоятельствах эти препараты могут использоваться преднамеренно для индуцирования артериальной гипотензии.

Субарахноидальная и экстрадуральная анестезия

Субарахноидальная и экстрадуральная анестезия блокирует синаптическую иннервацию и вызывает арте-

риольную и венозную дилатацию. Брадикардия также имеет место, если вовлечены сердечные волокна (T1-T4). Циркуляция, как правило, хорошо поддерживается при условии, что чрезмерное снижение артериального давления предотвращается разумным применением замещающих растворов и вазопрессоров.

3. Основы физиологии выделительной системы

Почки играют жизненно важную роль в поддержании гомеостаза. Они сохраняют стабильность внутренней среды, необходимую для эффективного функционирования каждого клеточного компонента, несмотря на поступление в организм в целом различных жидкостей и растворов. Гомеостаз достигается при сочетании сложных процессов:

- 1) экскреция отходов метаболизма;
- 2) продукция гормонов, оказывающих влияние на другие органы и системы организма;
- 3) контроль экстрацеллюлярной жидкости. Он оказывает непосредственное влияние на внутриклеточный состав в отношении объема, осмолярности и кислотно-щелочного баланса.

Прежде чем перейти к обсуждению различных компонентов и функций почек, необходимо дать краткое описание жидкостей тела и их компартментов.

ЖИДКОСТИ ОРГАНИЗМА И ИХ КОМПАРТМЕНТЫ

Общее количество воды в организме взрослого мужчины составляет приблизительно 60% массы тела (например, 42 л воды на 70 кг массы тела). У женщин содержание воды на 10% меньше, так как объем жировой ткани у них больше, чем у

мужчин; жировые клетки содержат меньше воды, чем другие клетки организма. Вода распределяется в различных пространствах.

Интрацеллюлярная жидкость

Это наибольший компартмент воды организма, который составляет две трети общей воды (приблизительно 28 л).

Экстрацеллюлярная жидкость

Она составляет остающуюся треть общей воды организма (14 л) и может быть подразделена на два компонента: 1) интраваскулярная жидкость, т. е. входящая в состав плазмы (4 л); 2) интерстициальная жидкость (объем приблизительно 11 л). Она находится вне интраваскулярного компартмента и служит «ванной» для отдельных клеток.

Состав разных жидкостей различен и зависит от потребностей каждого компартмента (табл. 3.1). Натрий является основным катионом экстрацеллюлярного компартмента, тогда как калий – это главный катион интрацеллюлярного компартмента. Это достигается различной проницаемостью клеточных мембран для некоторых катионов: клеточные мембраны примерно в 50 раз более проницаемы для калия, чем для натрия. Интрацеллюлярные бел-

ки несут отрицательный заряд, который притягивает положительно заряженные ионы калия. Однако наибольшее значение имеет натриевый насос, активно выталкивающий натрий из клетки при обмене на калий с помощью фермента Na-K-АТФаза.

Содержание воды в плазме составляет 93%; остальную часть составляют белки, жиры и другие вещества с высокой молекулярной массой. Следовательно, фактическое значение концентрации натрия в интраваскулярной жидкости – приблизительно 153 ммоль/л. В клинической практике при уменьшении пропорции воды (например, при увеличении концентрации протеинов, жиров или глюкозы) наблюдается мнимое снижение значения плазменного натрия; это называется псевдонатриемией.

Клеточные мембраны проницаемы для воды, поэтому жидкость постоянно перемещается между различными компартментами организма при различных скоростях обмена. За такое перемещение жидкости ответственны два механизма, описанные ниже.

Таблица 3.1. Состав и объем жидкостей организма (по компартментам)

Компоненты	Жидкости организма		
	интраваскулярная (плазма - 4 л)	интерстициальная (10 л)	интрацеллюлярная (28 л)
Натрий, ммоль/л	142	142	10
Калий, ммоль/л	5	5	150
Хлор, ммоль/л	103	113	10
Бикарбонат, ммоль/л	25	26	10
Белок, г/л	60-80	0	25
Осмолярность, мосмоль/кг H ₂ O	285	285	285

1. Осмотическое давление. Осмотическое давление – это давление, создаваемое массой частиц в растворе. «Осмоляльность» (обычный термин, используемый в клинической практике) определяется как количество частиц на 1 кг воды (мосмоль/кг). Ионы, будучи в избытке, создают большее осмотическое давление. Например, 1 ммоль хлорида натрия вызывает осмотическое давление в 2 мосмоль, поскольку каждая молекула состоит из 1 иона натрия и 1 иона хлора. Несмотря на большую молекулярную массу протеины вызывают меньшее осмотическое давление. Вода свободно проходит сквозь полунепроницаемую мембрану из зоны с низкой осмоляльностью в зоны с более высокой осмоляльностью; таким образом, повышение осмотического давления притягивает воду. Это перемещение продолжается до полного выравнивания осмотического давления по обе стороны мембраны. Эффекты этого механизма имеют место между интрацеллюлярным и интерстициальными компартментами. Как показано в табл. 3.1, осмоляльность трех компартментов идентична. Любое повышение интрацеллюлярной осмоляльности увеличивает транспорт воды внутрь клеток, вызывая возрастание объема, и наоборот.

2. Гидростатическое давление. Это основной механизм проникновения воды через стенку капилляра из интраваскулярного в интерстициальный компартмент. На рис. 3.1 показаны изменения величины давления, которые наблюдаются по мере снижения гидростатического давления от 32 мм рт. ст. на артериальном конце капилляра до 12 мм рт. ст. – на венозном конце. Онкотическое давление, вызываемое плазменными белками, представляет собой постоянное «отрицательное» давление, притягивающее жид-

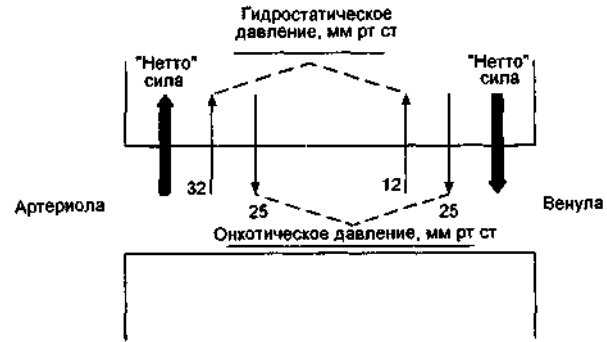


Рис. 3.1. Гидростатическая сила, действующая через стенку капилляра (сила Старлинга). •

кость в капилляр. Таким образом, жидкость движется из капилляра на артериальном конце и завершает свое перемещение на венозном. Это гидростатическое давление известно как силы Старлинга. Хотя отмечается небольшое интерстициальное давление, оцениваемое приблизительно в 2-5 мм рт. ст., оно, по-видимому, не оказывает влияния на данный механизм до тех пор, пока капилляр, который может повреждаться при некоторых патологических процессах, не начинает пропускать белок в интерстиций. Если это происходит, то интерстициальное давление повышается, нарушая существенный баланс сил.

Почечный кровоток

Перед рассмотрением почечного кровотока необходимо дать некоторые сведения по анатомии почек. Существует две популяции почечных нефронов: кортикальная и юкстагломерулярная.

1. Кортикальные нефроны. Эти нефроны (приблизительно 85% у человека) лежат в коре почек и имеют короткую петлю Генле, которая проникает только во внешнюю часть мозгового вещества.

2. Юкстагломерулярные нефроны. Они составляют остальные 15% у человека и располагаются в юкстагломерулярной области коры. Они отличаются от других наружных корковых нейронов длиной петли Генле, которая проникает во внутреннюю часть мозгового вещества для участия в почечных механизмах разведения и концентрации.

Кровоснабжение почек осуществляется почечными артериями, которые при вхождении в ворота почек разделяются на междольковые артерии. Последние разделяются на дуговые артерии и кровоснабжают маленькие междольковые артерии, от которых отходят клубочковые сосуды.

Каждый клубочек снабжается отдельной афферентной артериолой, которая образует в клубочке сеть. Затем сеть преобразуется в одиночный сосуд — эфферентную артериолу. Эфферентная артериола в свою очередь формирует ветви вокруг дистального канальца и петли Генле, образуя vasa recta. Для эфферентной артериолы из одного клубочка вполне возможно формирование vasa recta прилегающего канальца. Затем сосудистая сеть формирует одиночный сосуд, который дренируется в

междольковую вену, а оттуда – в почечную вену.

Учитывая небольшие размеры почек по сравнению с другими органами, можно сказать, что почки уникальны в отношении кровоснабжения: они получают чрезвычайно высокий кровоток (приблизительно 20–25% МОС). Это составляет 500–600 мл/мин для каждой почки. Такой кровоток необходим для обеспечения высокой энергетической потребности канальцевых процессов, особенно реабсорбции натрия.

Почечный плазмоток (ППТ) может измеряться по принципу Fick:

$$\text{ППТ} = \frac{U_X V}{RA_X - RV_X},$$

где U_X – моченая концентрация вещества X, V – объем мочи, RA_X – концентрация X в почечной артерии, RV_X – концентрация X в почечной вене.

Наиболее часто используемым веществом является парааминогиппуровая кислота (ПАГК), которая почти полностью выделяется через почки. Она фильтруется клубочками и секретируется канальцами. Учитывая это, переменной RV_X следует пренебречь, и поскольку внепочечный клиренс ПАГК отсутствует, данное выражение может быть модифицировано следующим образом:

$$\text{ППТ} = \frac{U_{\text{ПАГК}} V}{P_{\text{ПАГК}}} \text{ мл/мин},$$

где V – объем мочи в мл/мин, $U_{\text{ПАГК}}$ – моченая концентрация ПАГК в мг/мл, $P_{\text{ПАГК}}$ – плазменная концентрация ПАГК в мг/мл. Почечный кровоток (ПКТ) может быть рассчитан с помощью коррекции ППТ по гематокриту.

$$\text{ПКТ} = \frac{\text{ППТ}}{1 - \text{Hct}} \text{ мл/мин},$$

где Hct – гематокрит.

Поскольку у человека только 90% ПАГК экскретируется почками, клиренс ПАГК ($C_{\text{ПАГК}}$) недооценивает ППТ примерно на 10%. Для более точной оценки можно определить ППТ по кривой убывания внутривенно введенной ПАГК, меченной

I, что позволяет устранить потенциальную ошибку, обусловленную накоплением мочи в течение некоторого времени.

На внешний контроль ППТ влияет симпатическая иннервация из T4–L2. Повышение симпатического тонуса, например, вследствие кровотечения, шока, боли, охлаждения или тяжелой физической нагрузки вызывает вазоконстрикцию.

Некоторые гормоны (адреналин, норадреналин, АДГ в больших нефармакологических дозах, серотонин и ангиотензин) также снижают почечный кровоток.

Внутри почек ПКТ перераспределяется по различным анатомическим областям. У животных это было показано с помощью радиоизотопных или микросферных методов, а у человека – при введении радиоактивных инертных агентов (таких как ксенон или криптон) и измерении скорости их выведения из почек. Как показывают данные таких исследований у человека, корковый слой получает приблизительно 500 мл/мин на 100 г ткани, наружный слой мозгового вещества – около 100 мл/мин на 100 г ткани, а внутренний слой мозгового вещества – лишь 20 мл/мин на 100 г ткани. Более низкий мозговой кровоток необходим для функционирования **противопоточного** (counter-current) механизма.

Существует еще два отличительных свойства почечного кровообращения. Первое состоит в том, что среднее клубочковое капиллярное давление поддерживается на уровне 45 мм рт. ст., что приблизительно на 20 мм рт. ст. выше, чем в осталь-

ной капиллярной сети организма. Это необходимо для клубочковой фильтрации (см. ниже). Среднее околоканальцевое капиллярное давление составляет лишь 15 мм рт. ст. и бывает ниже внутривенного давления, вследствие чего канальцевая реабсорбция усиливается.

Вторая особенность – ауторегуляция, наблюдаемая в корковом, но не в мозговом слое, которая обеспечивает постоянный кровоток при изменении почечного перфузионного давления. Она является внутренним свойством почечной циркуляции, т. е. не зависит от иннервации или гормональных влияний и возникает при перепадах систолического артериального давления вне диапазона 90–180 мм рт. ст. За пределами этого диапазона уровень клубочковой фильтрации (УКФ) параллелен ППТ, но клубочковая фильтрация прекращается при падении систолического артериального давления ниже 60 мм рт. ст. Эффект ауторегуляции достигается изменением сопротивления афферентных и эфферентных артериол. При снижении артериального давления отмечаются относительная вазодилатация афферентной артериолы и вазоконстрикция эфферентной. Это приводит к увеличению фракции фильтруемой плазмы (фильтрованная фракция) и сохраняет постоянной клубочковую фильтрацию. При повышении артериального давления имеет место вазоконстрикция афферентной артериолы с обратными эффектами в фильтрованной фракции.

Ауторегуляторный механизм угнетается вазодилататорами, действующими на гладкую мускулатуру (например, ацетилхолин, допамин, простагландины и блокаторы кальциевых каналов).

Конкретный механизм ауторегуляции остается предметом споров. Первоначально ауторегуляция счи-

талась либо результатом действия механических факторов (т. е. сепарирования эритроцитов и повышения вязкости крови в сосудистом русле почек), либо ответом на общее повышение внутривенного давления, создаваемого системным артериальным давлением. Полученные в настоящее время данные свидетельствуют в пользу «миогенной теории», согласно которой увеличение сокращения мышц продуцируется повышением интрамурального давления или тангенциальным напряжением сосудистой стенки. Роль местно генерируемых вазоактивных веществ, таких как ангиотензин II, остается предметом дискуссий.

Клубочковая фильтрация

Процесс клубочковой фильтрации обеспечивает прохождение 180 л/сут (или 120 мл/мин) жидкости и растворенных веществ по клубочковым капиллярам через поры в эндотелии, базальную мембрану клубочковых капилляров и ножки подоцитов в пространство Боумана. Жидкость, входящая в проксимальные канальцы из пространства Боумана, является ультрафильтратом плазмы, т. е. фактически не содержит белка. Небольшое количество альбумина проходит через базальную мембрану, но почти полностью реабсорбируется в проксимальных канальцах, так что окончательная концентрация альбумина в моче составляет менее 120 мг/сут. Легкость прохождения растворенных веществ через базальную мембрану зависит от их размеров, заряда и, возможно, формы.

Процесс фильтрации чрезвычайно эффективен для веществ с низкой молекулярной массой, т. е. отношение концентрации растворенных веществ между плазмой внутри клубочкового капилляра и жидкостью в капсуле Боумана составляет еди-

ницу. По мере повышения молекулярной массы количество фильтруемого растворенного вещества снижается вплоть до достижения критической точки при молекулярной массе 70000, выше которой молекулы больше не проходят. Следует отметить, что этот диапазон позволяет фильтроваться небольшому количеству альбумина (молекулярная масса 69 000). Компоненты основной клубочковой мембраны представлены в основном отрицательно заряженными сиалопротеинами, которые отталкивают отрицательно заряженные частицы плазменных белков. Было доказано, что декстраны с такой же молекулярной массой, как у некоторых небольших протеинов, но без заряда проходят через базальную мембрану на 10-20% эффективнее. Кроме того, по некоторым данным, изменения формы молекулы могут облегчать прохождение отдельных молекул через мембрану.

Силы, требуемые для управления клубочковой фильтрацией, аналогичны силам Старлинга, действующим через капиллярную сеть более чем где бы то ни было в организме, хотя и больше их по магнитуде. Среднее артериальное давление в клубочковом капилляре составляет 45 мм рт. ст. (сравните: 20 мм рт. ст. в других местах). Как уже отмечалось, это является результатом присутствия второго резистентного сосуда – эфферентной артериолы. Кроме того, в результате процесса ауторегуляции это давление остается относительно постоянным в широком диапазоне системного артериального давления. Уровень клубочковой фильтрации (УКФ) является продуктом движущих сил фильтрации минус силы, противостоящие фильтрации, и может быть выражен таким образом:

$$\text{УКФ} \propto (\text{ГД}_\kappa + \text{ОД}_{\kappa\delta}) - (\text{ГД}_{\kappa\delta} + \text{ОД}_\kappa),$$

где ГД_κ – гидростатическое давление в клубочковом капилляре, $\text{ГД}_{\kappa\delta}$ – гидростатическое давление в капсуле Боумена, ОД_κ – онкотическое давление в капилляре, $\text{ОД}_{\kappa\delta}$ – онкотическое давление в капсуле Боумена.

Но поскольку значением $\text{ОД}_{\kappa\delta}$ можно пренебречь, так как фильтрат практически не содержит белка, взаимоотношения можно выразить так:

$$\text{УКФ} \propto \text{ГД}_\kappa - \text{ГД}_{\kappa\delta} - \text{ОД}_\kappa.$$

Для превращения данного отношения в уравнение следует ввести коэффициент «просеивания» (К_f), т. е. сопротивления потоку через базальную мембрану:

$$\text{УКФ} = \text{К}_\text{f} (\text{ГД}_\kappa - \text{ГД}_{\kappa\delta} - \text{ОД}_\kappa).$$

Определение уровня клубочковой фильтрации

В клинической практике измерение уровня клубочковой фильтрации является одним из самых распространенных тестов почечной функции. УКФ оценивается при определении клиренса вещества, которое фильтруется клубочками, но не реабсорбируется и не секретируется канальцами. Используется стандартная формула клиренса:

$$\text{C}_{\text{in}} = \frac{\text{U}_{\text{in}} \text{V}}{\text{P}_{\text{in}}} = 120 \text{ мл/мин},$$

где C_{in} – клиренс инулина, U_{in} – мочеваемая концентрация инулина в мг/мл, P_{in} – плазменная концентрация инулина в мг/мл, V – объем мочи в мл/мин.

Этот метод измерения имеет два основных недостатка. Во-первых, поскольку инулин не является естественным для организма веществом, необходима его внутривенная инфузия для достижения устойчивого плазменного уровня. Чтобы избежать этого, обычно измеряют клиренс креатинина, применяя плазмен-

ный креатинин – продукт мышечного метаболизма. Отмечаются небольшие суточные колебания плазменного уровня креатинина, и креатинин секретируется почечными канальцами при очень низком УКФ; однако значения клиренса креатинина вполне адекватны для клинической практики и довольно тесно коррелируют с инсулиновым клиренсом.

Второй недостаток – труднотижимая точность сбора мочи в определенное время. Как и при определении ППТ, для измерения УКФ могут использоваться радиоактивные вещества. Внутривенно вводится меченная хромом этилендиаминтетрауксусная кислота (^{51}Cr -ЕДТА), и вычисляется скорость ее выведения на основании данных анализа крови, забираемой через 2 и 4 ч после инъекции. Это устраняет необходимость сбора мочи, может быть стандартизировано для площади поверхности тела (что необходимо для всех измерений УКФ) и может использоваться как точный определяющий метод.

Фракция фильтрации

Хотя ППТ уникально велик, фильтруется лишь часть его объема; эта часть называется фракцией фильтрации (ФФ). Она определяется следующим образом:

$$\begin{aligned}\text{ФФ} &= \frac{\text{УКФ}}{\text{ППТ}} = \frac{C_{\text{in}}}{C_{\text{пагк}}} = \\ &= \frac{120 \text{ мл/мин}}{600 \text{ мл/мин}} = 0,2 \text{ (20\%)}.\end{aligned}$$

ФФ может изменяться в результате ауторегуляции. Например, при снижении ПКТ наблюдается повышение вазоконстрикции эфферентной артериолы и ФФ увеличивается для поддержания клубочковой фильтрации.

Канальцевая функция

Роль почечного канальца состоит в модифицировании объема и состава клубочкового фильтрата в соответствии с потребностями организма. Это гигантская задача. Каждый день образуется 180 л фильтрата, и этот объем необходимо снизить на 99% для достижения конечного суточного объема приблизительно в 1,8 л. Точно так же за сутки фильтруется примерно 25 000 ммоль натрия, подавляющее большинство которого реабсорбируется для обеспечения выхода мочи в 100–200 ммоль/сут. Кроме того, почки сохраняют другие отфильтрованные вещества, необходимые для поддержания гомеостаза, например глюкозу, бикарбонат, фосфор и др. Почечные канальцы отвечают также за экскрецию отходов метаболизма и других шлаков (например, калий, мочевины, креатинин и др.). Конечная регуляция кислотно-щелочного состояния и концентрации или разведения мочи тоже происходит в почечных канальцах.

Хотя каждый нефрон действует как отдельный блок, можно (для облегчения понимания) разделить канальцевую функцию соответственно отдельным частям канальцев (т. е. проксимальные канальцы, петля Генле, дистальные канальцы и собирательные протоки). Проще говоря, проксимальные канальцы могут быть названы «основными реабсорберами», а остальные – «тонкими регуляторами» (рис. 3.2).

Проксимальные канальцы

Проксимальный каналец рассматривается как основной реабсорбер, так как он отвечает за снижение объема клубочкового фильтрата на 80%. Семьдесят процентов натрия и хлора, 90% кальция, бикарбоната

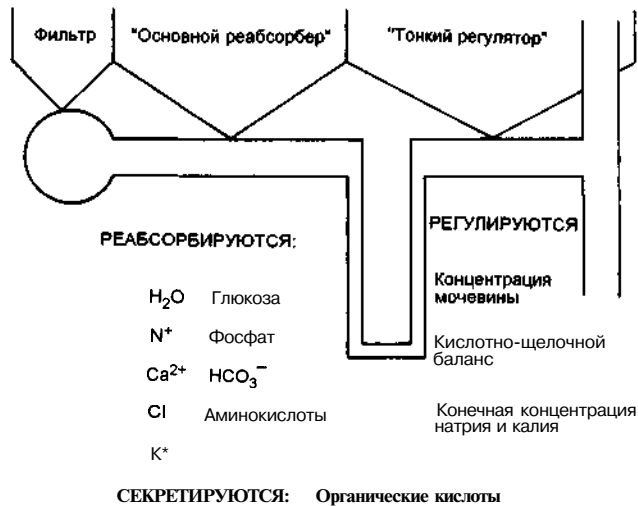


Рис. 3.2. Упрощенная схема канальцевой функции.

и магния, 100% глюкозы, фосфора и аминокислот реабсорбируются при прохождении через проксимальные каналцы. Жидкость, входящая в проксимальный каналец из пространства Боумана, имеет состав плазмы крови при отсутствии белка (см. табл. 3.1). Поскольку процесс реабсорбции является изоосмотическим, осмоляльность остается идентичной в начале и в конце проксимального каналца (290 мосмоль/кг). Основным реабсорбируемым ионом, потребителем энергии и эффектором процесса реабсорбции является натрий.

Реабсорбция натрия. Натрий реабсорбируется через клетки проксимального каналца пассивно и активно.

Пассивная реабсорбция. Существуют две формы пассивной реабсорбции натрия.

1. Химическая: интрацеллюлярная концентрация натрия в проксимальных каналцах составляет 30 ммоль/л. Это значительно меньше, чем концентрация в канальцевой

жидкости (140 ммоль/л). Натрий идет по химическому градиенту из канальцев в клетки.

2. Электрическая: разница потенциалов внутри канальцевых клеток 70 мВ. Это создает электрический градиент для положительно заряженных ионов натрия, которые проходят из просвета в клетку. Хлор, хотя он заряжен отрицательно, идет с натрием в связанном транспорте.

Активный транспорт. Когда натрий находится в клетке, он активно транспортируется в двух направлениях. Первое – назад в интрацеллюлярное пространство, называемое «плотным соединением» (рис. 3.3). Это активный энергоемкий насос, который, по-видимому, не зависит от K^+Na^+ -АТФазы. Влияние повышенной концентрации натрия на интрацеллюлярное пространство состоит в увеличении осмоляльности, поэтому вода переходит из клетки в это пространство. Натрий и вода в пределах интрацеллюлярного пространства становятся до-

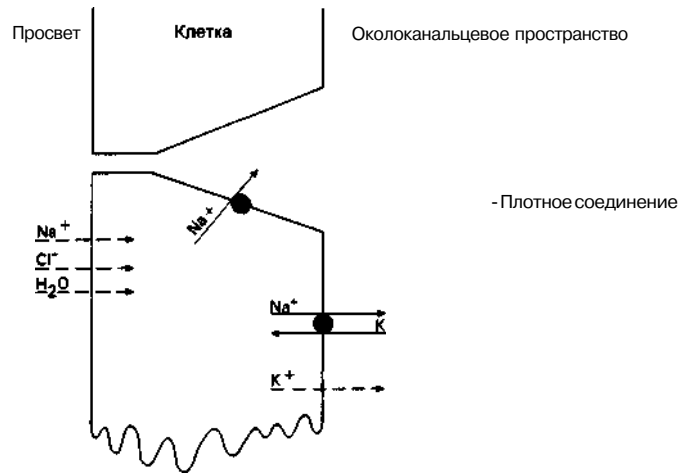


Рис. 3.3. Транспорт натрия через клетки проксимальных канальцев.

ступными для реабсорбции околоканальцевыми капиллярами. В случае увеличения экстрацеллюлярного объема жидкости плотное соединение может открываться, и тогда натрий проходит вместе с водой из интрацеллюлярного пространства в просвет канальцев (обратный ток).

Существует и второй натриевый насос, расположенный на противоположной поверхности канальцевой клетки. Это K-Na-АТФазный насос, осуществляющий обмен натрия на калий. Однако калий свободно проходит через клетки и может пассивно диффундировать наружу опять в околоканальцевое пространство. И вновь натрий в околоканальцевом пространстве становится доступным для реабсорбции в околоканальцевые капилляры.

Перемещение натрия, хлора и воды в околоканальцевый капилляр управляется силами Старлинга. Движущей силой является гидростатическое давление в околоканальцевом пространстве, а также капиллярное онкотическое давление; противонаправленной силой являются гидростатическое давление и онкотиче-

ское давление околоканальцевого пространства. Но поскольку онкотическим давлением в околоканальцевом пространстве можно пренебречь, а околоканальцевое гидростатическое давление невелико, основным контролирующим фактором остается онкотическое давление. Натрий, хлор и вода, не поступающие в перитубулярный капилляр, повторно проходят в канальцевый просвет через плотное соединение, т.е. увеличивается обратный ток.

Описывая механизм натриевой реабсорбции внутри проксимальных канальцев, необходимо также рассмотреть реабсорбцию натрия и почечную экскрецию в целом. Как было сказано ранее, ежедневная фракционная экскреция натрия (количество натрия, экскретируемого с конечной мочой относительно выхода отфильтрованного натрия) остается относительно постоянной – приблизительно 1-2%. Отфильтрованное количество (выраженное в ммоль/мин) есть продукт УКФ в концентрации натрия в плазме. Однако поступление натрия варьирует, поэтому требуются различные механизмы

для компенсации состояния относительной гипо- и гипернатриемии. За это отвечают три механизма, описанные ниже.

1. Клубочково-канальцевый баланс. Благодаря механизму ауторегуляции УКФ остается относительно постоянным, несмотря на изменения системного артериального давления. Однако небольшие изменения в продуцировании фильтрата вызывают существенные изменения в выходе отфильтрованного натрия. Если это происходит, реабсорбция натрия должна измениться для предотвращения значительных изменений конечной экскреции натрия. Анатомические структуры околоканальцевых капилляров, отходящих от эфферентной артериолы, представляют идеальные условия для компенсаторного механизма. При снижении УКФ происходит уменьшение ФФ. Это снижает нормально возникающее повышение околоканальцевого капиллярного онкотического давления, которое в свою очередь уменьшает реабсорбцию натрия, хлора и воды из околоканальцевого пространства. И наоборот, при повышении УКФ увеличивается ФФ, существенно возрастает околоканальцевое капиллярное онкотическое давление и усиливается реабсорбция. Этот механизм известен как клубочково-канальцевый баланс.

2. Альдостерон. Основное место действия альдостерона - дистальные каналцы, поэтому он рассматривается ниже.

3. Третий фактор. Уже почти 20 лет известно, что при переливании крови от животных с увеличенным объемом крови нормальным животным не происходит увеличения объема у реципиента, наблюдается умеренное повышение фракционной экскреции натрия несмотря на неизменную почечную гемодинамику. Данный феномен был проде-

монстрирован как на изолированных перфузируемых почках, так и на денервированных почках; это привело к постулату, что во время увеличения объема имеет место секреция так называемого натрийуретического фактора (см. «Предсердный натрийуретический пептид», глава 3). Противоположная точка зрения на натрийуретический фактор состоит в том, что все изменения, происходящие при увеличении объема, могут объясняться «физическими силами», например изменениями плазменных белков и, следовательно, околоканальцевым онкотическим давлением.

Возможность влияния перераспределения внутрисочечного кровотока на общий натриевый баланс еще полностью не оценена. Известно, что при сердечной недостаточности, когда состояние положительного натриевого баланса возникает вследствие повышения реабсорбции натрия, кровоток направляется от коротких внешнекорковых нефронов (теряющих соль) к длинным юкстагломерулярным нефронам (задерживающим соль). Неизвестно, может ли аналогичный модифицированный механизм играть существенную роль в суточном натриевом балансе.

Лимитированный уровнем канальцевый транспорт

Как показано на рис. 3.2, глюкоза, фосфор, бикарбонат и аминокислоты почти полностью реабсорбируются в проксимальном почечном канальце. Режим реабсорбции отличается от такового, описанного для натрия, хлора и воды. Основной механизм реабсорбции, по данным титруемых исследований, показан на рис. 3.4, где в качестве примера взята глюкоза. В таких исследованиях плазменная концентрация глю-

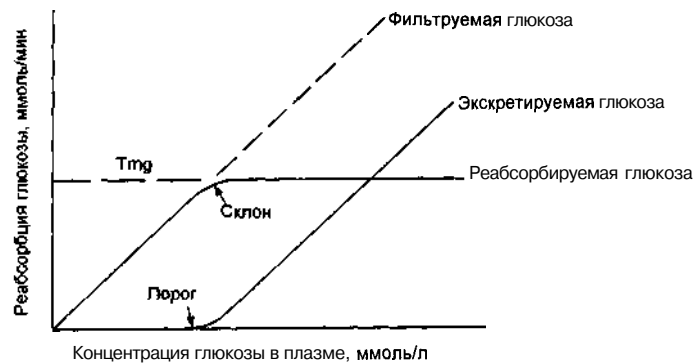


Рис. 3.4. Механизм реабсорбции глюкозы в проксимальных канальцах.

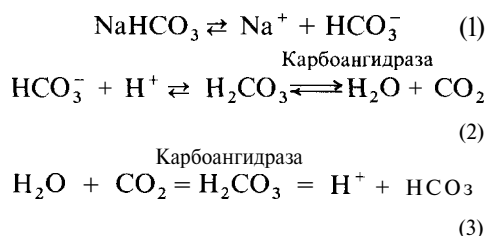
козы повышается медленно, что позволяет избежать увеличения объема экстрацеллюлярной жидкости. Измерялась концентрация глюкозы в плазме и моче, а также УКФ. По мере повышения концентрации в плазме глюкоза появляется в моче после достижения порогового значения для глюкозы. Это происходит тогда, когда концентрация глюкозы в плазме человека составляет 10 ммоль/л. Канальцевая реабсорбция глюкозы продолжает повышаться с нарастанием плазменной концентрации глюкозы вплоть до достижения плато, когда дальнейший рост уровня реабсорбции глюкозы не может быть достигнут, несмотря на увеличение выхода отфильтрованной глюкозы. На этой точке транспортные механизмы реабсорбции глюкозы канальцевыми клетками перенасыщаются. С этого момента экскреция глюкозы повышается параллельно с выходом отфильтрованной глюкозы по мере возрастания ее концентрации в плазме. Плато, где отмечается максимальная реабсорбция глюкозы, называется «максимальной канальцевой реабсорбцией глюкозы» (Tm_g); у человека она составляет 20 ммоль/мин. Как видно на рис. 3.4, точка,

в которой реабсорбция глюкозы достигает максимума, не является четко переломной, здесь наблюдается лишь небольшой наклон кривой. Наклон обусловлен гетерогенностью популяции нефронов в отношении реабсорбции глюкозы. Некоторые нефроны максимально реабсорбируют при более низкой плазменной концентрации глюкозы, чем это делают другие нефроны. Большой склон отмечается при одном из видов почечной глюкозурии.

Тот же механизм применяется для реабсорбции фосфора в проксимальных канальцах, хотя он несколько отличается от такового для глюкозы в том, что экскреция фосфора более тесно сопровождает выход отфильтрованной фракции и Tm для фосфора гораздо меньше (0,125 ммоль/мин). T_t для бикарбоната составляет приблизительно 3–3,5 ммоль/мин, но он может изменяться при секреции ионов водорода. Имеется пять идентифицированных отдельных транспортных процессов для различных групп аминокислот, но кинетика их реабсорбции аналогична наблюдаемой у глюкозы. Реабсорбция серы в проксимальных канальцах осуществляется по такому же механизму. Многие из

указанных выше веществ разделяют сопряженную с натрием транспортную систему. Известно, что когда проксимальная канальцевая реабсорбция натрия снижается при повышении его фракционной экскреции, T_m для глюкозы, фосфора и бикарбоната уменьшается.

Механизм транспорта бикарбоната через канальцевые клетки (рис. 3.5) имеет особенно важное значение ввиду его роли в почечном регулировании кислотно-щелочного баланса. Этот механизм может быть обобщенно представлен в трех уравнениях:



Бикарбонат, входя в просвет канальцев как бикарбонат натрия, диссоциирует до бикарбоната (относительно непроницающий ион) и натрия (1). Натрий идет в канальцевые клетки и обменивается на ион водорода. Ион водорода соединяется с бикарбонатом в канальцевом просвете, образуя угольную кислоту. Фермент карбоангидраза, присутствующий в щеточной каемке клеток проксимальных канальцев, расщепляет угольную кислоту до CO_2 и воды (2); оба эти соединения легко проникают в канальцевые клетки. Здесь интрацеллюлярная карбоангидраза вновь образует угольную кислоту, которая в свою очередь диссоциирует до свободного водорода и иона бикарбоната (3). Ион бикарбоната, пройдя через базальную мембрану в околоканальцевое пространство, становится доступным для реабсорбции околоканальцевыми капиллярами. Ион водорода

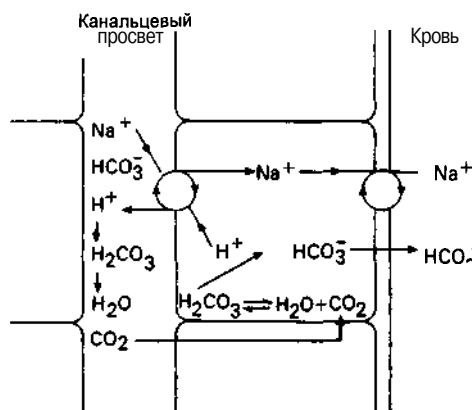


Рис. 3.5. Реабсорбция бикарбоната в проксимальных канальцах.

может экскретироваться из клетки в обмен на натрий, и цикл повторяется. Фермент карбоангидраза участвует как в диссоциации, так и в образовании угольной кислоты в зависимости от места действия.

Другим реабсорбируемым проксимальными канальцами веществом является мочевиная кислота. Это свободно фильтруемая маленькая молекула, которая на 90% реабсорбируется проксимальными канальцами. Однако гомеостаз мочевиной кислоты регулируется ее секрецией дистальными канальцами. Еще одной свободно фильтруемой молекулой является мочевина; приблизительно 50% отфильтрованной мочевины пассивно реабсорбируется в проксимальных канальцах, а ее остальная часть проходит дальше в дистальные канальцы и участвует в осморных регуляторных механизмах во внутреннем мозговом веществе.

Кроме того, ионы водорода и некоторые другие вещества, такие как органические кислоты и основания, секретируются (т. е. выходят из околоканальцевого пространства в просвет канальца) в проксимальном канальце. К ним относится ряд препаратов, например пенициллин, ПАГК. Механизмы секреции могут быть

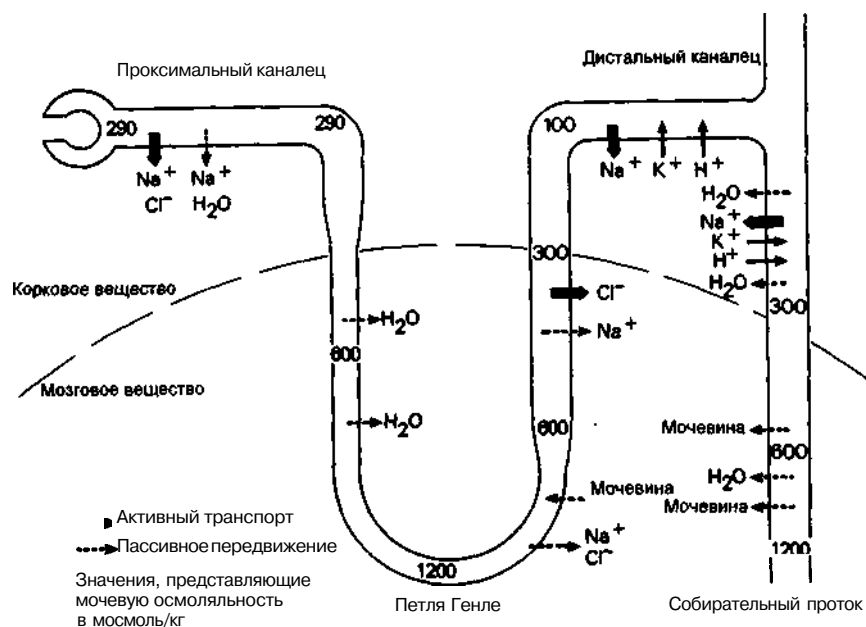


Рис. 3.6. Концентрация клубочкового фильтрата в петле Генле и собирательных протоках.

активными или пассивными; некоторые из них имеют максимальные каналцевые секреторные способности.

Петля Генле, дистальные каналцы и собирательные протоки (рис. 3.6)

Канальцевая жидкость, входящая в петлю Генле, является изоосмотической и окончательно покидает собирательные протоки в виде мочи, изменяясь в объеме, осмолярности и составе соответственно потребностям организма. Тонкий регуляторный механизм располагается в этой части нефрона. Петля Генле юстагломерулярных нефронов лежит глубоко в мозговом слое, в то время как собирательные протоки всех нефронов проходят через мозговое вещество. Имеется повышение осмолярности от коркового вещества к мозговому, что необходимо для концентрации и разведения канал-

цевой жидкости. Его основным механизмом является противоточный множитель, локализующийся в петле Генле (см. рис. 3.6).

Противоточный механизм

Петля Генле состоит из тонкого нисходящего колена и тонкой нижней части, за которой следует толстая верхняя часть восходящего колена. Объем жидкости, входящей в петлю Генле, составляет приблизительно 15% клубочкового фильтрата, и только одна его треть покидает корковую часть собирательных каналцев. Канальцевая жидкость входит в петлю Генле с осмолярностью 290 мосмоль/кг, а покидает ее при осмолярности 100 мосмоль/кг. Петля является активной частью (противоточный множитель), а vasa recta вокруг петли Генле – противоточным обменником. За работу противоточного механизма ответствен-

ны два главных транспортных процесса.

1. Реабсорбция натрия и воды. Тонкая нисходящая часть петли проницаема для воды, но как натрий, так и хлор транспортируются в интерстиций. Хотя это активный процесс, немало споров возникает относительно того, что именно транспортируется **активно – натрий** или хлор. Предпочтение обычно отдается хлору, а натрий, как полагают, перемещается посредством сопряженного транспортного механизма (см. выше). Это приводит к повышению осмоляльности интерстиция в диапазоне от 300 мосмоль/кг (в корковом веществе) до 1200 мосмоль/кг (на кончике петли). Нисходящее колено легко проницаемо для воды, натрия и хлора, и все они перемещаются в интерстиций. Жидкость входит в нисходящее колено при осмоляльности в 290 мосмоль/кг; осмоляльность медленно повышается вплоть до достижения величины, эквивалентной таковой на кончике петли, т.е. 1200 мосмоль/кг. При прохождении по восходящему колону натрий и хлор удаляются, а вода задерживается и осмоляльность снижается с 1200 до 100 мосмоль/кг.

Vasa recta играют важную роль в этом **осмоляльном** транспорте. Хотя в этих сосудах нет активного транспорта, вода и растворенные вещества проникают в них свободно. Осмоляльность крови, входящей в vasa recta, и осмоляльность жидкости, входящей в нисходящую петлю, одинаковы по величине (290 мосмоль/кг) и медленно повышаются до 1200 мосмоль/кг при прохождении к концу петли. Это достигается пассажем воды и растворенных веществ через ее поверхность. Кровоток значительно слабее в нижней части vasa recta, что повышает эффективность такого обмена. По ме-

ре перемещения vasa recta от мозгового конца назад к корковому слою происходит тот же процесс, и осмоляльность возвращается к значению в 290 мосмоль/кг. Вследствие низкого кровотока в этих сосудах содержание кислорода и энергетические потребности значительно снижаются.

2. Круговорот мочевины. Мочевина, шлаковый продукт метаболизма протеинов, приносит 50% осмоляльности интерстиция коркового вещества. Благодаря небольшим размерам она свободно фильтруется в клубочках и почти наполовину реабсорбируется при прохождении через проксимальные канальцы. По мере продвижения жидкости вниз по нисходящей петле концентрация мочевины возрастает, сначала при прохождении воды из нисходящей петли, а затем на конце петли при добавлении мочевины, которая свободно перемещается из мозгового интерстиция, области с высокой концентрацией мочевины. Высокая концентрация мочевины на конце петли в мозговом слое достигается собирательными протоками. Корковая часть собирательных протоков непроницаема для воды, что приводит к повышению концентрации мочевины внутри протоков. Однако в мозговой части собирательных протоков и вода, и мочевина проходят в интерстиций. Таким образом, мочевина рециркулирует по мозговому слою, играя важную роль в поддержании его высокой осмоляльности, необходимой для противоточного механизма.

Натриево-калиевый обмен

Более 90% отфильтрованного калия реабсорбируется в проксимальных канальцах; калий, появляющийся в конечной моче, секретируется дистальными канальцами в ходе транс-

портного процесса, свободно связанного с активным транспортом натрия. По мере реабсорбции натрия из канальцевых протоков создается отрицательный потенциал внутри просвета, что позволяет калию пассивно перемещаться по электрохимическому градиенту. В этой области также секретируются ионы водорода, которые конкурируют с калием по степени зависимости от кислотно-щелочного состояния. Контроль реабсорбции натрия в дистальных канальцах является гормональным и, скорее всего, контролируется ренин-ангиотензиновой системой.

Ренин-ангиотензиновая система

Ренин-ангиотензиновая система является важной частью сложного механизма, ответственного за контроль объема экстрацеллюлярной жидкости; другими «эффекторами» являются белки плазмы (см. выше) и осмолярный контроль (см. ниже). Ренин протеолитический фермент, секретируемый юстагломерулярным аппаратом, расположенным в афферентной артериоле. Секреция ренина служит предметом определенных споров. Предполагается, что барорецепторный механизм, локализующийся в афферентной артериоле, определяет снижение почечного кровотока и отвечает повышением продукции ренина. По альтернативной гипотезе, изменения концентрации натрия в дистальном канальце улавливаются плотным пятном, расположенным в начальной части дистального канальца, которое, повышая концентрацию натрия, увеличивает секрецию ренина. Однако имеются конфликтные доказательства последнего утверждения. Ренин действует на α_2 -протеин плазмы (ангиотензиноген) и отщепляет декапептид – ангиотензин I. Конвертирующий фермент, превращающий

ангиотензин I в ангиотензин II, находится как в плазме, так и различных тканях организма, включая легкие. Агент обладает тремя основными эффектами. Это сильный вазопрессор, который, действуя на клубочковые артериолы, влияет на клубочково-канальцевый баланс. Он оказывает прямое действие на головной мозг, стимулируя центр жажды. И наибольшее значение имеет его эффект стимуляции секреции альдостерона в клубочковой зоне адrenaловых желез. На плазменный уровень альдостерона влияет также концентрация калия в плазме: повышение калия снижает концентрацию альдостерона. Противоположный эффект отмечается в отношении плазменной концентрации натрия: уменьшение плазменного натрия повышает уровень альдостерона. Основное действие альдостерона заключается в повышении реабсорбции натрия в дистальных канальцах. Ионы калия и(или) водорода затем секретируются в канальцы в обмен на реабсорбированный натрий. Ренин-ангиотензиновая система имеет собственную обратную связь, ангиотензин II угнетает дальнейшую секрецию ренина.

Предсердный натрийуретический пептид (ПНП)

В последние годы большой интерес вызывает пептид из 28 аминокислот, который был найден в предсердиях большинства млекопитающих. Этот пептид высвобождается в ответ на растяжение предсердий при повышении давления в правом или левом предсердии либо при увеличении ЦВД. ПНП оказывает двоякое влияние на почечную функцию. Во-первых, он повышает УКФ при снижении сопротивления афферентной артериолы и повышении сопротивления эфферентной артериолы. Во-

вторых, он оказывает прямое влияние на канальцевую функцию, хотя данные об этом более противоречивы. В сущности, ПНП вызывает снижение реабсорбции натрия в проксимальном канальце и изменения в обращении натрия в восходящей части петли Генле и во внутренних мозговых собирательных протоках. Суммарным эффектом таких изменений является выраженный натрийурез, сопровождаемый диурезом при повышенной экскреции фосфора, магния, кальция и (в меньшей степени) калия. Кроме того, ПНП взаимодействует с гормонами, снижая секрецию ренина и альдостерона. Его окончательное место в контроле объема экстрацеллюлярной жидкости еще предстоит установить, однако ПНП может играть стержневую роль.

Почечная регуляция кислотно-щелочного баланса

Дистальный каналец как качественно, так и количественно участвует в кислотно-щелочном контроле. Как уже отмечалось, большая часть отфильтрованного бикарбоната реабсорбируется в проксимальных канальцах, а оставшая часть – в дистальных. Механизм абсорбции бикарбоната в дистальных канальцах аналогичен таковому проксимальных канальцев, а именно: формирование и диссоциация угольной кислоты ферментом карбоангидразой. И наоборот, хотя определенное выделение водородных ионов происходит в проксимальных канальцах, их основная часть выделяется в дистальных канальцах.

Ионы водорода экскретируются в конечную мочу в комбинации с аммонием или фосфатами. Ежедневно экскретируется примерно 60 ммоль водородных ионов; из них $\frac{2}{3}$ комбинируются с аммонием (NH_3), давая ион аммония (NH_4), и $\frac{1}{3}$ при-

сутствует в виде натриевой соли фосфора, часто описываемой как титруемая кислота.

Аммоний (NH_3) генерируется внутри канальцевых клеток в основном при метаболизме аминокислоты глутамина. При превращении глутамина в глутамат или альфа-кетоглутарат, который входит в цикл лимонной кислоты, образуется свободная молекула аммония. Она легко проникает через стенку клетки и проходит по концентрационному градиенту в просвет канальца. Здесь она соединяется со свободными ионами водорода, образуя NH_4^+ . Этот гидрофильный ион способен повторно проникать в канальцевые клетки и, следовательно, экскретироваться с мочой.

Остальная часть ($\frac{1}{3}$) ионов водорода экскретируется в комбинации с фосфором. Двунатриевый гидрофосфат, войдя в дистальные канальцы, диссоциирует. Один ион натрия реабсорбируется, оставляя отрицательно заряженную молекулу. Положительно заряженный ион водорода в просвете канальца при комбинации дает дигидрофосфат натрия, который экскретируется с конечной мочой.

Ионы водорода для образования аммония и титруемой кислоты поставляются внутриклеточной диссоциацией угольной кислоты, а суммарным эффектом является внутриклеточное генерирование иона бикарбоната, который проходит через базальную границу клеток в околоканальцевый капилляр. Количество выделяемых ионов водорода и регенерируемых ионов бикарбоната зависит главным образом от кислотно-щелочного баланса. Общая экскреция ионов водорода может быть выражена следующей формулой:

Общая экскреция $\text{H}^+ = \text{Экскреция } \text{NH}_4^+ + \text{Экскреция титруемой кислоты} - \text{Экскреция } \text{HCO}_3^-$.

Осмолярная регуляция

К моменту вхождения клубочкового фильтрата в собирательные протоки его первоначальный объем снижен до 5%, а когда он покидает собирательные протоки, его объем сокращается до 1%. Объем конечной мочи частично зависит от объема экстрацеллюлярной жидкости, а его контроль осуществляется через экскрецию натрия и **частично – при регуляции плазменной осмоляльности**. Система **осмолярной регуляции** имеет детектор (осморорецепторы), посредник (антидиуретический гормон) и эффектор (собирательные протоки).

Осморецепторы, расположенные в гипоталамусе, распознают изменения осмоляльности плазмы, чему особенно способствует плазменный натрий. Повышение плазменной осмоляльности стимулирует синтез АДГ (вазопрессина) в верхнем оптическом ядре гипоталамуса. Гормон является октапептидом (8-аргинин-вазопрессин), который идет вдоль нервных волокон в заднюю часть гипофиза. После необходимой стимуляции гормон освобождается из гранул депо в заднем гипофизе, выделяясь в системную циркуляцию. Его воздействие на мембраны околоканальцевых клеток заключается в повышении проницаемости для воды; при этом вовлекается активация системы цАМФ. Затем вода реабсорбируется из собирательных протоков в околоканальцевые капилляры для нормализации плазменной осмоляльности и уменьшения объема мочи. Обратная ситуация возникает при снижении плазменной осмоляльности. Секретция АДГ уменьшается, и собирательные протоки становятся непроницаемыми для воды; выделяется больше воды, возрастает объем мочи, и нормализуется ее осмоляльность. При таком

механизме возможно варьирование осмоляльности мочи от гипотонической с минимальным уровнем около 60 мосмоль/кг до максимального значения в 1200-1400 мосмоль/кг. Следует заметить, что конечная осмоляльность гипертонической мочи эквивалентна осмоляльности на конце петли в мозговом веществе почек. АДГ также увеличивает количество мочевины, реабсорбируемой в корковой части собирательных протоков, что способствует функционированию противоточного механизма при **повышении** осмоляльности на конце петли в мозговом веществе.

Действие АДГ можно оценить при определении количества выделенной или реабсорбируемой воды в сравнении с количеством экскретированных растворенных веществ. Осмолярный клиренс (C_{osm}), выражение экскреции растворенных веществ определяется с помощью стандартной формулы клиренса:

$$C_{osm} = \frac{U_{osm} V}{P_{osm}},$$

где U_{osm} – осмолярный клиренс в мл/мин, P_{osm} – осмолярность плазмы в мосмоль/кг, V – уровень выделения мочи в мл/мин.

Если моча разведена, т.е. гипотонична, то V превышает C_{osm} . Их разность называется клиренсом свободной воды (C_{H_2O}) и может быть выражена следующим образом:

$$C_{H_2O} = V - C_{osm},$$

где C_{H_2O} – клиренс свободной воды в мл/мин.

И наоборот, если моча концентрированная, т.е. гипертоническая, больше воды реабсорбируется и C_{osm} превышает V . Клиренс свободной воды становится отрицательным.

Другой путь объяснения негативного клиренса свободной воды – допущение того, что вода становится

реабсорбируемой, т. е. происходит реабсорбция воды, свободной от растворенных веществ; это может быть выражено следующим образом:

$$V = C_{\text{osm}} - T_{\text{c}_{\text{H}_2\text{O}}} \text{ или } T_{\text{c}_{\text{H}_2\text{O}}} = C_{\text{osm}} - V,$$

где $T_{\text{c}_{\text{H}_2\text{O}}}$ – реабсорбция воды, свободной от растворенных веществ, в мл/мин.

Изменяя количество реабсорбируемой воды в собирательных протоках и влияя на концентрацию плазменного натрия, осмолярная регуляция, видимо, играет жизненно важную роль в контроле водного баланса организма. Две системы, т. е. осмолярная регуляция и регуляция объема, взаимосвязаны, поэтому при их разделении невозможно рас-

смотрение общего водного баланса.

В заключение надо сказать, что почки играют жизненно важную роль в поддержании состояния внутренней среды. Это осуществляется коррекцией уровня клубочковой фильтрации, канальцевой реабсорбции и секреции для продуцирования конечной мочи, варьирующей по объему, составу и кислотно-щелочному статусу.

РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

- Bevan D. R.*, 1994, Renal function. In: *Nimmo W. S., Rowbotham D. J., Smith G. (eds). Anaesthesia*, 2nd edn. Blackwell Scientific Publications, Oxford, p. 272-290.
- Innes A., Catto G. R. D.*, 1994, Renal failure. In: *Nimmo W. S., Rowbotham D. J., Smith G. (eds) Anaesthesia*, 2nd edn. Blackwell Scientific Publications, Oxford, p. 1771-1792.

4. Физиология нервной системы

СТРУКТУРА И ФУНКЦИЯ

Функция нервной системы человека заключается в получении информации из внешней среды и ее обработке для продуцирования интегрированного ответа. Центральная нервная система (ЦНС) состоит из головного и спинного мозга. Периферическая нервная система состоит из 43 пар нервов, которые содержат афферентные чувствительные волокна, проводящие импульсы в центральную нервную систему с периферии, и эфферентные двигательные волокна, проводящие импульсы в обратном направлении. ЦНС содержит 10 млрд нейронов, каждый из которых окружен клетками нейроглии. Это клетки двух типов: 1) олигодендроциты, образующие миелин; 2) микроглия, которая фагоцитирует дегенерирующие нейроны.

Физиология нервной системы тесно связана с мембранной физиологией и физиологией клеточного возбуждения. Своим существованием возбудимость обязана специализированным возбудимым мембранам. Внутриклеточная среда контролируется клеточной мембраной, имеющей избирательную проницаемость благодаря мембранным насосам. Возбудимые мембраны подвергаются быстрым обратимым изменениям проницаемости для некоторых заря-

женных молекул или ионов (в ответ на специфический раздражитель). Так, в рецепторе давления мембранная ионная проницаемость изменяется в ответ на механическую деформацию, вследствие чего возникает поток ионов через мембрану.

Клеточная мембрана состоит из протеинов и липидов (рис. 4.1). Липиды, формирующие большую часть клеточной мембраны, которая может рассматриваться как двойной липидный слой, расположены таким образом, что их полярные концы направлены наружу от клеточной мембраны, а 1-2 углеводородные гидрофобные цепочки составляют внутреннюю часть двойного слоя. Протеины клеточной мембраны состоят из цепочек аминокислот с различными боковыми связями. Аминокислоты могут быть гидрофильными или гидрофобными (которые при соединении «прячут» свои гидрофобные концы внутрь).

Двойной липидный слой очень малопроницаем для маленьких ионов; следовательно, мембранная проницаемость должна присутствовать в других структурах, скорее всего в мембранных протеинах. Протеины обеспечивают специфическую ионную проницаемость мембраны, тогда как лишь небольшая часть мембраны прямо вовлекается в ионный поток.

Мембранные протеины как ионные насосы

Движение ионов через мембрану происходит против электрохимического градиента и, следовательно, является активным процессом. Мембранные протеины, обеспечивающие активный транспорт, называются ионными насосами. Все клеточные мембраны содержат натриевый насос (рис. 4.2). Существует два типа ионной проницаемости.

1. Постоянная ионная проницаемость для ионов калия (K^+) и хлора (Cl^-) в состоянии покоя, на которую не влияют физиологические стимулы.
2. Непостоянная проницаемость, которая быстро изменяется вследствие действия стимула на соответствующий мембранный протеин.

Проницаемость «охраняется» (т. е. как бы оберегается) при стимуляции. Это является характерным признаком возбудимых мембран.

Существует ряд возможностей для фактического транспорта ионов через клеточные мембраны. Протеины действуют как переносчики, переправляя ионы через мембрану, или же перфорируют липидный слой,

создавая поры (рис. 4.3). Последний механизм обеспечивает гораздо более быстрый транспорт.

Электрохимический градиент

Это мера силы, перемещающей специфический ион внутрь клетки или из клетки. Она включает электрический компонент, который представляет разность потенциалов между внутренней и внешней сторонами мембраны (-60 мВ). Химический градиент является простым градиентом концентраций. При определенных условиях эти два компонента могут противостоять один другому и аннулировать друг друга — момент, когда ион находится в состоянии электрохимического мембранного равновесия, для которого применимо уравнение Нернста. Это зависит от неодинакового распределения ионов по обе стороны мембраны. Если допустить, что проницаемость для Na^+ и Cl^- при потенциале биологических мембран в покое равна нулю, то

$$V = \frac{RT}{F} \log_e \frac{K_o^+}{K_i^-},$$

где V — разность потенциалов; R — газовая константа; F — константа Фарадея; T — температура; K_o^+ — концен-

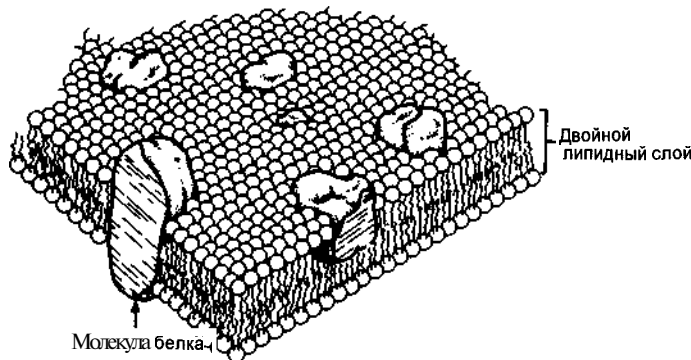


Рис. 4.1. Структура клеточной мембраны.

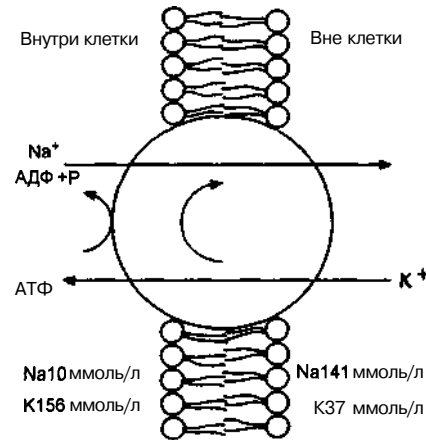


Рис. 4.2. Натриевый насос. Na - натрий; K - калий; АДФ - аденозиндифосфат; АТФ - аденозинтрифосфат.

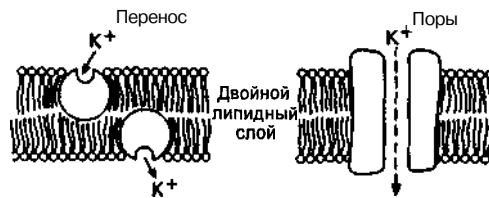


Рис. 4.3. Механизм ионного транспорта протеинами.

трация K^+ во внеклеточной жидкости; K_i^+ - концентрация K^+ во внутриклеточной жидкости.

Нервный импульс и его проведение

Характерные изменения мембранного потенциала при прохождении нервного импульса составляют потенциал действия. Прохождение стимулирующего тока по нервному аксону вызывает сначала артефакт раздражителя, а затем потенциал действия (рис. 4.4).

Потенциал действия

Это феномен типа «все или ничего». Наименьшая сила раздражителя, ко-

торая требуется для продуцирования ответа, называется порогом стимула. Транзиторное изменение мембранного потенциала распространяется по аксону при постоянной скорости в неубывающем виде. Рефрактерный период - это время, в течение которого второй стимулирующий ток не вызывает возникновения второго потенциала действия. Абсолютный рефрактерный период наблюдается сразу же после инициирующего стимула и имеет такую же длительность, что и потенциал действия. В это время невозможно вызвать новый импульс. Идущий следом относительный рефрактерный период требует повышенного порогового стимула для инициирования импульса.

В аксоне гигантского кальмара мембранный потенциал покоя по своей величине (-70 мВ) близок потенциалу Нернста для K^+ и обусловлен избирательной проницаемостью для K^+ мембраны аксона.

Изменение потенциала покоя вызывается изменениями внешней и внутренней концентрации K^+ .

Потенциал покоя является результатом, во-первых, ионного градиента, создаваемого натриевым насосом, и, во-вторых, выборочной проницаемости аксона в покое для K^+ относительно Na^+ .

По мере прохождения потенциа-

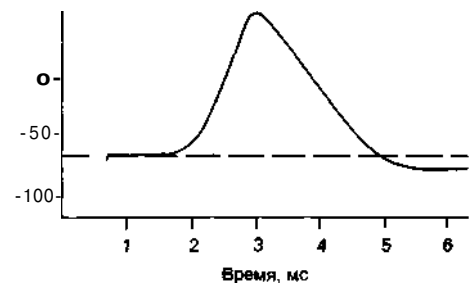


Рис. 4.4. Потенциал действия.

ла мембрана аксона активизируется и мембранный заряд меняет полярность (из отрицательного становится положительным). Это соответствует деполяризации с переменной заряда до $+40$ мВ. Потенциал действия, возникающий в результате повышения мембранной проводимости для Na^+ , приводит к возрастанию потенциала в направлении потенциала Нернста для Na^+ . Таким образом, если внешняя концентрация Na^+ уменьшается, потенциал действия становится меньше по амплитуде и в конце концов снижается до нуля. Селективный блок ионного тока Na^+ может быть экспериментально вызван тетродотоксином, а K^+ - тетраэтил-аммонием. Проведенные исследования показали следующее:

- 1) натриевый канал быстро открывается при деполяризации мембранного заряда и медленно закрывается (инактивируется), даже если деполяризация поддерживается; фаза открытия всегда является транзиторной;
- 2) калиевый канал медленно открывается при деполяризации мембраны и не закрывается в период кратковременного повышения потенциала действия, т. е. имеется поздний ток K^+ из клетки, тогда как деполяризация поддерживается.

Пороговые стимулы вызывают ответ «все или ничего». Канал для Na^+ открывается при мембранной деполяризации; поток ионов Na^+ в аксон продуцирует большую деполяризацию, открывая тем самым большее число каналов и вызывая дальнейшее повышение потока Na^+ в клетку, а K^+ - из клетки (последний оказывает сопротивление деполяризации). Натриевые каналы не открываются до тех пор, пока величина напряжения мембраны не изме-



Рис. 4.5. Теория местного контура проведения импульса.

A - ток ионов Na^+ через активную мембрану. B, C - электрический ток. B - распространяет импульс. C - находит рефрактерный период.

няется на 20 мВ относительно потенциала покоя. Инактивированные каналы для Na^+ требуют нескольких миллисекунд для возврата в функциональное состояние и поэтому не открываются вновь при немедленной деполяризации. Наблюдаются скрытые явления рефрактерного периода. Повышение проводимости K^+ всегда приводит к увеличению ионного тока K^+ , который оказывает сопротивление любым переменам напряжения мембраны относительно уровня в покое.

Распространение импульса (рис. 4.5). Большой аксон имеет высокую скорость проведения. Проводимость волокон данного диаметра значительно увеличивается при миелинизации. Аксоны, имеющие диаметр от 1 до 25 мкм, являются миелинизированными, а аксоны с диаметром менее 1 мкм - немиелинизированными. Нервные волокна имеют структуру, напоминающую изолированный электрический кабель; иначе говоря, они имеют центральный проводящий стержень с инсуляцией и внешнюю проводящую область, представляющую собой внеклеточную жидкость. В позвоночных миелинизированных волокнах клетки Шванна залегают ниже миелина в

концентрических слоях. Между соседними сегментами миелина имеется очень узкий разрыв, именуемый перехватом Ранвье, ширина которого менее 1 мкм; здесь не существует какого-либо препятствия между мембраной аксона и внеклеточной жидкостью. Это учитывается при возникновении скачкообразного проведения импульса. Миелиновая оболочка действует как высокорезистентный барьер для электрического тока, а возбуждение наблюдается лишь на перехватах Ранвье. Таким образом, импульс распространяется от перехвата к перехвату.

Повторная стимуляция нервных волокон вызывает увеличение их размеров. Это служит основой экспериментальных методов стимуляции спинного мозга при лечении таких состояний, как хроническая боль, а также у больных с рассеянным склерозом и дисфункцией желчного пузыря.

Синапс

Синапс наблюдается в том случае, когда мембраны двух возбудимых клеток тесно соприкасаются, обеспечивая передачу информации. Трансмиттеры обычно являются химическими и высвобождаются в контролируемом количестве клетками, после чего быстро диффундируют к местам связывания с рецепторами на второй клетке, где они вызывают быстрые изменения ионного тока. Пресинаптические волокна разделяются на множество тонких ветвей, дающих пресинаптические бугорки. Одиночная клетка передних рогов может получать до 30000 бугорков от целого ряда аксонов. Трансмиттер, стремясь к постсинаптической мембране, высвобождается из плотных, сферических синаптических пузырьков (50 нм в диаметре) и изливается через пресинаптическую мем-

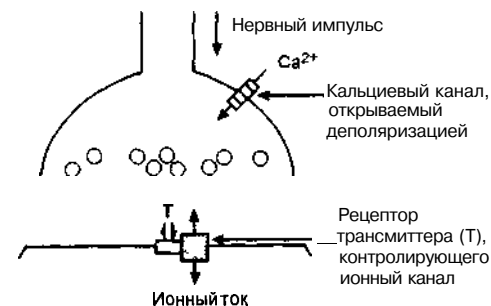


Рис. 4.6. Химическая синаптическая передача.

брану в синаптическую щель шириной около 20–25 нм (рис. 4.6).

Передача импульса через синапс строго односторонняя (в нерве она двусторонняя) и имеет временную задержку. В моторном нейроне спинного мозга она достигает 0,4 мс. Знание общей задержки на рефлекторном пути является полезным для определения количества вовлеченных синапсов. Синапсы действуют поэтапно, что позволяет нейронам осуществлять интеграцию и фильтрацию информации. Ферменты разрушают высвободившиеся трансмиттеры, снижая, таким образом, длительность их действия в постсинаптической мембране.

Контроль высвобождения трансмиттера

Появление потенциала действия вызывает деполяризацию терминальной мембраны, которая открывает ионные кальциевые (Ca^{2+}) каналы, чувствительные к напряжению, что приводит к току Ca^{2+} в пресинаптическую область. Это в свою очередь стимулирует преходящий экзоцитоз трансмиттера в синаптический разрыв, где он быстро диффундирует к местам связывания со специфическими протеинами (рецепторами) на постсинаптической мембране. Затем ионные потоки через эти протеины

изменяют мембранный потенциал постсинаптических клеток в направлении, определяемом ионной селективностью заинтересованных каналов. Деполяризация вызывает возбуждение и ингибирование гиперполяризации. Когда Ca^{2+} в нервном окончании повышается, в течение 1 мс высвобождается 100 пузырьков. Каналы постсинаптической мембраны служат входными воротами для специфических химических раздражителей. В отсутствие нервной стимуляции могут регистрироваться мини-потенциалы концевой пластинки (МПКП); они возникают при появлении одиночных трансмиссерных пузырьков. Распространяющийся потенциал концевой пластинки требует 100 трансмиссерных пузырьков. Например, в нейромышечном соединении 1 импульс продуцирует 100 пузырьков, каждый из которых содержит 50 тыс. молекул ацетилхолина (АХ). Из 5 млн молекул освобожденного трансмиссера только 100 тыс. открывают постсинаптический канал, но этого вполне достаточно для инициирования входа в мышцу 10 млрд ионов Na^+ за 1 мс. Как возбуждающий, так и угнетающий потенциалы могут регистрироваться внутриклеточно. Пресинаптическое угнетение также может происходить от угнетающих окончаний, расположенных на возбудимых пресинаптических нервных окончаниях; стимуляция этих окончаний снижает количество освобожденного нейротрансмиссера.

Известно, что антибиотики могут взаимодействовать с нейромышечным соединением, нередко при уменьшении количества нейротрансмиссера концевой пластинки. Высокие концентрации Mg^{2+} и некоторые антибиотики снижают выброс АХ в основном за счет конкуренции за места связывания Ca^{2+} на нервных окончаниях. Постсинаптические

эффекты включают блокаду рецептора или ионного канала концевой пластинки. Существуют значительные вариации нейромышечных блокирующих механизмов различных антибиотиков. Аминогликозиды, полимиксин и тетрациклин вызывают нейромышечный блок комбинацией пре- и постсинаптических эффектов.

Информационная обработка в нервной сети показывает следующее:

1. *Пространственное суммирование.* Оно имеет место, когда одновременная стимуляция двух афферентных нервов продуцирует ответ, который не может быть получен при раздражении этих нервов поодиночке. Оба синапса могут быть возбуждающими для этого конкретного нерва.

2. *Временное суммирование.* Быстрая последовательная парная стимуляция одного нерва продуцирует ответ там, где одиночный стимул не вызывает ответа.

Кроме того, существуют электрические синапсы (например, в сетчатке) и синапсы, где высвобождение трансмиссера контролируется при поэтапной деполяризации.

Нейротрансмиссеры

Известны нейротрансмиссеры трех основных типов (аминокислоты, моноамины и пептиды), которые присутствуют в организме в самых различных концентрациях.

Синаптическая передача – процесс более сложный, чем простая передача возбуждения или торможения от пресинаптического нейрона к постсинаптической клетке. Существует целый ряд синаптических соединений, а также возможность их химического кодирования. Аксоаксональные синапсы могут регули-

Таблица 4.1. Возбуждающие аминокислотные рецепторы

	Ионотропные		Метаботропные
Другие агонисты	AMPA Глутамат Каинат	NMDA Глутамат Аспартат	ACDP Глутамат Хискуалат Иботенат
Антагонисты	Нитрохиноксалины	APV МК 801 (дизоциллин) Диссоциативные анестетики, такие как кетамин Магний	Фенилглицины

AMPA- γ-амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионат; NMDA- N-метил-D-аспартат; ACDP-(1S, 3R)-1-аминоциклопентан-1,3-дикарбоновая кислота; APV- 2-амино-5-фосфонопентановая кислота.

ровать количество трансмиттера, высвобождаемого из пресинаптических окончаний; другие воздействия могут запускать очень продолжительные (длящиеся несколько минут) постсинаптические процессы и таким путем контролировать возбудимость клетки-мишени без осуществления прямого контроля за ее импульсацией.

Быстрая передача химических сигналов в ЦНС. Быстрыми нейротрансмиттерами в ЦНС являются аминокислоты. L-глутамат (Glu) и L-аспартат (Asp) действуют в возбуждающих синапсах, а гамма-аминомасляная кислота (ГАМК) и глицин (Gly)-В тормозящих синапсах.

Быстрые возбуждающие трансмиттеры. Наиболее важное значение в качестве возбуждающего трансмиттера в ЦНС имеет глутамат. Он воздействует на рецепторы по меньшей мере трех типов, два из которых сопряжены с ионными каналами (ионотропные рецепторы), а один - с системами, продуцирующими вторичные посредники (метаботропные рецепторы). Ионотропные рецепторы обозначаются по названию соответствующих специфических агони-

стов у-амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионат (AMPA) и N-метил-D-аспартат (NMDA) (табл. 4.1). **AMPA-рецептор** связан с ионным каналом, проницаемым для ионов Na⁺ и K⁺, тогда как NMDA-рецептор пропускает не только ток Na⁺ и K⁺, но также ионы кальция. Этот рецептор обычно блокируется при мембранном потенциале покоя магнием, который удаляется из ионного канала в результате деполяризации, обусловленной активацией **AMPA-рецепторов** или других возбуждающих рецепторов. Канал может также блокироваться диссоциативными анестетиками, например кетамином. Метаботропные рецепторы сопряжены с разными внутриклеточными системами вторичных посредников и могут вызывать изменения уровня внутриклеточного кальция и активацию протеинкиназы C за счет гидролиза **фосфатидилинозитол-4,5-бисфосфата** (система PI), а также активацию аденилатциклазы, что приводит к изменению уровня циклического аденозинмонофосфата (цАМФ).

L-глутамат широко представлен в ЦНС: он участвует в обработке сенсорных сигналов, регуляции дви-

гательной активности и реализации высших функций коры, включая память и обучение. Более того, указанные нейротрансмиттеры, как полагают, играют ключевую роль при неврологических нарушениях или патологических состояниях, таких как инсульт, аноксия или эпилепсия; лекарственные препараты, являющиеся их антагонистами, обладают высоким терапевтическим потенциалом.

Ингибирующие аминокислоты.

Основным ингибирующим нейротрансмиттером в ЦНС является ГАМК, которая действует почти в $\frac{1}{3}$ синапсов. Существует два типа ГАМК-рецепторов: ГАМК_A и ГАМК_B. ГАМК_A-рецепторы связаны с хлорными каналами и имеют модуляторные участки, с которыми могут связываться бензодиазепины и барбитураты, усиливая тем самым действие ГАМК (рис. 4.7). В спинном мозге в качестве ингибирующего нейротрансмиттера выступает преимущественно глицин.

Диффузная регулирующая система: моноамины. Они ассоциированы с диффузными нервными путями, преимущественно в стволе головного мозга. Большая часть высвободившихся моноаминов может быть на несинаптических местах.

Нейропептиды. Практически все пептидные гормоны эндокринной и нейроэндокринной систем также присутствуют в отдельных системах

ЦНС. Активные пептиды, высвобождающиеся из эндокринной и нервной ткани, называются регуляторными пептидами. Они способны вызывать эффект, действуя как гормоны, местные регуляторы или нейротрансмиттеры (либо одновременно во всех трех качествах). Примером может служить вазоактивный кишечный пептид (ВКП), действующий как нейротрансмиттер. Кишечные нервы содержат пептиды, относящиеся к неадренергическому, холинергическому подразделению автономной нервной системы. Спинной мозг содержит очень большое количество регуляторных пептидов, в том числе вещество Р, ВКП, энкефалин и нейропептид Y.

Функция мембранных рецепторов при анестезии

Большинство гормонов и лекарственных препаратов вызывают эффекты посредством связывания с клеточными распознавательными структурами, называемыми рецепторами. Рецептор является интегральным мембранным белком, который избирательно распознается конкретным гормоном или нейротрансмиттером, называемым лигандом (рис. 4.8). Лиганд является агонистом, если он активирует рецептор для передачи ответа, или антагонистом, когда субстанция взаимодействует с рецептором, оставляя

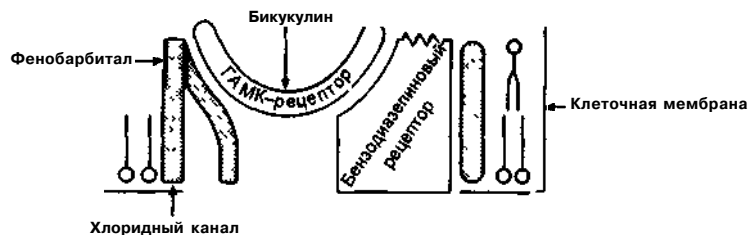


Рис. 4.7. ГАМК-рецепторы, бензодиазепиновый рецептор и хлоридный канал.

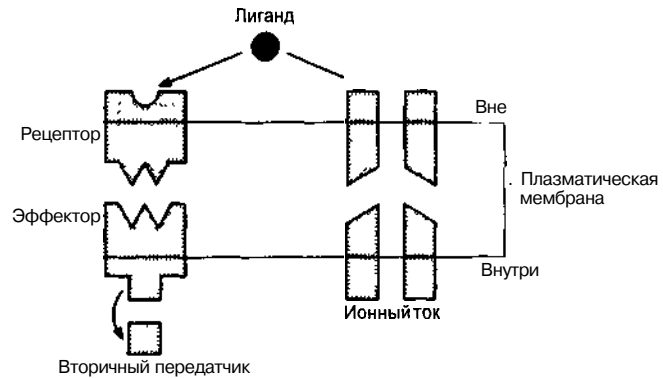


Рис. 4.8. Механизм «рецептор–эффектор»: освобождение вторичного передатчика или распространение ионного тока.

его в неактивном состоянии, а также (при занятии рецептора) уменьшает или прекращает эффект агониста. Взаимодействие лиганда и рецептора является специфичным, обратимым процессом с высоким сродством связывания. Связывание сопровождается изменениями метаболических событий внутри клетки (например, ионный ток), которые вызывают характерный физиологический эффект.

В последние годы при использовании аффинной хроматографии, фотоаффинного мечения и радиоизотопных методов были выделены типы рецепторов. Позитронная эмиссионная томография обеспечивает количественное определение мускариновых, холинергических, опиоидных и бензодиазепиновых рецепторов. Молекулы радиоактивных метчиков (полученные с помощью циклотрона), введенные в субстраты, такие как глюкоза, или в лекарственные препараты, начинают связываться с рецепторами. Могут быть получены серийные снимки различных областей мозга. Такие методы позволяют оценить местный метаболизм кислорода, обеспечивают лучшее лечение шизофрении или медикаментозной зависимости, помо-

гают при дифференциальной диагностике комы и полезны в случаях эпилепсии при решении вопроса об операции.

Адренергические рецепторы. Агонисты, потенцирующие β -адренорецепторы, включают изопреналин, адреналин, норадреналин и допамин. β_1 -Рецепторы найдены в сердце; они одинаково чувствительны к адреналину и норадреналину. β_2 -Рецепторы находятся в гладких мышцах и более чувствительны к адреналину, чем к норадреналину. Эффекты опосредуются внутриклеточным цАМФ (вторичный посредник), активирующим протеинкиназу. Следовательно, β -адренергический рецепторный комплекс агонистов диффундирует латерально вплоть до соединения с аденилатциклазой (эффекторные молекулы), которая затем активируется и катализирует синтез цАМФ; впоследствии она гидролизруется фосфодиэстеразой.

α -Адренорецепторы опосредуют контроль гладкой мускулатуры в сосудистом русле матки и ЖКГ. Существуют два вида α -рецепторов (рис. 4.9): α_1 -постсинаптические рецепторы, опосредующие сокращение гладкой мускулатуры и избирательно блокирующиеся празозином и

феноксибензамином; α_2 -пресинаптические рецепторы, которые опосредуют обратное ингибирующее влияние норадреналина на дальнейшее высвобождение нейротрансмиттеров; они избирательно блокируются йохимбином. α_2 -Рецепторы обнаруживаются также на тромбоцитах, где они опосредуют агрегацию. Метоксамин и фенилэфрин являются избирательными α_1 -агонистами. Существует по меньшей мере два подтипа пресинаптических α_2 -адренорецепторов, участвующих в высвобождении норадреналина. Клонидин, α_2 -агонист, ингибирует центральную симпатическую активность, оказывая при этом седативное действие, что снижает потребность в анестетиках.

В ЦНС адреналин обнаруживается в небольших клеточных группах моста и продолговатого мозга, простирающегося до структур гипоталамуса, ствола мозга и ядра одиночного проводящего пути, который может играть важную роль в центральном контроле артериального давления. Норадреналин находится во всех отделах головного и спинного мозга, причем его наибольшее количество обнаруживается в гипоталамусе. В эксперименте норадреналин в низких дозах усиливает реакцию на возбуждающие аминокислоты; в высоких же дозах он тормозит такие реакции. Адренергические рецепторы центральных и периферических нейронов сопряжены с G-белками, связанными с аденилатциклазой. Активация (3-адренорецепторов приводит к увеличению продукции цАМФ, которое опосредуется белком G_s (стимулирующим), а при активации α -рецепторов продукция цАМФ снижается, что опосредовано белком G_i (ингибирующим). Дексмететамидин, являющийся селективным агонистом α_2 -адренорецепторов, седативные эффекты которого сходны с таковыми клонидина, оказывает свое действие за счет торможения проведения импульсов по модулируемому G_i -белком калиевому каналу.

Допаминовые рецепторы. Они находятся в базальных ганглиях, черной субстанции, полосатом теле и лимбической системе. В базальных ганглиях допамин является антагонистом ацетилхолина. Отсутствие допамина является важным этиологическим фактором при паркинсонизме. В гипоталамусе допамин связан с высвобождением пролактина. Допамин угнетает секрецию пролактина, а антагонисты допамина, такие как метоклопрамид, повышают гиперпролактинемия.

Допаминаргическая система связана с высвобождением пролактина. Допамин угнетает секрецию пролактина, а антагонисты допамина, такие как метоклопрамид, повышают гиперпролактинемия.

Допаминаргическая система связана с высвобождением пролактина.

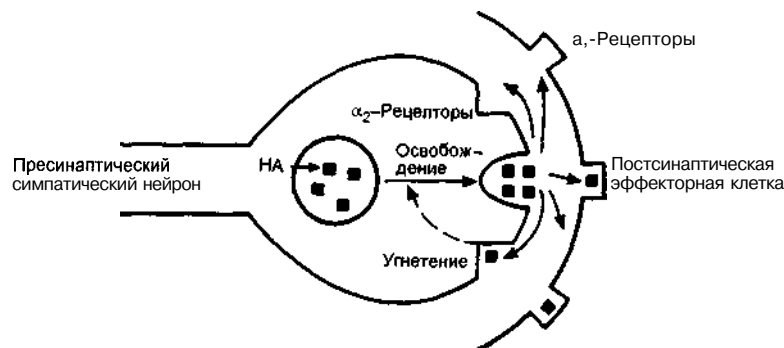


Рис. 4.9. Типы α -адренергических рецепторов. НА – норадреналин.

зана с лимбической корой, базальными ганглиями и гипоталамусом, а также имеет отношение к поведению. Эта система вовлечена в патогенез шизофрении (фенотиазины блокируют допаминовые рецепторы). Допаминаргические волокна находятся в хеморецепторной триггерной зоне; их стимуляция вызывает тошноту и рвоту. Допаминаргические и симпатомиметические рецепторы идентифицированы в коронарных, почечных, мозговых и мезентериальных сосудах. Кроме того, допаминовые рецепторы обнаруживаются на пресинаптической мембране постганглионарных симпатических нервов и симпатических ганглиев, где их физиологическая роль неясна.

Ацетилхолин (АХ). Это вещество находится в моторных нейронах спинного мозга и моторных ядрах черепных нервов, где оно действует как быстрый химический трансмиттер для нейромышечной передачи. Во внутренних проводящих путях ЦНС он, вероятно, действует как модулятор в базальных ганглиях, гиппокампе, диффузных восходящих путях, передающих импульсы к коре, а также представляет структуры, известные как восходящая ретикулярная активирующая система. АХ, вероятно, играет важную роль в корковой активации и ЭЭГ-изменениях быстрых движений глаз (БДГ) во время сна. Эффекты АХ прекращаются при холинэстеразном гидролизе. Его периферические эффекты могут быть классифицированы следующим образом:

- 1) мускариновые эффекты в постганглионарных парасимпатических волокнах;
- 2) никотиновые эффекты в симпатических и парасимпатических ганглиях, а также в нейромышечном соединении.

Мускариновые холинергические рецепторы в кишечнике стимулируют транспорт электролитов, действуя непосредственно на энтероциты, тогда как агонисты никотина действуют непрямым путем, повышая абсорбцию посредством стимуляции высвобождения промежуточных нейротрансмиттеров.

Денервация скелетной мышцы повышает ее чувствительность к АХ при увеличении диффузного распределения АХ-рецепторов на постсинаптической поверхности. Применение суксаметониа в этих условиях приводит к тяжелой гиперкалиемии.

Гистаминовые рецепторы. H_1 -Рецепторы ответственны за сокращения гладких мышц (например, в кишечнике и бронхах). H_2 -рецепторы стимулируют кислотную секрецию желудка и повышают ЧСС. Эти эффекты не предотвращаются H_1 -блокаторами, но H_2 -блокаторы, такие как циметидин и ранитидин, вполне эффективны. Сосудистые эффекты гистамина опосредуются рецепторами обоих типов. В определенном смысле H_1 и H_2 имеют противоположное действие, например H_1 вызывает легочную вазоконстрикцию, а H_2 – легочную вазодилатацию. Как H_1 , так и H_2 , а возможно, и другие типы рецепторов присутствуют в головном мозге.

5-Гидрокситриптамин (5-ГТ, серотонин). Он был выделен из ствола мозга, многих областей лобных долей и задних рогов спинного мозга. Он может представлять один из нисходящих контрольных проводящих путей, модулирующих чувствительность спинного мозга к болевым импульсам с периферии, и, следовательно, играет ключевую роль в опосредовании анальгетического действия морфина и родственных ему опиоидных анальгетиков. В лобной части мозга эта система может быть ответственной за контроль сна

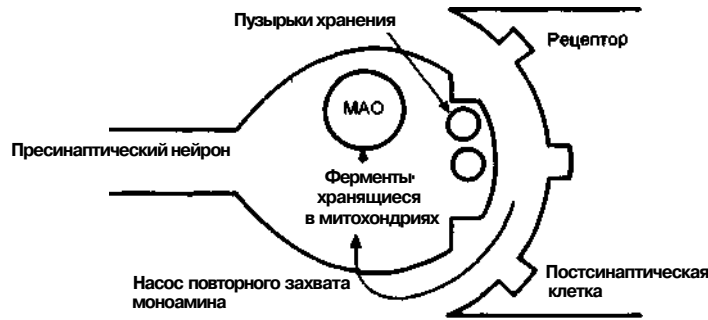


Рис. 4.10. Трициклические антидепрессанты угнетают пресинаптический захват серотонина и норадреналина. МАО - моноаминоксидаза.

и бодрствования, а также за центральную регуляцию температуры и контроль агрессивного поведения.

Бензодиазепины. Не будучи эндогенными веществами, эти препараты действуют на специфические синапсы в ЦНС (включая спинной мозг), в которых передатчиком является ГАМК. Бензодиазепины избирательно усиливают воздействие ГАМК на синапсы. Аминофиллин может противодействовать седативному эффекту диазепама посредством аденозинблокирующего влияния на ГАМК-рецепторы. Аденозин является столь же мощным депрессантом ЦНС, как и ГАМК, а также может иметь усиливающий эффект в комплексе ГАМК-рецептор. В настоящее время доступны антагонисты бензодиазепинов, например флумазенил.

Нейротрансмиттеры при заболеваниях

Состояние тревожности возникает, вероятно, в результате действия многих нейротрансмиттеров, в том числе ГАМК, 5-НТ, норадреналина и допамина. Имеются веские основания полагать, что при депрессии эндогенного происхождения нарушается центральный метаболизм

моноаминов и что это нарушение носит причинно-следственный характер. Пресинаптический захват 5-НТ и норадреналина ингибируется трициклическими антидепрессантами (рис. 4.10). Все антидепрессанты способствуют синаптической активности аминов, но трициклические антидепрессанты, кроме того, блокируют холинергические рецепторы. Симптомы мании могут ослабляться или устраняться антихолинэстеразным алкалоидом физостигмином.

Плотность холинергических рецепторов повышена у больных с аффективными расстройствами. Активация катехоламинов может усугублять симптомы шизофрении. Нейролептики в низких дозах резко уменьшают проявления психозов, вызванных амфетамином; амфетамин индуцирует обострение шизофрении. Это еще раз подтверждает концепцию о допаминергических нарушениях при шизофрении. Некоторые симптомы шизофрении ослабляются налоксоном, что свидетельствует о вовлечении опиоидных пептидов (в частности, энкефалинов), хотя налоксон также блокирует ГАМК-рецепторы. В головном мозге больных, умерших вследствие болезни Альцгеймера, выявлены пониженные концентрации холинацетилтрансферазы,

норадреналина, ГАМК и соматостатина, хотя наиболее тяжелой аномалией при этом заболевании является дефицит холинергических рецепторов.

Эпилепсия. В мозге были обнаружены места связывания для фенитоина, который взаимодействует с ионоформным бензодиазепиновым комплексом ГАМК – хлорид, а также эндогенные соединения, связывающие эти места. Предполагается, что одно или несколько соединений системы, ингибирующей ГАМК, способно влиять на поддержание нормального состояния. Не исключено, что при эпилепсии имеет место пониженный судорожный порог, но ингибирующая система головного мозга прекращает судороги. Препараты, повышающие содержание ГАМК в ЦНС, полезны для контроля эпилепсии.

Печеночная энцефалопатия. Она может быть обусловлена повышенной концентрацией «ложных» нейротрансмиттеров, таких как октопамин и серотонин, которые замещают нормальные допамин и норадреналин. ГАМК образуется в кишечнике при воздействии бактерий на протеин и может привести к коме, проникая через гематоэнцефалический барьер при печеночной недостаточности. Количество рецепторов для ГАМК, глицина и бензодиазепинов на постсинаптических нейронах возрастает при острой печеночной недостаточности; по имеющимся данным, этот механизм предположительно является наиболее важным вкладчиком в печеночную энцефалопатию. Антагонисты бензодиазепинов оказывают временное реверсивное влияние на печеночную энцефалопатию. Повышенная чувствительность к бензодиазепинам может объясняться увеличением концентрации свободного препарата.

Астма. При этом состоянии на-

блюдается снижение β -адренергической и повышение холинергической и α -адренергической реактивности.

Лечение болезненных состояний с помощью агонистов, как правило, вызывает изменение плотности рецепторов и десенсибилизацию, опосредованную, вероятно, циклическим АМФ. В случае β -адренергических рецепторов это происходит через фосфорилирование. Резкая отмена β -блокаторов, таких как пропранолол, может обусловить повышенную чувствительность к катехоламинам и вызвать стенокардию или инфаркт миокарда.

Многие внутриклеточные процессы требуют высвобождения нейротрансмиттеров, действие которых в последующем зависит от активации кальмодулина посредством связывания кальция.

В ЦНС имеется множество замкнутых контуров, транзиттеров и связанных с ними реакций. Некоторые из них действуют одновременно для обеспечения скоординированного ответа ЦНС.

Сенсорная система

Распознавание механических раздражителей

Периферические рецепторы присутствуют в возбудимых тканях. Кожные рецепторы воспринимают прикосновения, холод, тепло и боль, а более глубокие рецепторы ответственны за восприятие давления и проприорецепцию.

Существует множество различных рецепторов и «конечных органов», и хотя последние специализируются по какому-то одному виду чувствительности, качество чувствительности не зависит от типа раздражающего их стимула. Информация передается в ЦНС при изменении частоты и формы потенциалов

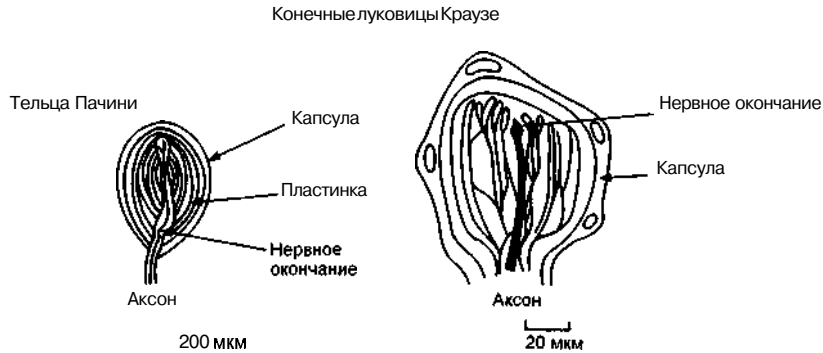


Рис. 4.11. Тактильные рецепторы. Тельца Пачини представляют собой подкожные структуры с рецептивным полем 100 мм^2 , которые отвечают на вибрацию (40-600 Гц). Конечные луковички Краузе располагаются в дерме и отвечают на вибрацию (10-200 Гц) и движение с поля в 2 мм^2 . Они имеют отношение к пространственному и интенсивному аспекту тактильной чувствительности.

действия. Часто имеются обширные ответвления аксона, и одиночное волокно может обладать так называемым периферическим рецепторным полем.

Адаптация

Продолжительные механические стимулы вызывают лишь преходящий ответ, т. е. обработка информации происходит на рецепторном уровне, так что мозг не оповещается непрерывно о неизменяющемся стимуле.

Механическая передача

Она состоит в передаче механического раздражителя через добавочные структуры к собственно нервному окончанию. Затем продуцируется (в различной степени) электрический ответ, эквивалентный генератору или потенциалу рецептора с инициацией потенциала действия.

Потенциал генератора вызывает механическим стимулом и состоит в преходящей деполяризации мембраны нервного окончания (независимо от ионных каналов). По-

тенциал, по-видимому, создается самим нервным окончанием, поэтому деформирование окончания является необходимым стимулом.

Модальность кожной чувствительности

Выделяются основные виды кожной чувствительности: тактильная, температурная (холодовая и тепловая) и болевая.

Тактильные рецепторы показаны на рис. 4.11. Боль, регистрируемая при раздражении кожи, имеет колющий, зудящий характер и четко локализована. Порог болевой чувствительности кожи у людей может повышаться на одну треть благодаря отвлечению их внимания и снижаться на 50% у лиц с загорелой кожей. Первое ощущение боли возникает внезапно и распространяется по достаточно крупным волокнам, проводящим импульсы со скоростью 10 м/с. Второе болевое ощущение появляется медленнее; боль при этом бывает жгучей и распространяется, вероятно, по немиелинизированным волокнам. Окончания ноци-

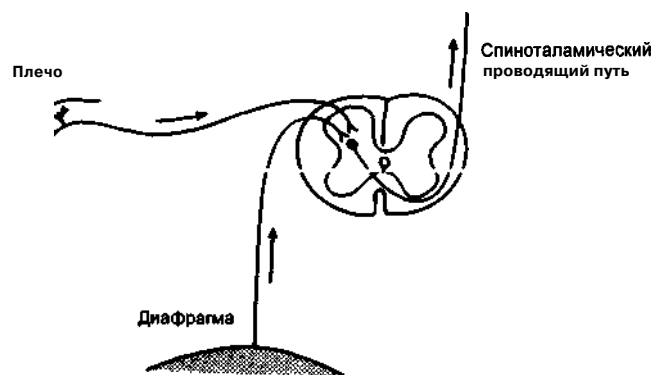


Рис. 4.12. Отраженная боль: раздражение диафрагмы ощущается в верхушке плеча. Нервы из этой области синапсируют с общим нейроном в спинном мозге.

цептивных нервов распределены точно и независимо от соответствующих конечных органов, воспринимающих тактильные и температурные раздражения. Сенсорные стимулы с внутренних органов и сосудов распространяются по вегетативным нервам и часто проецируются на определенный участок поверхности тела, где находится соответствующий дерматом (отраженная боль: рис. 4.12).

Проводящие пути спинного мозга

Они могут подразделяться на афферентные (чувствительные), моторные, мозжечковые и автономные.

Чувствительные афференты

Импульсы возникают в мышцах, сухожилиях, суставах или коже. Задние корешки чувствительных ганглиев и ганглии черепных нервов содержат первичные нейроны, периферические отростки которых сопровождают спинальные нервы, а центральные отростки направляются в спинной мозг. Некоторые волокна задних корешков после вхождения в спинной мозг сразу направляются

к мотонейронам, формируя моносинаптическую рефлекторную дугу. Другие волокна синапсируют с клетками серого вещества в задних рогах и воздействуют на клетки передних рогов при помощи рефлекторной дуги, вовлекающей ряд нейронов. Большинство волокон тем не менее формируют синапсы с клетками задних рогов, грудных ядер, основания задних рогов или с клетками нежного и клиновидного пучков (рис. 4.13).

Волокна нейронов второго порядка переходят на противоположную сторону и заканчиваются в передних ядрах таламуса, где они синапсируют с третьими связующими чувствительными нейронами, волокна которых проходят через заднее колено внутренней капсулы к постцентральной извилине коры головного мозга. Существуют две основные сенсорные системы.

1. Система задние столбы- внутренняя петля, которая проводит проприоцептивные импульсы, импульсы легких прикосновений, вибрации, а также импульсы, проходящие по некоторым автономным волокнам.

2. Спиноталамический тракт: грубые прикосновения и ощущения давления передаются волокнами переднего спиноталамического проводящего пути, а болевые и температурные **ощущения** – по боковому спиноталамическому пути.

Обе сенсорные системы перекрещиваются, прежде чем они достигнут чувствительной коры. Система задних столбов перекрещивается в продолговатом мозге, а боковой спиноталамический проводящий путь – вблизи места его входа в спинной мозг.

Нисходящий контроль чувствительных проводящих путей представлен эфферентными нервами, действующими в синаптических соединениях передаточных ганглиев восходящих путей (например, задние рога, задние столбы и таламические ядра). Они могут быть как возбуждающими, так и тормозящими.

В продолговатом мозге два спиноталамических проводящих пути

смешиваются, формируя спинальную петлю, которая тесно связана с соответствующими волокнами V черепного нерва. Таламус действует в качестве передающей станции для чувствительных проводящих путей. В конечном итоге соматочувствительные импульсы, поступающие с одной стороны тела, представлены в мозговой коре противоположной стороны. Удаление мозговой коры приводит к тому, что таламус становится ответственным за грубую оценку чувствительности. Чувствительная кора головного мозга отвечает за восприятие ощущений, в том числе за полную оценку боли.

Моторные эфференты

Нижние моторные нейроны (НМН) располагаются в клетках передних рогов серого вещества спинного мозга и ядрах некоторых черепных нервов, аксоны которых иннервируют произвольную мускулатуру. Верхние моторные нейроны идут от коры или ствола головного мозга

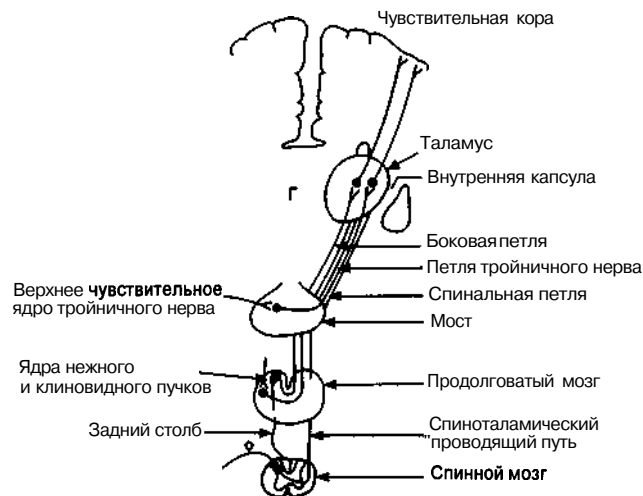


Рис. 4.13. Основные моторные афференты, чувствительные проводящие пути. Г – гипоталамус.

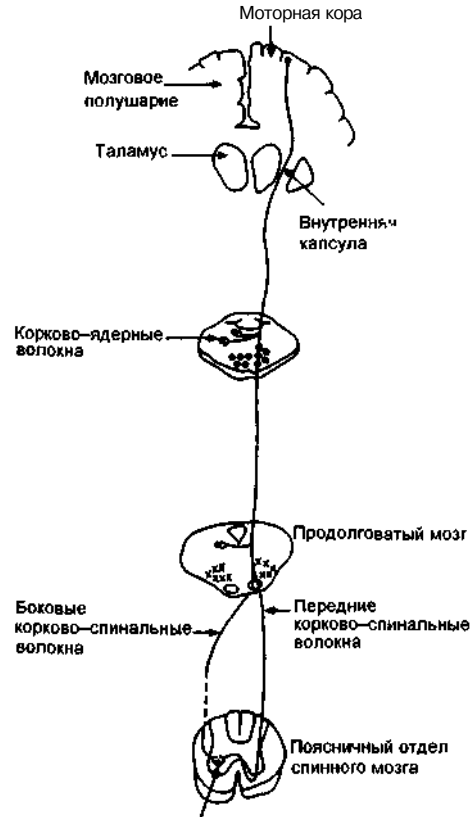


Рис. 4.14. Пирамидный тракт

к НМН и включают в себя пирамидные и экстрапирамидные проводящие пути, имеющие отношение к контролю движений.

Пирамидный тракт (рис. 4.14) называется так потому, что он формирует пирамиду в продолговатом мозге. Он берет свое начало в основном от прецентральной извилины коры головного мозга и проходит к ядрам черепных нервов (корково-ядерные волокна), а затем к передним столбам спинного мозга (корково-спинальные волокна). После прохождения вниз от коры головного мозга волокна пересекают внутреннюю капсулу соответственно их расположению. Большинство корково-

ядерных волокон пересекают среднюю линию в стволе мозга, оканчиваясь в моторных ядрах черепных нервов (нервы III VII, IX и X). Остается некоторое количество непересекающихся волокон, и проводящий путь продолжается через мост в нисходящем направлении. Волокна начинают группироваться в пирамиды в переднем отделе продолговатого мозга. В нижней половине продолговатого мозга 90% волокон переходит на противоположную сторону и спускаются в задней части боковых столбов как боковой пирамидный проводящий путь. Небольшое количество волокон проходит вниз по одноименной стороне в передних белых столбах как передний пирамидный проводящий путь. Повреждение пирамидных волокон выше уровня перекреста вызывает контралатеральный паралич произвольных мышц, особенно ухудшая точные движения дистальных отделов конечностей.

Экстрапирамидная система в основном касается регуляции мышечного тонуса и влияния на позу и более стереотипные движения. Она включает в себя ряд проводящих путей, соединяющих различные области коры головного мозга, подкорковых ядер и ядер ствола мозга. Эти проводящие пути спускаются к нижней части ствола мозга и спинному мозгу для воздействия на НМН через промежуточные нейроны.

Нисходящие экстрапирамидные пути включают пучок красного ядра и ретикулоспинальный пучок (рис. 4.15). Они сопровождают пирамидные проводящие пути к интернейронам в спинном мозге. Обе системы влияют на конечные общие проводящие пути (НМН), которые в свою очередь испытывают рефлекторное влияние сенсорных импульсов.

Суммарный результат экстрапи-

рамидной активности заключается в угнетении, поэтому повреждение ядер среднего мозга, которые связаны с этой системой, может привести к повышению постурального тонуса и спастике с неконтролируемыми движениями или тремором. На моторную активность влияют и другие проводящие пути: пучок четверохолмия и вестибулоспинальный тракт. Оба они ответственны за влияние зрительных и слуховых раздражителей, возникающих при движении.

Мозжечковые проводящие пути

Афферентные и эфферентные проводящие пути идут через ножки мозжечка. Афферентные несут информацию от мышечных веретен, сухожильных органов Гольджи и других проприорецепторов и достигают мозжечка в трех основных восходящих путях в каждой половине спинного мозга: задние и передние спинно-мозжечковые тракты, а также задние наружные дугообразные волокна.

Эфферентные волокна от клеток Пуркинье в коре мозжечка в конеч-

ном итоге пересекают передние мозжечковые ножки и переходят на противоположную сторону в нижней части среднего мозга, оканчиваясь преимущественно в контралатеральных красных ядрах. Они простираются до мозговой коры, ствола мозга, ретикулярных, вестибулярных и других ядер.

Автономные проводящие пути

Симпатическая система. Это двухнейронная система. Клетки преганглионарных симпатических волокон лежат в боковых рогах серого вещества спинного мозга в сегментах T1-L2; волокна покидают спинной мозг с моторными нервами, направляясь к произвольной мускулатуре через передние нервные корешки. Преганглионарные волокна идут через симпатический ствол, располагающийся в нескольких сантиметрах от позвоночного столба на каждой стороне ниже уровня верхнего шейного узла вплоть до таза. Постганглионарные волокна возникают из этих узлов и обычно присоединяются к спинальным нервам. Идущие к голове волокна сопровождают

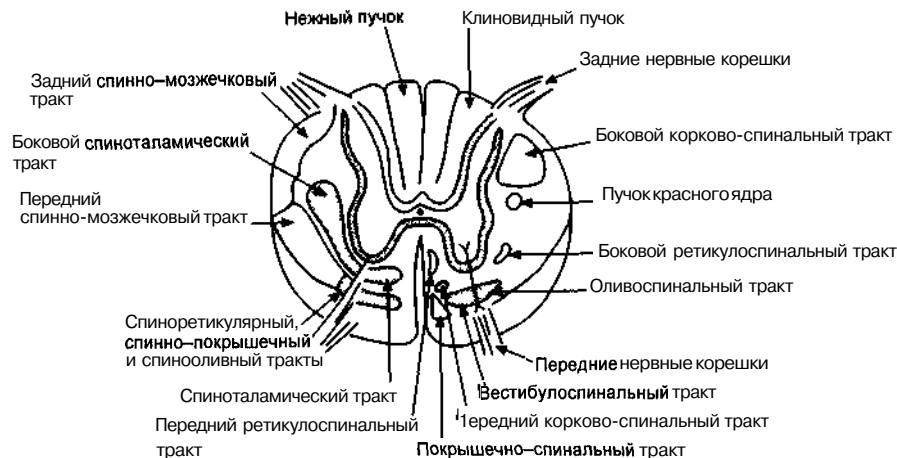


Рис. 4.15. Поперечный разрез спинного мозга: основные проводящие пути.

сонную артерию. Симпатические волокна к кишечнику переключаются не в симпатическом стволе, а в срединных ганглиях спереди от аорты (чревное, верхнее и нижнее кишечные сплетения). Функция симпатических нервов описана в главе 12 первого тома.

Парасимпатическая система. Она включает черепно-крестцовые отрезки, идущие через черепные нервы III, VII, IX, X и S 2-4. Их эффекты описаны в главе 12 и табл. 12.1.

Центральное представление. Интеграция автономной и соматической активности поддерживает стабильность внутреннего состояния несмотря на изменения окружающей среды. Участки ЦНС, ответственные за автономную активность, включают ядра гипоталамуса, расположенные вокруг третьего желудочка, особенно верхнее зрительное, околожелудочковое, внутренние гипоталамические (заднее и переднее), заднее гипоталамическое и сосочковое. Существует тесная связь с лобными долями и задней частью гипофиза. Петля гиппокампа (гиппокамп, свод, сосочковые тела, передние таламические ядра, поясная извилина, гиппокамп), обеспечивающая непрерывную связь между корой, таламусом, гипоталамусом и гиппокампом, испытывает влияние проводящих путей, восходящих от спинного мозга и ствола головного мозга, а также нисходящих от коры. Эта область вовлекается в эмоциональные реакции, которые часто являются результатом соматического и эмоционального взаимодействия (тошнота, покраснение) и связаны с процессами памяти. Гипоталамус имеет важное значение для регуляции температуры, ритма сон/бодрствование, эндокринной и сердечно-сосудистой систем. Автономные афферентные волокна поднимаются вдоль спинного мозга и ствола го-

ловного мозга с соматосенсорными проводящими путями, которые действуют как переключатели и перераспределяющие центры, откуда импульсы продвигаются по направлению к таламусу и коре головного мозга.

Черепные нервы

Они расположены на основании мозга. Черепной нерв I (обонятельный) является специализированным афферентным нервом, проводящим импульсы из обонятельной области слизистой оболочки носа; он прободает пластинку решетчатой кости и достигает обонятельных луковиц на глазничной поверхности лобной доли.

Черепной нерв II (зрительный) является специализированным чувствительным афферентным нервом, несущим зрительные импульсы от сетчатки к зрительному перекресту.

Черепной нерв III (глазодвигательный) является общим чувствительным афферентно-эфферентным нервом и составляет наиболее важную часть моторной иннервации внешних и внутренних мышц глаза.

Блочный нерв (IV) является общим чувствительным афферентно-эфферентным и единственным нервом, возникающим от задней части ствола мозга. Он иннервирует верхнюю косую мышцу.

Нерв V (тройничный) является общим чувствительным афферентным и специализированным висцеральным эфферентным нервом, имеющим отношение к лицевой чувствительности. Его кожное распределение (рис. 4.16) представляет большую клиническую ценность при лечении невралгии тройничного нерва. Этот нерв может вовлекаться вместе с черепными нервами VII и VIII в опухоль из мостомозжечкового угла (акустическая неврома).

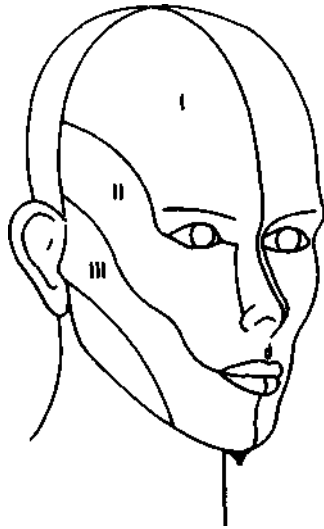


Рис. 4.16. Кожные отделы V нерва:
I – глазной; II – верхнечелюстной;
III – нижнечелюстной.

Отводящий нерв (VI) является общим соматическим афферентно-эфферентным нервом, снабжающим прямую мышцу. Он имеет наибольшую внутричерепную протяженность и может повреждаться при повышенном внутричерепном давлении.

Нервы III, IV и VI могут быть протестированы при сравнении глазных движений и исследовании на птоз и диплопию.

Черепной нерв VII (лицевой) является общим и специфическим висцеральным афферентно-эфферентным нервом, который обеспечивает основную моторную иннервацию лица.

Черепной нерв VIII (слуховой) является специфическим афферентным нервом слуха и равновесия, который может определяться с помощью аудиометрии и тепловой пробы.

Языкоглоточный нерв (IX) является общим и специфическим висцеральным афферентно-эфферентным нервом, который обеспечивает одну

треть вкусовой чувствительности и несет моторные импульсы к глотке.

Блуждающий нерв (X) является моторным нервом для внутренних органов, неба и голосовых связок; он обеспечивает большинство чувствительных модальностей. Его функция может определяться при исследовании движений неба, оценке голоса и способности кашлять.

Нерв XI (спинальный добавочный) является общим и специфическим висцеральным эфферентным нервом, который иннервирует грудино-ключично-сосцевидную мышцу и нижнюю часть трапециевидной

мышцы.

Подъязычный нерв (XII) является общим соматическим афферентно-эфферентным нервом, несущим моторные импульсы к языку.

Из-за тесной близости последних четырех черепных нервов они могут совместно вовлекаться в патологический процесс, вызывая мышечную слабость, осиплость голоса, носовую речь, затруднения при глотании и регургитацию с развитием аспирационной пневмонии. Это определяет бульбарный паралич и требует защиты дыхательных путей.

Функция ствола мозга и среднего отдела мозга

В последние годы важность функций ствола мозга особенно четко акцентируется концепцией смерти мозга. Понимание функций требует определенных знаний анатомии этой области.

Продолговатый мозг (рис. 4.17)

1. Моторные проводящие пути расположены в передней части продолговатого мозга. Корково-спинальные волокна пересекают внутреннюю капсулу через ножки. Они располагаются в ножках мозга сбо-

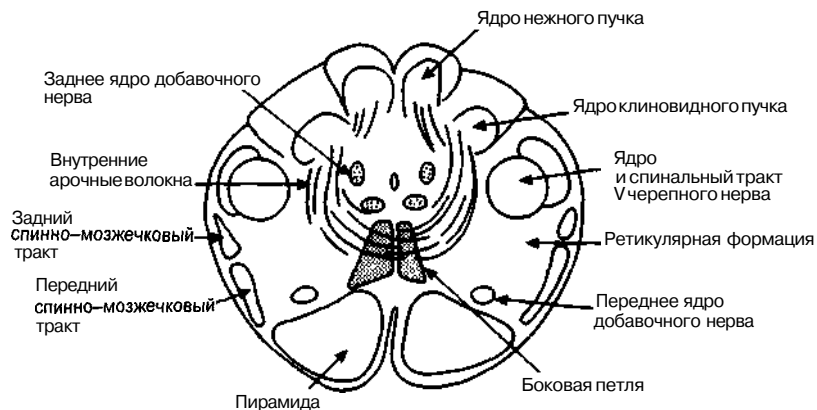


Рис. 4.17. Поперечный разрез продолговатого мозга на уровне чувствительного перекреста.

ку и пересекают срединную линию, снабжая соответствующие черепные нервы на противоположной стороне. Моторные ядра V черепного нерва, контролирующего жевательную мускулатуру, получают только половину своей иннервации от противоположного полушария, т. е. имеет место билатеральная иннервация. VII черепной нерв имеет аналогичную иннервацию для мышц лба, но мышцы нижней части лица в основном иннервируются пересекающимися волокнами. Ядра черепных нервов локализуются в задней области продолговатого мозга.

2. Чувствительные проводящие пути составляют промежуточный слой ствола мозга. Клиновидные и нежные ядра находятся в задней части продолговатого мозга. Спиноталамическая чувствительность тесно связана с нисходящими симпатическими трактами.

Тройничная чувствительная система очень сложна. Информация от одной стороны лица поступает в ствол мозга через V черепной нерв на уровне среднего моста. Волокна, имеющие отношение к роговичной рефлекторной дуге и тактильной

чувствительности, перекрещиваются с волокнами противоположной стороны. Волокна болевой и температурной чувствительности параллельно спускаются к нисходящему ядру V черепного мозга, переключаются на противоположную сторону в нижней части продолговатого мозга и становятся вторичными нисходящими путями V нерва по соседству с боковой петлей.

3. Ствол мозга содержит ядра черепных нервов III–XII.

4. Контроль дыхания, частоты сердечных сокращений и артериального давления обеспечивается структурами продолговатого мозга; так называемые жизненные центры связаны с автоматическим рефлекторным контролем сердца, легких и кровообращения. Аfferентные волокна образуются в высокоспециализированных висцеральных рецепторах (например, в каротидном синусе и самом продолговатом мозге), которые реагируют, например, на P_{aCO_2} . Группа нейронов на дне четвертого желудочка простирается вниз, синапсируя с клетками передних рогов, снабжающих дыхательные мышцы. Контроль глотания,

кашля и рвоты также интегрируется в продолговатом мозге.

5. Четвертый желудочек расположен в стволе мозга.

Мост

Главная функция моста заключается в обеспечении связей через ножки. Медиальная петля является продолжением кпереди дорсального столба чувствительной системы.

Средний мозг (рис. 4.18)

Он располагается между мозжечком и мостом. Средний мозг состоит из ножек мозга и крыши. Мозговой водопровод идет через средний мозг, соединяя третий и четвертый желудочки. Крыша содержит бугорки и получает несколько волокон от сетчатки через зрительный нерв, нисходящие волокна от зрительной коры и восходящие волокна из спинного мозга. Она отвечает за координацию импульсов, поступающих из слуховых областей височной коры и шейного отдела спинного мозга. Бугорки отвечают также за зрительные, слуховые и вестибулярные рефлекс.

Ножки мозга состоят из переднего отдела (который становится продолжением внутренней капсулы), черного вещества и задней покрывки. Корково-ядерные, корково-спинальные и корково-мостовые волокна пересекают передний отдел. Расположенное около водопровода серое вещество содержит ядра черепных нервов III и IV, а также мезенцефальное ядро V нерва. Красные ядра, которые служат важной передающей станцией в проводящих путях между мозжечком, полосатым телом и спинным мозгом, локализируются в покрывке.

Ретикулярная формация

Она составляет центральный стержень ствола мозга, широко распространяясь к лимбической системе и коре с множеством восходящих и нисходящих связей. Стимуляция активирует кору, инициируя возбуждающие реакции; таким образом, эта область ответственна за способность к пробуждению. Внимание и циркадные ритмы также зависят от корректного функционирования ретикулярной формации.

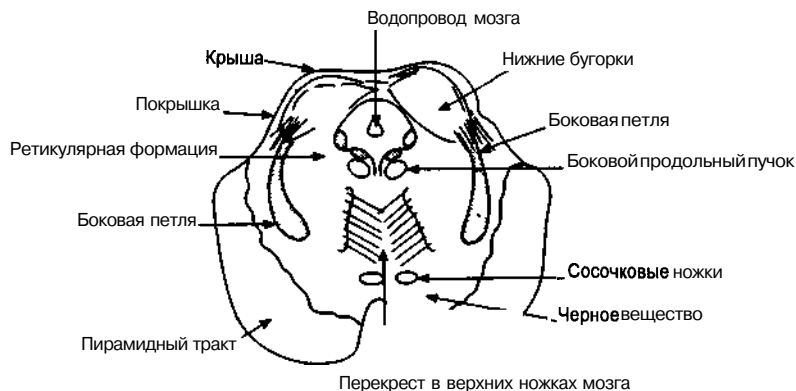


Рис. 4.18. Поперечный разрез среднего мозга на уровне нижних бугорков.

Проверка функции ствола мозга

1. Активность II–XII нервов может оцениваться по отдельности, что позволяет установить локализацию повреждения.

2. Вся моторная информация поступает из коры головного мозга к спинному мозгу, а вся чувствительная информация передается в обратном направлении. Хотя при разрушении ствола мозга спинальные рефлексы могут быть активными, при этом не должны наблюдаться ни аномальные позы, декортикация (согнутых рук и разогнутых ног) или децеребрация (рук в положении гиперпронированного разгибания и разогнутых ног), ни тризм.

3. Контроль дыхания: при отсутствии активности ствола мозга имеет место апноэ. Наблюдается также потеря вазомоторного контроля.

4. Рефлексы ствола мозга:

а) *окулоцефалический рефлекс*—при отсутствии функционирования ствола мозга при повороте головы в одну сторону с последующей задержкой в этом положении на 3–4 с и вращением на 180° в обратном направлении голова и глаза двигаются вместе в одном направлении; у пациентов с повреждением мозговых полушарий и интактным стволом мозга наблюдается девиация

глаз в противоположную сторону с последующей перестройкой движения глаз с головой;

б) *вестибулярный рефлекс*—при раздражении свободного слухового канала ледяным физиологическим раствором и наличии интактного ствола мозга имеет место нистагм. При полном разрушении ствола мозга движения глаз отсутствуют.

Кора головного мозга

Анатомия поверхности коры головного мозга и контролируемые ею функции показаны на рис. 4.19. Доминантное полушарие является противоположным для доминантной руки у правшей, но *вариабельно*—у левшей. Если доминантное полушарие разрушается в начале жизни, то второе полушарие впоследствии может медленно, но не полностью принять на себя интеллектуальные функции. Кора головного мозга связана с высшими интеллектуальными функциями и отвечает за память, способность к обучению и языку. У человека имеются три основные ассоциативные области: 1) лобная—спереди от моторной коры; 2) височная—между верхней височной и лимбической корой; 3) затылочно-теменная—между чувствительной и зрительной корой.



Рис. 4.19. Кора головного мозга; вид сбоку.

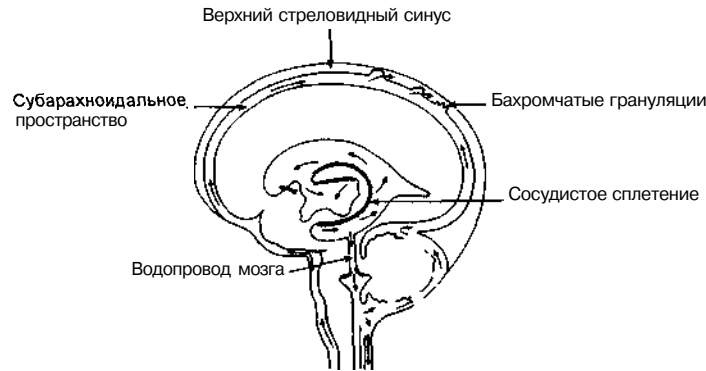


Рис. 4.20. Циркуляция спинномозговой жидкости.

Эи области имеют сложные связи с гипоталамусом, глубокой корой и друг с другом.

Дислокация

Отек мозга может определяться анатомически как срединное смещение. При смещении может произойти отрыв части мозгового полушария, обычно височной области, под серповидным отростком или отверстием намета мозжечка. Любое распространяющееся наднаметное повреждение, например умеренное менингеальное кровоотечение, вдавливая средний отдел височной доли в отверстие намета мозжечка. Сдавление ножек мозга и глазодвигательного нерва вызывает ипсилатеральную зрачковую дилатацию с контралатеральным гемипарезом. Позже компрессия ствола мозга вызывает апноэ.

Распространяющееся повреждение в задней мозговой ямке может сместить мозжечок к отверстию намета. Мозжечковая дислокация вследствие высокого внутричерепного давления смещает продолговатый мозг и миндалины мозжечка вниз к большому затылочному отверстию, что быстро приводит к фатальному исходу в результате сдавления дыхательного и вазомоторного центров.

тальному исходу в результате сдавления дыхательного и вазомоторного центров.

Спинномозговая жидкость

Спинномозговая жидкость (СМЖ) образуется в секреторных клетках сосудистого сплетения, которое простирается в боковые желудочки и третий желудочек (рис. 4.20). Затем СМЖ протекает через третий желудочек, водопровод и четвертый желудочек, а оттуда через два латеральных отверстия Лушки в боковое отверстие Мажанди в субарахноидальное пространство вокруг головного и спинного мозга.

Общий объем СМЖ у взрослого мужчины составляет примерно 140 мл; приблизительно 50% ее объема находится внутри черепа, а остальная часть занимает спинальный канал. Скорость образования СМЖ составляет 0,3–0,5 мл/мин. Продукция должна соответствовать абсорбции для предотвращения повышения давления. Препятствие оттоку СМЖ повышает давление и расширяет желудочки выше места обструкции.

Резорбция происходит преимущественно в венозную систему через

бахромчатые грануляции паутинной оболочки, которые представляют собой вакуоли, инвагинированные в большие венозные синусы. При давлении СМЖ ниже венозного вакуоли коллабируют. Вероятно, некоторое количество СМЖ абсорбируется также вдоль спинальных нервов в спинальные вены и через эпендиму, выстилающую желудочки. СМЖ действует как упругая прокладка между черепом и мозгом. Она может компенсировать некоторые изменения объема мозга посредством перемещения в поясничный отдел. При состояниях, вызывающих мозговую атрофию, наблюдается увеличение объема СМЖ.

СМЖ является чистой, бесцветной жидкостью со специфической плотностью 1005, содержанием лимфоцитов менее 5 на 1 мм³ и рН 7,33 (табл. 4.2). Она образуется из плазмы, вероятно, при сочетании секреции и ультрафильтрации. Высокая концентрация хлора обусловлена тем, что двуокись углерода проходит в глиальные клетки там, где воздействием карбоангидразы она гидролизуется до угольной кислоты (H₂CO₃). Образующие бикарбонатные ионы (HCO₃⁻) обмениваются на хлор, который идет в СМЖ против концентрационного градиента.

Таблица 4.2. Состав плазмы и спинномозговой жидкости

Компартмент	Плазма, ммоль/л	СМЖ, ммоль/л
Мочевина	2,5-6,5	2,0-7,0
Глюкоза	3,0-5,0	2,5-4,5
(натощак)		
Натрий	136-148	144-152
Калий	3,8-5,0	2,0-3,0
Кальций	2,2-2,6	1,1-1,3
Хлор	95-105	123-128
Бикарбонат	24-32	24-32
Белок	60-80 г/л	200-400 мг/л

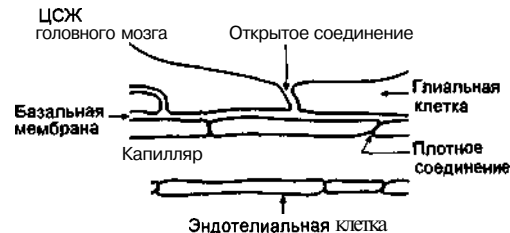


Рис. 4.21. Гематоэнцефалический барьер.

СМЖ несколько гипертонична; ионы Na⁺ и Mg²⁺ активно транспортируются в СМЖ. Липофильные вещества легко проникают из крови в мозг, а диссоциированные гидрофильные вещества проходят очень медленно.

Гематоэнцефалический барьер (рис. 4.21) состоит из липидных мембран капилляров, эндотелиальные клетки которых соединены плотными спайками по всей окружности каждой клетки. Растворенные вещества при их высокой концентрации во внеклеточной жидкости мозга диффундируют в СМЖ и переносятся в кровь бахромчатыми грануляциями. Некоторые вещества активно транспортируются клетками сосудистого сплетения из СМЖ в кровь.

Протеины СМЖ образуются при фильтрации плазмы, из межклеточной жидкости мозга и клеток мозга, а также из клеток самой СМЖ. Состояние и концентрация этих протеинов могут отражать нарушения фильтрационного механизма, барьерной функции, метаболизма мозга или активности СМЖ. Электрофорез применяется при исследовании неврологических состояний и заболеваний, таких как рассеянный склероз, синдром Гийена – Барре и нейросифилис.

БОЛЬ

Боль является сочетанием тяжелого дискомфорта, страха, автономных

изменений, рефлекторной активности и страдания. Окончания периферических нервов стимулируются давлением, температурой и субстанциями воспаления, такими как простагландины, лейкотриены, пептиды и амины.

Боль передается по немиелинизированным периферическим афферентным волокнам, которые оканчиваются в студенистой субстанции задних рогов (рис. 4.22), и по меньшим миелинизированным афферентам, оканчивающимся в собственном ядре (пластинка V). Спиноталамические волокна исходят из этого слоя.

В 1952 г. G. Rexed показал, что клетки серого вещества спинного мозга распределены по 9 пластинкам (I IX) от задней до передней части спинного мозга; десятая пластинка лежит вокруг центральной зоны. Первая пластинка включает в себя краевую область, пластинки II и III — студенистую субстанцию, а пластинки IV, V и VI — собственное ядро. Здесь заканчиваются небольшие миелинизированные волокна, активирующиеся при уколе иглой, а также тепловые и холодовые рецепторы. Пластинки VII и VIII соответствуют промежуточному ядру и

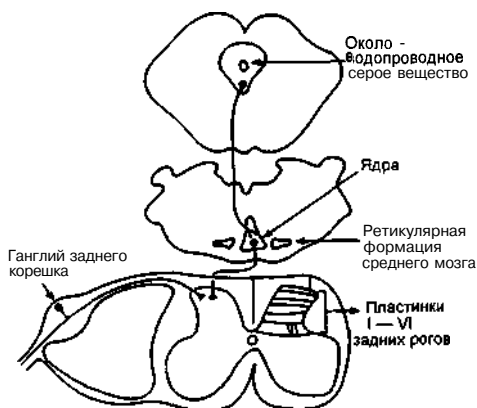


Рис. 4.22. Болевые проводящие пути

дают начало спиноретикулярным волокнам. Пластинка IX представлена передним рогом, а ее выход формирует передний корешок.

Ноцицептивные импульсы активируют нервные волокна, стимулирующие студенистую субстанцию и собственное ядро, а также крупные миелинизированные аксоны волокон задних столбов. Выявлено два физиологических типа передачи ноцицептивной сенсорной информации: посредством нейронов с широким динамическим диапазоном (мультирецептивные нейроны) и нейронов, специфически реагирующих на ноцицептивные стимулы. В заднероговых окончаниях первичных ноцицептивных С-афферентов содержатся L-глутамат и вещество Р, которые выделяются при болевых раздражениях. L-глутамат связывается с постсинаптическими рецепторами, опосредующими быстрые возбуждающие ответы, а также с NMDA-рецепторами, которые опосредуют более долговременные эффекты.

Боль передается по сегментарным коллатералям от волокон задних столбов, которые синапсируют с IV пластинкой. Это оказывает угнетающее влияние на передачу импульсов от студенистой субстанции при снижении болевой чувствительности. Нисходящие импульсы контролируют сенсорный вход путем прямой и непрямой модуляции на каждом уровне ствола головного и спинного мозга, включая задние рога спинного мозга, где они формируют часть входного контролирующего механизма. Известно, что боль может угнетаться в состоянии стресса, гипноза, электростимуляции и трансоподобной эйфории.

Теория входного болевого контроля (рис. 4.23) была впервые выдвинута Melzack и Wall в 1965 г. Они постулировали, что волокна А большого диаметра (Аа), волокна

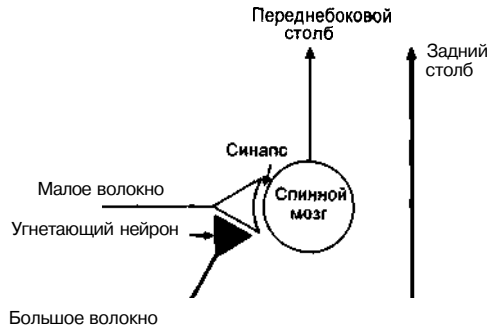


Рис. 4.23. Механизм входного контроля.

А малого диаметра (A5) и волокна С активируются при вредоносной стимуляции периферических рецепторов. На уровне спинного мозга существует вход, который при специфических условиях открывает доступ болевым стимулам к более высоким центрам. Небольшие нервные волокна стимулируют открытие ворот, а крупные нервные волокна — их закрытие посредством угнетения или улучшения синаптической передачи. Были описаны два возможных механизма афферентного синаптического угнетения: через рецепторы для глициновых трансммиттеров; через ГАМК-рецепторы с большей латентностью.

При постгерпетической невралгии боль появляется в результате утраты больших волокон. При полинейропатии наблюдается относительное увеличение количества мелких волокон без усиления боли (т. е. избирательное угнетение супраспинального происхождения), которое может ликвидировать передачу импульсов от болевых рецепторов, почти не затронув механорецепторное проведение.

Как показали недавние проведенные исследования, повреждение тканей нарушает нормальную специализацию ЦНС и изменяет процесс обработки афферентных стимулов.

При этом возникает феномен облегчения, в результате чего стимулы, которые обычно не вызывают боли, индуцируют боль или гипералгезию, приводя к развитию спонтанных болей. Определенное значение здесь может иметь увеличение поступления возбуждающих сигналов или уменьшение поступления тормозящих. Эти наблюдения позволяют предположить, что интенсивность послеоперационных болей можно снизить с помощью упреждающей аналгезии.

Эндогенные опиоиды и боль

Молекулы опиоидов являются стереоспецифическими, что свидетельствует в пользу концепции специфических мест связывания. Места связывания опиоидных рецепторов в спинном мозге включают пограничную зону, студенистую субстанцию задних рогов и нисходящие спинальные тройничные ядра. На более высоком уровне они находятся в палеоспинальном болевом проводящем пути и лимбической системе, имеющей отношение к эмоциональному поведению. Кроме того, они обнаруживаются в кишечнике.

В 1975 г. из головного мозга были выделены два родственных пептида — метионинэнкефалин и лейцинэнкефалин (Met-энк и Leu-энк). Эти энкефалины имеют аминокислотную последовательность, гомологичную таковой гипоталамического пептида β -эндорфина. В последующих исследованиях было выявлено целое семейство опиоидных пептидов, которые имеют общие последовательности и широко представлены в ЦНС. Результаты параллельных исследований распределения мест связывания опиоидных препаратов позволяют предположить, что эти пептиды играют важную роль в опосредовании аналгезии.

Существует несколько подклассов опиоидных рецепторов, включающих (1, § и и. Распределение опиоидных μ -рецепторов в спинном мозге параллельно таковому энкефалинов. μ -Рецепторы с наибольшей вероятностью связываются с болевыми проводящими путями. Нисходящая проекция нейронов серого вещества из околводопроводной области ответственна за продуцируемую стимулами аналгезию и опиоидную аналгезию.

Другие нейропептиды, в том числе вещество Р и пептид, связанный с геном кальцитонина, могут участвовать в передаче болевых стимулов в спинной мозг.

Передача от Р-содержащих первичных афферентов блокируется морфином и энкефалином, а предварительное лечение налоксоном предотвращает этот блок. Высвобождение вещества Р из центральных и периферических окончаний первичных афферентов тормозится лофенганилом — высокоактивным опиоидом длительного действия. Ингибирующие энкефалинергические синапсы активируются, вероятно, сегментарными коллатеральными крупными миелинизированными первичными афферентами задних столбов, чем объясняется ценность чрескожной и дорсально-столбовой стимуляции для облегчения боли.

Различиями в характеристиках связывания опиоидных анальгетиков (в частности, аффинитет рецепторов и скорость связывания) можно объяснить различия анальгетических свойств и феномен последовательного обезболивания. Так, например, частичный агонист бупренорфин обладает большим сродством к μ -рецептору, чем морфин, и при повышении дозировки может снять вызванные морфином обезболивание и угнетение вентиляции, прежде чем сам он в высоких дозах

приведет к аналогичным эффектам.

Нисходящие контрольные пути в немиелинизированных и серотонинергических нейронах из определенных ядер анатомически тесно связаны с энкефалинергическими нейронами. Следовательно, вполне возможно, что обе системы имеют отношение к угнетению боли. Деафферентная боль после повреждения спинного мозга может облегчаться экстрадуральным введением клонидина. Это позволяет предположить участие норадренергической системы в передаче боли. Интратекальное введение мидазолама угнетает ноцицептивные симпатические рефлексы; возможно, этот эффект опосредуется неопиоидным ГАМК-механизмом. Химические медиаторы (такие как простагландины), по-видимому, усиливают передачу боли на уровне гипоталамуса.

МЕХАНИЗМЫ ОБЩЕЙ АНЕСТЕЗИИ

Внутренние механизмы общей анестезии (обратимая потеря сознания и болевой чувствительности) до конца не выяснены.

Хорошо известная корреляция между анестетической потенцией и жирорастворимостью показывает, что анестетики имеют гидрофобный механизм действия. Впервые разработанная Н. Н. Meyer и Е. Overton в 1901 г. теория жировой растворимости схематически представлена на рис. 4.24 как корреляция анестетической силы (МАК) с коэффициентом разделения жир/газ. Данный коэффициент повышается по мере снижения температуры, а МАК уменьшается для поддержания постоянной взаимосвязи.

Противоположная водная теория анестетического действия предполагает существование взаимосвязи парциального давления анестетика

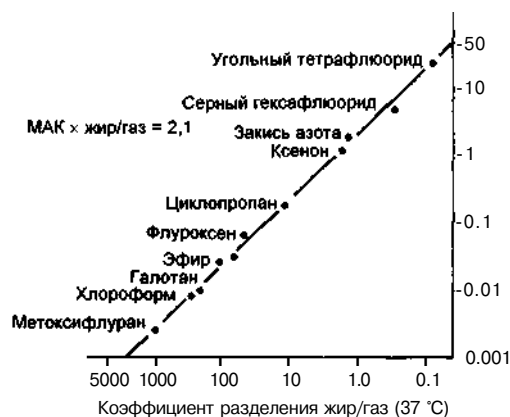


Рис. 4.24. Корреляция анестетического потенциала (минимальная альвеолярная концентрация – МАК) с коэффициентом разделения жир/газ. Стандартная девиация пренебрегается

и композиционного давления газовых гидратов, образованных анестетиками. Предполагается, что анестетик изменяет молекулы воды таким образом, чтобы проводимость в мозге снизилась, возможно, посредством расширения липидной мембраны для окклюзирования ее микроканалов. Однако некоторые сильные летучие анестетики не образуют гидратов в соответствующих условиях. У некоторых анестетиков (например, фторуглероды) не отмечается такой корреляции и отсутствует механизм повышения анестетической потенции. Следовательно, липидная область клеточной мембраны или гидрофобный участок молекул протеина является наиболее вероятным местонахождением общего анестетического механизма.

Гипотезы обратного давления и критического объема

Если проводить галотановую анестезию у мышей в камере под давлением и добавлять в камеру гелий для повышения давления до 50 ат-

мосфер, то мыши остаются в состоянии бодрствования, хотя парциальное давление галотана и кислорода не изменяется. Кроме того, высокое давление делает обратимой индуцированную анестезией депрессию корковых ответов пробуждения (см. далее в этой главе). Гипотеза о критическом объеме предполагает существование критических гидрофобных участков молекул, которые расширяются анестетиками и сокращаются давлением. Процентное снижение анестетической силы линейно связано с общим повышением давления, и склон бывает одинаковым для всех агентов. Однако при очень высоком давлении эти взаимоотношения не соблюдаются, не все анестетики ведут себя одинаково при высоком давлении.

Действие анестетиков на клеточные мембраны

Анестетики могут блокировать проведение, предупреждая открытие каналов, изменяя ток ионов натрия или способствуя их неактивному состоянию. Это состояние, при котором ионные каналы не открываются, может возникать под действием любого агента, хронически деполяризующего клеточную мембрану. Однако потенциал действия может продолжать генерироваться в случае полностью заблокированных К⁺-каналов. Анестетические агенты по-разному влияют на натриевые, калиевые и кальциевые каналы, причем существует определенная корреляция между жирорастворимостью препарата и его способностью блокировать натриевые каналы.

Роль блока проводимости в анестезии

Общая анестезия может действовать посредством снижения синаптиче-

ской передачи, в то время как импульс в пресинаптических нервных окончаниях не изменяется. Это объясняется существованием двух возможных механизмов.

1. Анестетические агенты, вызывая хроническую деполяризацию, могут уменьшать количество высвобождающегося за время прохождения импульса трансмиттера с помощью механизма, сходного с пресинаптическим угнетением. Это может опосредоваться специфическим влиянием анестетиков на вход Ca^{2+} .

2. Анестетики могут вмешиваться в движение пузырьков и их слияние с постсинаптической мембраной.

Имеются убедительные данные о том, что анестетики **игибруют** вызываемое деполяризацией выделение нейротрансмиттеров из нервных окончаний, препятствуя поступлению кальция в клетки через потенциалзависимые кальциевые каналы.

Угнетение постсинаптического ответа

Весьма вероятно, такая реакция имеет место у анестезируемых пациентов. Существуют некоторые доказательства того, что анестетики могут быть избирательными для специфических типов синапсов. Например, кетамин избирательно снижает синаптическую передачу в окончаниях возбуждающих нейронов. Метогекситон, в отличие от кетамина, усиливает синаптическое угнетение, опосредуемое ГАМК. Такие специфические эффекты в конкретно взятых синапсах не свидетельствуют в пользу существования общего механизма анестезии; однако анестетики в целом не влияют на функцию активизируемого ГАМК проведения ионов хлора в диапазоне концентраций, используемых в клинической практике. В межпозвоночных нервах

летучие анестетики угнетают передачу скорее возбуждающих, нежели тормозящих стимулов.

Гипотеза о критическом объеме допускает возможность температурной обратимости анестезии, однако это трудно протестировать. Различные внутривенные анестетики обнаруживают значительные вариации обратимости давления, что не свидетельствует в пользу гипотезы о критическом объеме в отношении единственного места действия для всех анестетических агентов. Впоследствии Halsey (1979) разработал Гипотезу о многоместной экспансии.

Гипотеза многоместной экспансии

Хотя в этой гипотезе немало противоречий, она может быть обобщенно представлена следующим образом:

- 1) общая анестезия может быть вызвана экспансией более чем одного молекулярного места; места могут иметь различные физические свойства;
- 2) на физические свойства молекулярных мест могут влиять присутствие анестетиков или давление;
- 3) молекулярные места имеют определенные предельные размеры и ограниченную степень их занятия;
- 4) давление необязательно должно действовать в том же месте, что и анестетик;
- 5) молекулярные места для анестезии не испытывают пертурбаций при снижении температуры по механизму, аналогичному повышению давления.

Липиды в мембранах перемещаются и ротируются в пределах двойного слоя, воздействуя на активность протеинов, контролирующих ионные и нейротрансмиттерные потоки. Возможно, присутствие обще-

го анестетика в мембране ускоряет перемещение липидов и сопровождается увеличением их объема. Следовательно, это могло бы влиять на конформационные изменения протеинов. Протеины натриевого канала требуют отсутствия липидов в более плотном гелевом состоянии для обеспечения активности (т.е. открытое состояние). Анестетики разжижают липиды, обуславливая релаксацию протеинов, их неактивное состояние (каналы закрыты). Другие исследования предполагают, что анестетики увеличивают толщину двойного липидного слоя настолько, что белки больше не в состоянии адекватно расширять мембрану.

Изменения протеинов

В исследованиях летучих агентов, которые проводились на гемоглобине с помощью ядерно-магнитного резонанса, были получены первые доказательства того, что анестетики взаимодействуют с гидрофобными карманами внутри протеинов в местах, которые, по-видимому, ведут себя как грубые растворители. Конформационные изменения затем передаются и определяются в негидрофобных областях протеина. У одного и того же белка наблюдались конформационные изменения, специфичные для того или иного анестетика.

Сенсорно-моторная модулирующая система

Анестетики действуют на сенсорно-моторную модулирующую систему, отключая возбуждение и подключая торможение таким образом, что послания между периферией и мозгом блокируются в основном на уровне таламуса, причем утрачивается моторный контроль. Потеря сознания

происходит по механизму, аналогичному преувеличенному состоянию сна. Количество синапсов в таких проводящих путях не имеет значения, но степень супраспинальной модуляции возбуждения постсинаптической мембраны является важной.

Регистрация соматосенсорных вызванных потенциалов у животных позволяет выявить четыре способа действия анестетиков. Как и анестетики, применявшиеся ранее, препараты, используемые в настоящее время для индукции и поддержания общей анестезии, препятствуют передаче информации в кору головного мозга на уровне ядер переключающих нейронов таламуса. Анестетики второй группы, представителями которой являются пропофол и этomidат, действуют путем блокирования поступления информации в кору головного мозга. Препараты третьей (бензодиазепины) и четвертой (α_2 -агонисты) групп нарушают передачу сенсорных сигналов на уровнях таламуса и коры, в результате чего исчезает согласованность клеточных ответов на этих уровнях.

Другие эффекты

Хорошо известно, что ингаляционные агенты вызывают токсический эффект в зависимости от дозы, например угнетение клеточной митотической активности, нарушения митоза, снижение синтеза ДНК с возможными мутагенными и карциногенными эффектами. Это может быть связано с механизмами анестезии.

Другие направления исследования включают изучение влияния анестетических агентов на микро-трубочки, которые придают ригидность цитоплазме. В молекулах протеина имеются продольно связанные кольца. Холод и гидростатическое давление обратимо полимеризи-

зуют протеины микротрубочек, что вызывает наркоз. Не исключено также, что общие анестетики обратимо полимеризуют белки микротрубочек путем связывания неполярных мест на глобулинах.

Теория утечки через протонный насос

Анестетические агенты увеличивают протеканность пресинаптических пузырьков; это снижает градиент pH и в свою очередь влияет на высвобождение и захват нейротрансмитера. Данная концепция зависит прежде всего от внутриклеточного pH. Охлаждение и высокое давление снижают активность протонного насоса и концентрацию нейротрансмитера. Анестетический эффект высококонцентрированного CO_2 (30%) у животных связан не с жировой растворимостью, а с прямым влиянием на внутриклеточный pH. Полная анестезия имеет место при pH СМЖ 6,7. Изменения концентрации кальция во внеклеточной жидкости влияют на поверхностный потенциал клетки таким же образом, как добавление анестетических агентов, например хлороформа. Поэтому возможно, что модуляция поверхностного потенциала при изменениях состава экстрацеллюлярной жидкости имеет важное значение для функции возбудимых клеток.

Заключение

При анестезии происходит расширение одного или нескольких мест с гидрофобными характеристиками растворимости. Анестетики оказывают влияние на липидные и протеиновые места мембраны, а также на синаптическую передачу. Наиболее чувствительными к этому влиянию функциями являются высвобождение и взаимодействие нейротранс-

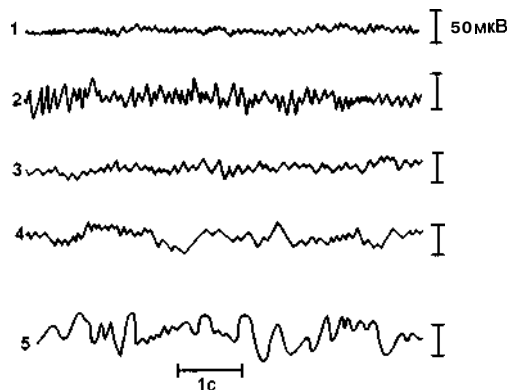


Рис. 4.25. ЭЭГ 1- возбуждение, 2- расслабление, 3- дремота, 4- сон, 5- глубокий сон

миттеров, а наиболее уязвимыми синапсами – синапсы в переднебоковом таламусе.

НЕЙРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Электрическая активность головного мозга может регистрироваться в интактном черепе при помощи головных электродов, которые могут быть униполярными и биполярными; последние позволяют определить разность потенциалов между двумя электродами. Электроэнцефалограмма (рис. 4.25) представляет собой непрерывную запись немедленных электрических ответов подлежащего мозга, регистрируя возбуждающие и тормозящие постсинаптические потенциалы в больших дендритах нейронов поверхностной коры.

У взрослых в состоянии покоя (с закрытыми глазами и спокойными мыслями) наиболее выраженным компонентом является альфа-ритм (8-13 Гц) с амплитудой в 50 мкВ, который легче всего регистрируется в затылочно-теменной области. Бета-активность составляет 18-30 Гц

с более низким вольтажом и регистрируется преимущественно во фронтальной области. Тета-активность наблюдается у здоровых детей при 3-7 Гц и состоит из больших регулярных волн. Дельта-активность бывает очень медленной – менее 4 Гц. При открытии глаз отмечается быстрая и нерегулярная низкоамплитудная активность без доминантной частоты. Она называется альфа-блоком или десинхронизацией и наблюдается при любом типе сенсорной стимуляции.

Глубокий сон индуцирует большие и нерегулярные дельта-волны, прерываемые альфоподобной активностью. Быстрые движения глаз (БДГ) или парадоксальный сон наблюдается при быстрой, с низким вольтажом, нерегулярной ЭЭГ-активности, напоминающей возбуждение. Пробуждение в этот период сопровождается рассказами о сновидениях. Периоды БДГ отмечаются примерно каждые 50 мин и в целом составляют 20% времени нормального сна у молодых взрослых. Они сопровождаются заметным снижением тонуса скелетных мышц. Повторное пробуждение во время фазы БДГ вызывает беспокойство и раздражительность, причем процентное отношение периода сна с БДГ в остальное время спокойного сна повышается.

При анестезии и других формах комы отмечаются характерные изменения ЭЭГ. Увеличение глубины наркоза более сильными анестетическими агентами вызывает замедление основной частоты активности при прогрессивном повышении амплитуды. Появляются изоэлектрические периоды, прерывающиеся всплесками активности. Это явление известно как «взрывное торможение». С постепенным углублением анестезии увеличивается расстояние между всплесками, что в конце концов при-

водит к появлению изоэлектрической линии.

Характерные пиковые изменения на ЭЭГ наблюдаются при эпилепсии. Сначала гипоксемия вызывает резкое повышение амплитуды ЭЭГ, а затем заметное ее снижение с появлением медленных волн при усугублении гипоксемии.

Имеются проблемы с применением ЭЭГ для непрерывного мониторинга мозга. В значительной мере это связано с громоздкостью оборудования, трудностями интерпретации и помехами от других электрических приборов. Необработанная ЭЭГ все еще используется некоторыми анестезиологами в цереброваскулярной хирургии (включая операции на сонной артерии) для определения мозговой ишемии, когда ЭЭГ обнаруживает хорошую корреляцию с мозговым кровотоком.

Методы обработки ЭЭГ

Существующие методы не предполагают каких-либо улучшений диагностической чувствительности, но лишь более легкое применение ЭЭГ и очистку экрана от информации. Такие методы могут иметь ограниченное значение при оценке сложных ситуаций, например гипоксических состояний во время гипотермии. Имеется множество сообщений относительно связи между обработкой ЭЭГ и глубиной анестезии, которые свидетельствуют, что вполне выявляемые небольшие изменения могут быть пропущены при отсутствии обработки ЭЭГ.

Монитор мозговой функции (ММФ)

Он сжимает всю информацию о частоте и амплитуде на ЭЭГ в единое значение. Используются два темных электрода, сигнал от которых проходит через частотный фильтр

для удаления частоты менее 2 и более 15 Гц (для уменьшения артефактов и помех). Сигнал усиливается, очищается, интегрируется и сжимается для обеспечения регистрации в виде линии, высота которой (над изолинией) показывает общую мощность (рис. 4.26). Совокупность волн отражает флюктуацию мощности в каждый конкретный момент регистрации, перемещение вверх указывает на повышение активности. Аппарат контролирует также электродный импеданс для определения артефактов вследствие неправильного положения электродов.

Такие мониторы требуют дополнительной обработки данных с регулярными интервалами при записи полной ЭЭГ ввиду потери информации при обработке. Для подобного аппарата основным моментом является обеспечение записи не одной только частоты или амплитуды, но их совокупности. Однако это позволяет осуществлять непрерывный контроль электрической активности мозга.

Более детальный анализ формы волн ЭЭГ и их частотного распределения (рис. 4.27) осуществляется с помощью монитора, анализирующего мозговую функцию (CFAM). На дисплее аппарата указывается процентное отношение весовой ак-

100—



Рис. 4.26. Мониторинг мозговой функции: фрагмент кривой, показывающей прерывание движения стрелки вследствие временного отсутствия мозговой активности

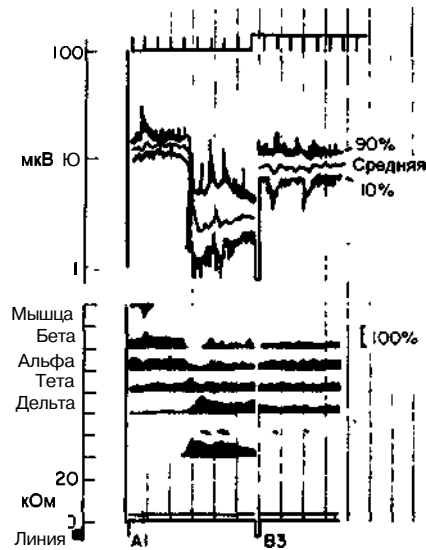


Рис. 4.27. Моделированная кривая, полученная с помощью анализирующего монитора мозговой функции, показывает среднюю, 10-ю и 90-ю части общего распределения амплитуды ЭЭГ, а также относительное распределение активности бета-, альфа-, тета- и дельта-частот.

тивности альфа-, бета-, тета- и дельта-групп, что устраняет некоторые моменты, связанные с потерей информации, которая имеет место при использовании стандартного ММФ. Кроме того, постоянно отражаются мышечная активность и электродный импеданс. При применении анестетиков, таких как закись азота, наблюдаются заметное уменьшение амплитуды волн и тенденция к снижению их частоты.

Спектральный анализ мощности

Этот метод позволяет сохранить всю информацию первоначальной ЭЭГ. Анализ ЭЭГ осуществляется следующим образом:

1) ЭЭГ-данные оцифровываются с частыми интервалами, называемыми «шагом» (2-16 с);

2) эти данные являются объектом анализа Фурье, при котором общая ЭЭГ-волна разделяется на ряд компонентов синусовых волн различной амплитуды, сумма которых равна форме начальной кривой (т.е. конверсия и ряд стандартных волн для облегчения их сравнения);

3) спектр мощности вычисляется квадратированием амплитуд каждого отдельного частотного компонента и графически регистрируется для каждого шага, так что форма может быть идентифицирована при оценке ряда последовательных шагов. При коротком шаге (т.е. 2-4 с) получают практически непрерывные мониторные данные.

Преимущества.

1. Вся информация сохраняется, и легко определяются небольшие изменения.
2. Каждая частотная группа может рассматриваться отдельно, так что изменения в одной части спектра не могут не уравниваться вне изменений в других местах, как это имеет место при ММФ.
3. Генерирование спектра мощности минимизирует дрейф изолинии посредством конверсии всех низкочастотных компонентов (0,05-0,50 Гц) в единую точку.
4. Предсказуемые изменения могут быть определены; например, во время галотановой анестезии отмечается меньшая мощность при высокой частоте и повышении низкочастотной активности.

Доступный в настоящее время анализатор Берга легче переключается с режима сжатия данных на режим необработанной информации. Он использует две пары электродов и отражает каждое полушарие в отдельности.

Усовершенствованный графический дисплей весьма необходим, ибо

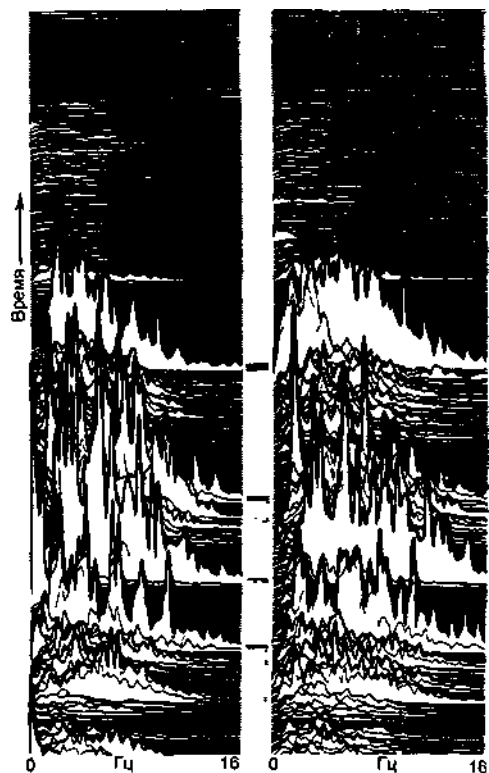


Рис. 4.28. Сжатое спектральное построение; эта кривая показывает присадку, сопровождаемую электрическим молчанием у больного с менингоэнцефалитом.

одним из основных преимуществ данного метода является большое количество поступающих данных (2000 единиц информации в минуту для каждого канала ЭЭГ). Принтерный вывод состоит из графиков зависимости относительной мощности и частоты при анализе каждого шага (рис. 4.28). Время регистрируется вертикально для построения трехмерного графика при появлении пиков и впадин. Пики соответствуют частотам, вносящим наибольший вклад, а впадины возникают при частотах, содержащих меньшую мощность. Точки позади пика не печатаются.

Недостатки.

1. Высокоамплитудная активность затеняет последующую низкоамплитудную активность при той же частоте.
2. Как время, так и мощность отражаются вертикально, и, следовательно, вывод требует двухмерного (XY) плоттера. Другая техника отражения спектра мощности ЭЭГ использует модуляцию плотности, которую дает черно-белый дисплей с градацией серого цвета.

Методы спектра мощности позволяют определять различия между двумя полушариями и контролировать изменения при применении церебральной седации. Такая терапия может требовать снижения ЭЭГ-активности до уровня «взрывного угнетения» или снижения активности ММФ до 5 мкВ.

ММФ является наиболее простым (автоматизированным) ЭЭГ-процессом для интраоперационного применения, однако он менее чувствителен, чем многоэлектродная ЭЭГ для определения фокальной ишемии. Она может отличать тяжелую общую ишемию мозга от гипоксии или гипотензии и (в определенной степени) указывать на глубину анестезии. Возможно и определение значительной передозировки анестетиков, а также тяжелой общей гипоперфузии. ММФ доказал свою целесообразность при прогнозировании исхода тяжелой комы; пациенты с активностью более 10 мкВ выживают, тогда как пациенты с активностью менее 3 мкВ умирают.

Вызванные потенциалы

Электрические процессы, происходящие в коре головного мозга после стимуляции органов чувств, могут определяться при расположении электрода над первичной воспринимающей областью конкретной чув-

ствительности. Запись вызванных потенциалов (ВП) является неинвазивным, объективным и повторяемым дополнительным методом исследования в клинике. Его применение включает оценку функциональной целостности специфических областей мозговой коры и проводящих путей в ЦНС. Зрительные, слуховые и соматосенсорные вызванные потенциалы широко используются в диагностике. При определении вовлечения низких амплитуд должен применяться метод электронного усреднения для исключения высокоамплитудных фоновых электрических шумов, вызванных в основном ЭЭГ-активностью наряду с некоторой электрической активностью не нейронного происхождения.

Сигнал варьирует в зависимости от размеров тела, позиционирования прилажаемого стимула, скорости проведения аксонов, количества синапсов, локализации нейронных генераторов компонента вызванного потенциала (т.е. коры или ствола мозга) и наличия патологии.

Клиническое применение вызванных потенциалов

1. *Рассеянный склероз.* С увеличением демиелинизации полный блок проведения появляется при более низких температурах. Субклинические проявления рассеянного склероза могут определяться при сочетании слуховых, зрительных и соматосенсорных ВП, которые обнаруживают аномалии у 80% пациентов с анамнезом рассеянного склероза.

2. *Другие демиелинизирующие заболевания.* При демиелинизации, как правило, наблюдаются диссоциация пикового латентного состояния и амплитудные аномалии. Увеличение латентного периода при сохранении пиковых амплитуд обусловлено демиелинизацией аксона; снижение же

пиковой амплитуды происходит по мере гибели моторных волокон.

3. *Внутричерепные опухоли.* ВП могут использоваться при интраоперационном мониторинге вовлечения специфических нервных проводящих путей. Слуховые ВП ствола мозга применяются в ранней диагностике опухолей задней ямки, при которых отмечается обратная связь между операбельностью и диагностикой слуховых невром.

4. *Травмы головы.* Соматосенсорные ВП чувствительны к гипоксии и ишемии. При уменьшении мозгового кровотока амплитуда соматосенсорных ВП снижается, но форма волн остается без изменений. Повреждения, обусловленные сдавлением, например субдуральная гематома, повышают латентность формы волны. Количество волновых пиков, наблюдаемых за определенный период времени, четко коррелирует с исходом заболевания, но не с находками при компьютерной томографии (т.е. дает информацию скорее функционального, нежели анатомического повреждения).

5. *Заболевание (и операции по этому поводу) спинного мозга и плечевого сплетения.* Во время хирургических операций на спинном мозге может осуществляться мониторинг экстрадуральных двигательных ВП, которые испытывают относительно слабое влияние анестетиков.

6. *Исследования апноэ у недоношенных.* Больше время проведения слуховых ВП от ствола мозга у детей с апноэ в сравнении с детьми того же возраста без апноэ предполагает связь апноэ с невралной функцией ствола мозга.

Время центрального проведения

Это временная задержка между потенциалом действия, возникшим в стволе мозга, и первым регистрируе-

мым корковым потенциалом (в норме менее 6,4 мс). Описаны и другие временные промежутки, например время проведения на отрезке задние столбы – кора головного мозга. ВЦП не зависит от размеров тела и скорости проведения в периферических нервах, а также, вероятно, от температуры тела и концентрации барбитуратов. Изменения происходят вследствие кортикальной дисфункции, аномальной синаптической задержки в таламусе и(или) коре и замедленного аксонного проведения. В 10-й и 35-й дни ВЦП четко коррелирует с исходом черепно-мозговой травмы. Изменения электрической активности мозга варьируют с изменениями кровотока, поэтому ВЦП используется как индекс снижения мозгового кровотока при субарахноидальных кровотечениях. Оно может также использоваться в качестве монитора при контроле развития ишемии в связи с операцией по поводу субарахноидального кровотечения. При прогнозировании исхода в случае тяжелой черепно-мозговой травмы изменения ВП более точны, чем клинические неврологические симптомы или шкала комы Глазго.

Ядерно-магнитный резонанс (ЯМР)

Ядра атомов при добавлении некоторого количества протонов или нейтронов поглощают или излучают электромагнитную радиацию в условиях магнитного поля. Были исследованы ядра водорода (протоны), фосфора (^{31}P), натрия (^{23}Na) и углерода (^{13}C); ^{31}P -спектроскопия используется для измерения концентрации АТФ, PCr и внутриклеточного pH в мышцах, а также при оценке мозгового метаболизма у новорожденных.

Повторные исследования, напри-

мер, при опухолях РСг, могут показывать прогрессирование или ремиссию заболевания.

ЯМР использует информацию о различии во времени релаксации разных ядер. Контраст между серым и белым веществом мозга легко определяется, а при патологических процессах, таких как демиелинизация и опухоли в недоступных местах, достигается великолепная четкость изображения. При оценке повреждений, обусловленных рассеянным склерозом или поражением сосудов, находки не являются патогномоничными, но должны рассматриваться, как и при всех вспомогательных методах исследования, в совокупности с клиническими признаками. Как и при компьютерной томографии, может использоваться контрастирование.

Опасности, сопряженные с ЯМР, рассматриваются в главе 9 второго тома.

Инфракрасная спектроскометрия

Данный метод позволяет получить количественную оценку мозговой гемодинамики и оксигенации. Одновременно могут быть изменены и показания на дисплее концентрации окисленного и сниженного гемоглобина, оксидазного цитохрома a_3 и общего гемоглобина вместе с черепным объемом крови и изменениями мозгового кровотока. Поразительные изменения наблюдаются у младенцев с отеком мозга после родовой травмы.

Могут быть количественно определены некоторые клинические параметры, связанные с нейрофизиологией, например по шкале Глазго. В настоящее время все более и более усложняющиеся методы периферической нервной стимуляции позволяют мониторировать нервную

проводимость во время нейромышечной блокады; этот метод обсуждается в главе 11. Электродиагностические процедуры, такие как определение скорости проведения по нервным волокнам и электромиография, полезны при исследовании нейромышечных расстройств, однако это выходит за пределы данной главы.

МОЗГОВОЕ КРОВООБРАЩЕНИЕ

Виллизиев круг включает в себя артериальный круг в основании мозга, который снабжается кровью из двух сонных и двух позвоночных артерий. У человека почти нет анастомозов между внутренними и наружными сонными артериями, но стеноз одного из снабжающих сосудов виллизиева круга может компенсироваться кровотоком из коллатеральных анастомозов от других снабжающих артерий. Ветви этих четырех артерий соединяются друг с другом над поверхностью коры головного мозга. Бассейны между крупными артериями, являются зонами наибольшей подверженности гипоксии и ишемии. Венозный отток осуществляется в синусы, которые также получают СМЖ из бахромчатых грануляций.

Мозговой кровоток

В случаях повреждения мозга имеется немало обстоятельств, при которых необходимо получить информацию как о глобальном, так и о локальном кровотоке. Ауторегуляция мозгового кровотока и манипуляции с внутричерепным давлением описаны в главе 17 второго тома. Поэтому эти два важных аспекта здесь не рассматриваются.

5. Физиология матери и новорожденного

Изменения материнского гомеостаза во время беременности иллюстрируют способность природы обеспечить самовоспроизводство ее представителей. Физиологическая подготовка к беременности начинается с гормональных сдвигов после овуляции. После оплодотворения увеличивается объем циркулирующей крови в соответствии с возрастающими метаболическими потребностями формирующегося фетоплацентарного комплекса. Безопасность родов повышается благодаря дополнительным изменениям коагуляции и фибринолиза. После родов возвращение материнской физиологии к норме происходит значительно быстрее.

ФИЗИОЛОГИЯ БЕРЕМЕННОСТИ

Прогестерон

Гормон прогестерон может рассматриваться как наиболее важная физиологическая субстанция при беременности. Вначале он секретируется в возрастающих количествах во второй половине менструального цикла для подготовки женщины к беременности. После оплодотворения его достаточный уровень в крови обеспечивается *corpus luteum* (желтым телом) до тех пор, пока плацентарная секреция гормона не становится вполне адекватной. Важ-

нейшая физиологическая роль прогестерона заключается в его способности расслаблять гладкую мускулатуру. Все остальные физиологические изменения вытекают из этой решающей функции (рис. 5.1).

Гематологические и гемодинамические изменения

Увеличение объема циркулирующей крови с 60-65 до 80-85 мл/кг происходит в основном за счет повышения объема плазмы, который начинает возрастать вскоре после оплодотворения и имплантации, достигая своего максимума к 30-32-й неделе (рис. 5.2). Объем эритроцитов увеличивается линейно, но не столь значительно, как объем плазмы. Гемоглобин падает с 14 до 12 г/дл (табл. 5.1). Следовательно, снижается и гематокрит.

Хотя продукция эритроцитов повышается вследствие стимуляции эритропоэтином, количество красных клеток обычно снижается приблизительно до $3,8 \times 10^{12}/л$. Средний объем эритроцитов возрастает, и они приобретают более сферическую форму. Сколько-нибудь заметных изменений тромбоцитов или лимфоцитов не происходит, хотя клеточный иммунитет угнетается. Нейтрофилия увеличивает количество лейкоцитов до $9 \times 10^9/л$ в III триместре, достигая пика в 40 х



Рис. 5.1. Основное действие прогестерона: управление физиологической адаптацией женского организма к беременности.

PaCO_2 – напряжение двуокиси углерода в артериальной крови; КДО – кривая диссоциации оксигемоглобина; P_{50} – парциальное давление кислорода при 50% насыщении гемоглобина, pH 7,4 и температуре 37 °C; HCO_3^- – бикарбонат.

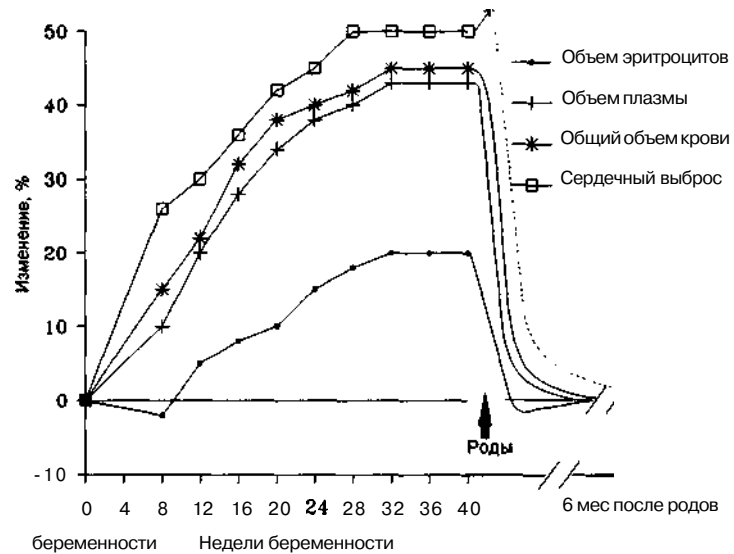


Рис. 5.2. Изменения объемов крови, плазмы и эритроцитов, а также сердечного выброса во время беременности.

Таблица 5.1. Гематологические изменения, связанные с беременностью

Показатель	До беременности	Во время беременности
Гемоглобин	14 г/дл	12 г/дл
Гематокрит	0,40-0,42	0,31-0,34
Количество эритроцитов	$4,2 \times 10^{12}/л$	$3,8 \times 10^{12}/л$
Количество лейкоцитов	$6,0 \times 10^9/л$	$9,0 \times 10^9/л$
СОЭ	10	58-68

Таблица 5.2. Изменения гемодинамики при беременности¹

Показатель	До беременности	Во время беременности
Сердечный выброс, л/мин	$4,3 \pm 0,9$	$6,2 \pm 1,0$
Частота сердечных сокращений, уд/мин	71 ± 10	83 ± 10
Системное сосудистое сопротивление, $дин \cdot см \cdot с^{-5}$	1530 ± 520	1210 ± 266
Легочное сосудистое сопротивление, $дин \cdot см \cdot с^{-5}$	119 ± 47	78 ± 22
Коллоидно-онкотическое давление, мм рт. ст.	$20,8 \pm 1,0$	$18,0 \pm 1,5$
Центрально-венозное давление, мм рт. ст.	$3,7 \pm 2,6$	$3,6 \pm 2,5$
Давление заклинивания легочных капилляров, мм рт. ст.	$6,3 \pm 2,1$	$7,5 \pm 1,8$

¹ По данным Clark и соавт. (1989).

$\times 10^9/л$ во время родов. Гематологические изменения возвращаются к норме на 6-й день после родов. Повышается седиментация эритроцитов. Для облегчения гипердинамической циркуляции снижается вязкость крови.

Развитие техники катетеризации легочной артерии с использованием устройства, определяющего сердечный выброс методом термодилуции, дало возможность проведения оценки центральной гемодинамики у матерей в критическом состоянии. Правильная интерпретация различных отклонений от физиологической нормы возможна только при четком знании нормальных изменений, сопровождающих беременность. Многие из ранних исследований сердечного выброса были выполнены еще до того, как была полностью осознана значимость аортокавальной компрессии. Применение современных технологий привело к переосмыслению гемодинамических изменений при беременности (табл. 5.2).

В первые 10-12 нед увеличение объема циркулирующей крови сопровождается повышением сердечного выброса (см. рис. 5.1) приблизительно до 1,5 л/мин. В III триместре сердечный выброс возрастает примерно на 44% в результате повышения частоты сердечных сокращений (17%) и ударного объема (27%).

Во время родов сердечный выброс может удваиваться, особенно при потугах второй стадии. В ближайший послеродовой период происходит его дальнейшее нарастание вследствие аутоотрансфузии в родах. Это наиболее опасный момент для матерей с врожденными заболеваниями сердца или ригидной сосудистой системой (как это бывает при преэкламптической токсемии).

Несмотря на увеличение объема циркулирующей крови и гипердинамический тип циркуляции, давление заклинивания легочных капилляров и центральное венозное давление не возрастают благодаря расслабляющему действию прогестерона на гладкую мускулатуру артериол и вен. Происходит значительное сни-

жение системного (21%) и легочного (34%) сосудистого сопротивления. Подобное снижение обеспечивает адаптацию повышенного объема циркулирующей крови к нормальному давлению в сосудах. Хотя ударный объем возрастает, давление заклинивания легочных капилляров остается прежним вследствие расширения левого желудочка.

Снижение коллоидно-онкотического давления обусловлено тем, что увеличение объема плазмы происходит скорее за счет ее водного, а не коллоидного компонента. Градиент коллоидно-онкотического давления и давления заклинивания легочных капилляров значительно снижается, следовательно, беременная женщина более подвержена развитию легочного отека в случае изменения капиллярной проницаемости либо увеличения сердечной нагрузки.

Сердце расширяется как за счет утолщения миокарда, так и вследствие увеличения объема камер. Оно поднимается диафрагмой и разворачивается вперед; верхушечный толчок перемещается вверх и латерально. При рентгенологическом исследовании верхняя граница сердца выровнена, отмечается усиленный сосудистый рисунок легких. Изменяются и сердечные тоны: первый тон часто расщепляется; нередко определяется третий тон. Систолический шум вполне обычен; может отмечаться слабый диастолический шум при определении третьего сердечного тона. Изменения электрокардиограммы включают отклонение электрической оси сердца влево, уплощенные или инвертированные зубцы Т, а иногда и депрессию ST. Возможно появление сердечных аритмий, в том числе желудочковых и предсердных экстрасистол. Наиболее часто встречается суправентрикулярная тахикардия.

Суть этих изменений в том, что увеличенное сердце быстрее проталкивает возросший объем крови через расширенное сосудистое русло, которое обеспечивает низкое сопротивление менее вязкой крови.

Несмотря на снижение концентрации гемоглобина и уменьшение эритроцитарной массы физиологические изменения направлены на максимальное увеличение доставки кислорода к плаценте и элиминацию углекислоты от развивающегося плода.

Артериальное и венозное давление

Систолическое давление меняется незначительно, тогда как диастолическое значительно снижается, особенно в середине беременности. Лежащая на спине беременная женщина может страдать от аортокаваальной компрессии. Кровяное давление снижается вследствие сдавления беременной маткой нижней полой вены, что ведет к уменьшению венозного возврата и, следовательно, сердечного выброса. Часто подвергается сдавлению и аорта, в результате чего давление в бедренной артерии может быть ниже, чем в плечевой.

Венозное давление в верхних конечностях не повышается, давление же в бедренных и других венах ног возрастает на протяжении всей беременности. Это является следствием обструкции подвздошных вен и нижней полой вены, которая возникает под тяжестью матки и предрасполагает к развитию варикоза.

Гематология. В поздние сроки беременности абсорбция железа возрастает с 5-10 до 40%. Назначение железосодержащей диеты при нормальной одноплодной беременности обычно не является необходимым.

Возрастает потребность в фолатах. Фолиевая кислота активно

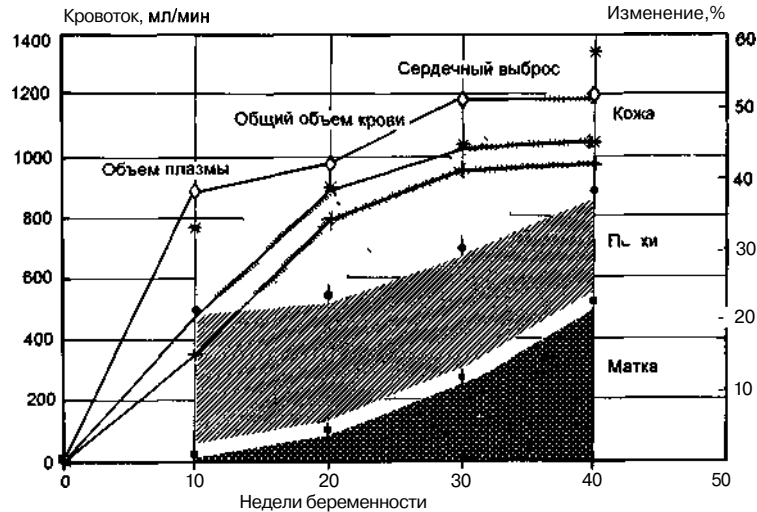


Рис. 5.3. Диаграмма изменений кровотока в различных органах во время беременности наряду с процентными изменениями сердечного выброса, объемов крови и плазмы

транспортируется плацентой даже при дефиците фолатов. С дефицитов фолатов могут быть связаны деформации плода, преждевременные роды и предродовые кровотечения. Достаточное обеспечение фолатами необходимо для предупреждения возникновения дефектов нервной трубки (закладающейся нервной системы).

Снижение уровня витамина B_{12} во время беременности обусловлено первоочередным поступлением этого витамина в ткани плода. Дефицит витамина B_{12} может быть причиной бесплодия или внутриутробной гибели плода. Женщины, строго соблюдающие вегетарианскую диету, нуждаются в дополнительном поступлении витамина B_{12} в течение беременности.

Регионарный кровоток

Кровоток в различных органах (особенно в матке и плаценте) возрастает с 85 до 500 мл/мин (рис. 5.3).

Маточный кровоток снижается при аортокавальной компрессии или материнской гипотензии, вызванной другими причинами.

Почечный кровоток увеличивается приблизительно на 400 мл/мин. К 10-12-й неделе скорость клубочковой фильтрации (СКФ) повышается на 50% и остается на этом уровне до родоразрешения. Суточный клиренс креатинина повышается: креатинин плазмы и концентрация мочи снижаются. Натриевый баланс поддерживается с помощью тубулярной реабсорбции, пропорциональной СКФ, а также под действием минералокортикоидов. Часто встречающаяся гликозурия является следствием снижения канальцевой реабсорбции и повышения нагрузки. Изменению функции почек способствует повышение уровня альдостерона, кортизона и человеческого плацентарного лактогена. Под действием прогестерона, а также при периодической обструкции вследствие сдавления маткой расширяются

почечные чашечки, лоханки и мочеточники, особенно справа.

Печеночный кровоток не увеличивается. Сывороточная концентрация общего белка, особенно альбумина, уменьшается, еще более снижая онкотическое давление в плазме. Сывороточная концентрация щелочной фосфатазы возрастает на 2–4 единицы, но основным источником этого фермента является плацента (50%). Концентрация аспартатаминотрансферазы и аланинаминотрансферазы во время беременности изменяется лишь незначительно; увеличение концентрации этих ферментов указывает на дисфункцию печени. Сывороточная концентрация липидов и холестерина существенно повышается. Плазменная концентрация холинэстеразы снижается на 30%. Вероятно, это имеет клиническое значение только для женщин, гетерозиготных по патологическому гену или подвергавшихся плазмаферезу в связи с аутоиммунизацией по резус-фактору.

Приток крови к слизистой оболочке носа возрастает. Назальная интубация может сопровождаться кровотечением.

Происходит значительное увеличение кровотока кожи, что делает руки и ноги теплыми и влажными. Цель этой вазодилатации (равно как и в слизистой оболочке носа) заключается в рассеивании излишнего тепла, продуцируемого метаболически активным фетоплацентарным блоком.

Респираторные изменения

Респираторная функция претерпевает ряд важных изменений (табл. 5.3), также обусловленных действием прогестерона. Крупные дыхательные пути расширяются, и их сопротивление снижается. Поперечный и переднезадний диаметры грудной

Таблица 5.3. Изменения респираторной функции при беременности

Показатель	До беременности	Во время беременности
Дыхательный объем ↑	450 мл	650 мл
Частота дыхания	16 в минуту	16 в минуту
Жизненная емкость	3200 мл	3200 мл
Резервный объем вдоха	2050 мл	2050 мл
Резервный объем выдоха ↓	700 мл	500 мл
Функциональная остаточная емкость ↓	1600 мл	1300 мл
Остаточный объем ↓	1000 мл	800 мл
PaO_2 слегка ↑	11,3 кПа	12,3 кПа
$PaCO_2$ слегка ↓	4,7–5,3 кПа	4 кПа
pH слегка ↑	7,40	7,44

PaO_2 – напряжение кислорода в артериальной крови,

$PaCO_2$ – напряжение двуокси углерода в артериальной крови

клетки увеличиваются в ранние сроки беременности. Растяжимость грудной клетки и общая растяжимость легких снижаются приблизительно на 30%. Это обеспечивает механический вентиляторный компонент облегчения возрастания дыхательного объема (с 10-й до 12-й недели) и минутного объема (50%). Прогестерон оказывает стимулирующее влияние на респираторный центр и каротидные рецепторы.

Объем форсированного вдоха за одну секунду и пиковая скорость выдыхаемого потока остаются неизменными.

Анатомическое мертвое пространство не изменяется (до поздних сроков беременности, когда отечность верхних дыхательных путей может привести к его уменьшению), но физиологическое мертвое прост-

ранство увеличивается. Отношение мертвого пространства к дыхательному объему (V_d/V_t) как и альвеоларно-артериальная разность по кислороду $P_{(A-a)}O_2$, хотя альвеоларная вентиляция увеличивается на 20%. В течение II и III триместров альвеоларная гипервентиляция приводит к низкому напряжению двуокиси углерода в артериальной крови ($PaCO_2$). Значимость низкого $PaCO_2$ становится вполне ясной при рассмотрении плацентарного газообмена.

Функциональная остаточная емкость легких уменьшается приблизительно на 300 мл за весь срок беременности вследствие увеличения матки. Остаточный объем также снижается на 20–30%. Столь существенное снижение вкупе с увеличением дыхательного объема приводит к смешиванию больших объемов вдыхаемого воздуха с меньшим объемом воздуха в легких. Состав альвеоларного газа может меняться с необычной быстротой; ингаляционная индукция анестезии достигается быстро, но вместе с тем при апноэ или обструкции дыхательных путей быстрее развивается альвеоларная и артериальная гипоксия. При нормальной беременности объем закрытия не входит в дыхательный объем.

В течение беременности потребление кислорода (V_{O_2}) постепенно увеличивается с 200 до 250 мл/мин (до 500 мл/мин в родах). Продукция двуокиси углерода изменяется параллельно потреблению кислорода. В случае апноэ во время беременности десатурация происходит быстро. При трудной интубации пульсоксиметрия демонстрирует это с тревожной ясностью. При многоплодной беременности и у женщин с ожирением десатурация наступает еще быстрее, иллюстрируя комбинированный эффект повышенного потреб-

ления кислорода, сниженной механической эффективности вентиляции и еще более низкой ФОЕЛ.

В ранние сроки беременности артериовенозная разность кислорода меньше, так как повышение сердечного выброса происходит до возрастания потребления кислорода. Средний уровень, типичный для небеременных, достигается только к III триместру (т. е. кислородтранспортная емкость с лихвой компенсирует возрастающую потребность в кислороде). Несмотря на снижение гемоглобина компенсаторные изменения кривой диссоциации оксигемоглобина дают основание утверждать, что использование термина «физиологическая анемия» в отношении беременности является неправильным.

Газы крови, кислотно-щелочной баланс и кривая диссоциации оксигемоглобина

К 12-й неделе беременности Pa_{CO_2} может снизиться до 4,1 кПа (Pa_{CO_2} постепенно снижается в предменструальную фазу менструального цикла). Прогестерон также усиливает реакцию респираторного центра на двуокись углерода: на каждые 0,13 кПа повышения Pa_{CO_2} вентиляция у беременной увеличивается приблизительно до 6 л/мин (2 л/мин — у небеременных женщин). Респираторный алкалоз сопровождается снижением плазменной концентрации бикарбоната вследствие его экскреции почками (избыток основания снижается с 0 до —3,5 ммоль/л). Артериальный pH существенно не изменяется; pH периферической венозной крови выше вследствие увеличения периферического кровотока. Прогестерон также повышает концентрацию карбоангидразы В в эритроцитах, что ведет к снижению Pa_{CO_2} независимо от каких-либо изменений вентиляции.

Кривая диссоциации оксигемоглобина смещается вправо, так как повышение концентрации 2,3-дифосфоглицерата в эритроцитах (2,3-ДФГ) преобладает над влиянием низкого P_{aCO_2} и высокого pH, каждый из которых в норме смещает кривую влево, P_{50} возрастает примерно с 3,5 до 4,0 кПа. Таким образом, доставка кислорода к тканям и транспорт двуокиси углерода в обоих направлениях (фетоплацентарный комплекс) нарастают. Изменения респираторных параметров приведены в табл. 5.3.

Гастроинтестинальные изменения

Они также обусловлены влиянием прогестерона на гладкую мускулатуру. Гастроинтестинальная моторика ослабевает.

Уменьшение давления нижнего пищеводного сфинктера происходит еще до начала проявления механических эффектов увеличенной матки (повышение внутрижелудочного давления и уменьшение пищеводно-желудочного угла). Эти механические эффекты более выражены при многоплодии, многоводии и ожирении. Изжога в анамнезе указывает на слабость пищеводно-желудочного сфинктера.

Плацентарный гастрин повышает кислотность желудка. Это обстоятельство наряду с изменениями функциональной способности сфинктера делает регургитацию и ингаляцию кислого желудочного содержимого во время беременности более вероятными.

В настоящее время полагают, что эвакуация желудочного содержимого во время беременности (как показали измерения абсорбции парацетамола) осуществляется без задержки. Однако такая задержка может иметь место во время родов и в течение 18 ч после родоразре-

шения. Боль, тревога и системные опиоиды (включая экстрадуральное введение опиоидов) усиливают желудочный стаз.

Влияние родов на эвакуацию желудочного содержимого вкупе с механическими изменениями обуславливают для роженицы риск регургитации желудочной кислоты примерно до 18 ч после родоразрешения.

Гемостатические механизмы при беременности

При отделении плаценты после изгнания плода кровотоки, достигающий 500-800 мл/мин, должен быть остановлен в течение нескольких секунд; в противном случае возникает угроза серьезной кровопотери. Остановка кровотечения зависит от комплексного взаимодействия трех компонентов гомеостаза.

1. *Вазоконстрикция.* В ложе плаценты она зависит в основном от ретракции миометрия. Простагландин-это нестабильный простагландин, синтезируемый кровеносными сосудами. Он является вазодилатором и мощным ингибитором агрегации тромбоцитов, который защищает сосудистую стенку от фиксации тромбоцитов. Концентрация простагландина во время беременности возрастает. Он синтезируется в нарастающих количествах плацентой и маткой в процессе развития беременности. Артерии пуповины также продуцируют простагландин.

2. *Формирование адекватного тромбоцитарного сгустка в месте повреждения.* Тромбоциты играют ключевую роль в поддержании целостности сосудов и в процессе свертывания крови. При нормальной беременности количество тромбоцитов и их функция (т. е. агрегация) не изменяются. Тромбоциты продуцируют тромбоксан A_2 (TXA_2), кото-

рый вызывает вазоконстрикцию и агрегацию тромбоцитов. Между продукцией простациклина сосудистой стенкой и выработкой тромбоксана тромбоцитами существует равновесие. Это динамическое равновесие контролирует тенденцию тромбоцитов к агрегации. Повышенная продукция простациклина при беременности помогает обеспечить увеличение кровотока к фетоплацентарному комплексу. Плод способен поддерживать низкое артериальное давление в пупочных артериях, несмотря на высокий сердечный выброс.

При преэклампсии соотношение $\text{ТХА}_2/\text{простациклин}$ изменяется, в итоге имеют место вазоконстрикция и агрегация тромбоцитов. Это ведет к обеднению плацентарного кровотока.

3. *Активация свертывающего каскада.* Свертываемость крови повышается, а фибринолитическая активность снижается. Хотя эти изменения предотвращают чрезмерную кровопотерю в родах, они предрасполагают беременную к возникновению двух, казалось бы, противоположных опасностей: к кровотечению и тромбозу.

Изменения факторов свертывания (табл. 5.4)

Во внутреннем пути удваивается концентрация VIII фактора, а во внешнем – десятикратно увеличивается концентрация VII фактора. В общем пути возрастают концентрации фибриногена и X фактора; это изменяет отрицательный заряд на поверхности эритроцитов, формирующих неустойчивые агрегаты («монетные столбики»), и повышает СОЭ. Концентрации факторов II и V в ранние сроки беременности возрастают, а затем равномерно снижаются. Концентрации антитромбина

Таблица 5.4. Изменения коагуляции в поздние сроки беременности

Фибриноген повышается с 2,5 (при отсутствии беременности) до 4,6-6,0 г/л
 Фактор II слегка повышается
 Фактор V слегка повышается
 Фактор VII увеличивается десятикратно
 Фактор VIII повышается вдвое (по сравнению с состоянием до беременности)
 Фактор IX увеличивается
 Фактор X увеличивается
 Фактор XI снижается на 60-70%
 Фактор XII увеличивается на 30-40%
 Фактор XIII снижается на 40-50%
 Антитромбин IIIa слегка снижается
 Активатор плазминогена снижается
 Ингибитор плазминогена повышается
 Фибриногенстабилизирующий фактор постепенно снижается до 50% от уровня до беременности

IIIa и факторов XI и XIII снижаются вследствие их потребления в области плаценты, что обусловлено низким уровнем коагуляции с фиксацией фибрина (5-10% всего циркулирующего фибриногена). Время кровотечения, протромбиновое время и частичное тромбопластиновое время остаются в пределах нормы.

С 12-й недели концентрация фибриногена в плазме возрастает вдвое по сравнению с состоянием до беременности. Прогрессирующее ингибирование фибринолиза происходит с 11–12-й недели. Плазминоген остается неизменным, активность активатора плазминогена снижается, а концентрация ингибиторов (антиплазмин и макроглобулин) повышается, что ведет к замедлению фибринолиза, особенно в поздние сроки беременности.

Гиперкоагуляционное состояние крови и сниженная фибринолитическая активность представляют компенсаторный ответ на локальное использование фибрина и благоприятны для гомеостаза при отделении плаценты.

Эпидуральное и субарахноидальное пространства

Объем позвоночного канала ограничен. Увеличение объема содержимого одного из компартментов снижает растяжимость остальных и повышает давление во всех компартментах.

При беременности эпидуральные вены расширяются под действием прогестерона. Эти бесклапанные вены Батессона (Batesson) образуют коллатерали и набухают вследствие аортокавальной компрессии, при сокращениях матки или (вторично) повышении внутригрудного или внутрибрюшного давления, например при кашле, чиханье, потугах. Доза местного анестетика для экстрадуральной аналгезии или экстрадуральной/субарахноидальной анестезии уменьшается приблизительно на треть по ряду причин.

1. Местный анестетик распространяется по субарахноидальному или эпидуральному пространству более экстенсивно вследствие снижения его объема.

2. Гипервентиляция, индуцированная прогестероном, приводит к снижению Pa_{CO_2} и уменьшению буферной емкости; в результате местные анестетики дольше остаются в виде свободных солей.

3. Беременность уже сама по себе вызывает антиноцицептивные эффекты. Нервный блок возникает быстрее, и периферические нервы человека, как было показано, во время беременности более чувствительны к лидокаину. Повышенная концентрация прогестерона в плазме и спинномозговой жидкости может способствовать снижению возбудимости нервной системы. Возможно также взаимодействие местного анестетика и спинальной опиоидной системы, например, интратекальное

введение налтрексона снижает обусловленную беременностью антиноцицептивность у крыс.

4. Повышение давления в эпидуральном пространстве способствует диффузии через твердую мозговую оболочку и приводит к увеличению концентрации местного анестетика в СМЖ.

5. Набухание вен foramen laterale обуславливает сокращение локальных потерь местного анестетика.

При беременности давление в эпидуральном пространстве является слегка положительным, и через несколько часов после родов оно становится отрицательным. Во время схваток давление может возрастать на 0,2–0,8 кПа, достигая очень высоких значений (2,0–5,9 кПа) во второй стадии родов. Поскольку распространение местных анестетиков во время схваток усилено, в этот период не следует применять их болюсное введение.

В положении сидя эпидуральное давление, как и давление СМЖ, выше, твердая мозговая оболочка выбухает и ее непреднамеренная пункция становится более вероятной. Распространение растворов, введенных в положении сидя, может быть более экстенсивным.

Во время схваток давление СМЖ возрастает примерно с 2,2 до 3,8 кПа, достигая 6,8 кПа во второй стадии родов.

Даже в случае принятия соответствующих превентивных мер всегда возможен эпизод аортокавальной компрессии, связанной с изменением положения тела матери. Следовательно, эпидуральные вены периодически и непредсказуемо набухают, что дало основание Harrison (1987) постулировать существование «комплекса динамического равновесия сил между позвоночным каналом, содержимым экстрадурального

пространства и содержимым дурального мешка». Анестезиологу необходимо помнить об этом клиническом феномене.

Заключение

Плацента снабжается повышенным объемом крови, циркулирующим по гипердинамическому типу. Метаболические изменения, происходящие под влиянием респираторной системы, способствуют отдаче гемоглобином кислорода и удалению двуокиси углерода. Почки быстро фильтруют увеличенный объем крови, но поддерживают гомеостаз.

Сосудистая емкость релаксированных артериол и вен адаптирована к увеличенному объему крови. Повышение объема плазмы со сниженной концентрацией сывороточного альбумина уменьшает коллоидное осмотическое давление. Вязкость крови снижается, облегчая доступ крови ко всем органам, жизненно важным для метаболического обеспечения беременности (например, печень) и подготовка к кормлению новорожденного (кормление грудью).

Влияние изменений объема крови и дилатации эпидуральных вен отражается также на физиологии эпидурального и субарахноидального пространств, что изменяет фармакологический профиль экстрадуральной и субарахноидальной анальгезии и анестезии. Анестезиологи, работающие в акушерстве, иногда используют последствия изменения СМЖ при аортокавальной компрессии для повышения уровня блока.

ПЛАЦЕНТА

Плацента (рис. 5.4-5.6) служит одновременно жизненно важным барьером и не менее важным связующим звеном между циркуляторными си-

стемами матери и плода. Она также выполняет гормональные и иммунологические функции.

Плацента состоит из материнской и плодной ткани – базальной и хориональной пластинок, разделенных межворсинчатым пространством. Из этих пластинок исходят структуры, обеспечивающие функционирование плаценты.

Базальная пластинка включает в себя следующие структуры:

1) базальная децидуальная оболочка, формирующая ложе плаценты и дающая начало децидуальной перегородке, которая не достигает хориональной пластинки, но значительно увеличивает площадь поверхности межворсинчатого пространства;

2) децидуальная капсула, окружающая плод;

3) париетальная децидуальная оболочка – париетальный слой, который, срастаясь с амнионом, формирует амниохориональную мембрану, содержащую жидкость.

В базальной децидуальной оболочке расположены конечные веточки маточных сосудов – спиральные артерии. Эти концевые артерии открываются в межворсинчатое пространство. Спиральные артерии не имеют гладкой мускулатуры.

Хориональные ворсинки формируются из хориональной пластинки. Оплодотворенная яйцеклетка (т.е. бластоцит) плотно прикрепляется к эндометрию через наружный слой клеток (трофобласт), которые пролиферируют во внутренний слой (цитотрофобласт) и наружный слой (синцитиотрофобласт). Оба слоя разветвляются, формируя хориональные ворсинки, погруженные в межворсинчатое пространство. Кубовидные в начале слоя, эти клетки постепенно уплощаются, все более разветвляясь. Микроворсинки уве-

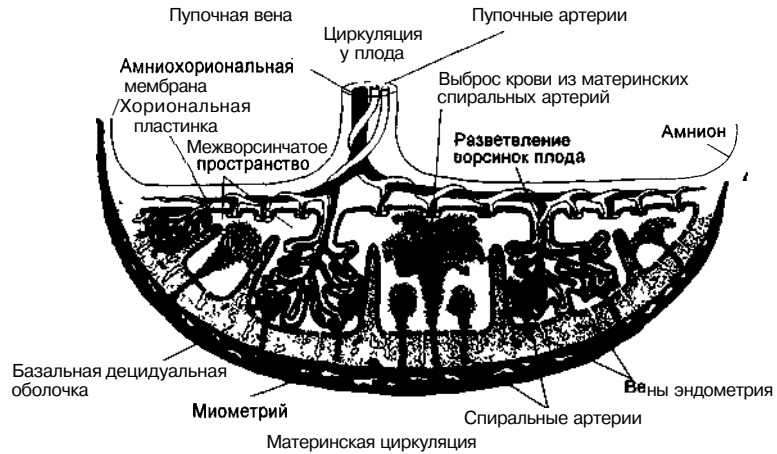


Рис. 5.4. Плацента.

личивают площадь их поверхности, что способствует переносу газов и других веществ.

Хориональные ворсинки, содержащие ветви пупочных вен и артерий, омываются материнской кровью из спиральных артерий (см. рис. 5.5 и 5.6). Последние выбрасывают струйки крови либо в межворсинчатое пространство, либо на хориональные ворсинки. Таким образом, две циркуляторные системы разделяются двумя слоями клеток — цитотрофобластом и синцитиотрофобластом.

Плацентарный кровоток

Благополучие плода зависит от адекватности плацентарного кровотока. Во время беременности маточный кровоток составляет примерно 500 мл/мин, из которых 70-90% приходится на плаценту.

Гладкая мускулатура спиральных артерий исчезает при прикреплении плаценты, обеспечивая тем самым низкое сопротивление управляющему давлению материнского сердечного выброса, проталкивающего кровь в межворсинчатое пространство.

Плацентарный кровоток зависит от баланса между перфузионным давлением через межворсинчатое пространство и сопротивлением спиральных артерий. Следовательно, плацентарная перфузия снижается при изменениях минутного объема (например, при кровотечении) или гипертонусе матки (например, при избыточной стимуляции окситоцином).

Давление в межворсинчатом пространстве повышается внутриматочным давлением (амниотическая жидкость) и вследствие увеличения венозного давления (например, при аортокавальной компрессии).

$$\text{Плацентарный кровоток} = \frac{\text{Давление в маточных артериях} - (\text{Внутриматочное давление} + \text{Давление в маточных венах})}{\text{Внутреннее сопротивление спиральных артерий} + \text{Наружное сопротивление (тонус миометрия)}}$$

Нормальный плод может переносить 50% снижение маточно-плацентарного кровотока благодаря наличию достаточного респираторного резерва.

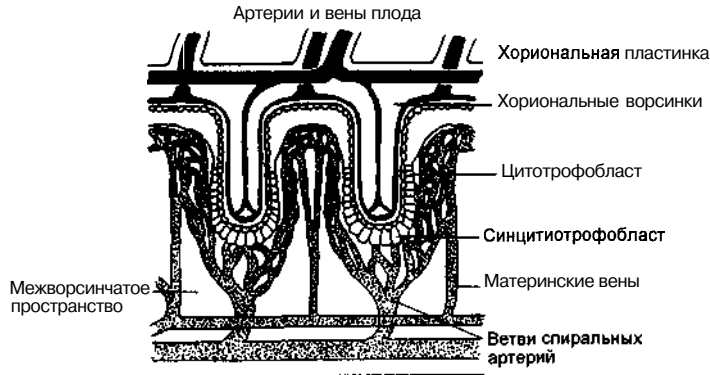


Рис. 5.5. Кровеносные сосуды матери и плода в плаценте. Видны хориональные ворсинки, погруженные в материнскую кровь. Материнские сосуды окружают хориональные ворсинки и выбрасывают струйки крови в межворсинчатое пространство. Две циркуляторные системы разделены двумя слоями клеток. Эти клетки имеют микроворсинки, образующие огромную площадь поверхности для обмена газов и эссенциальных нутриентов.

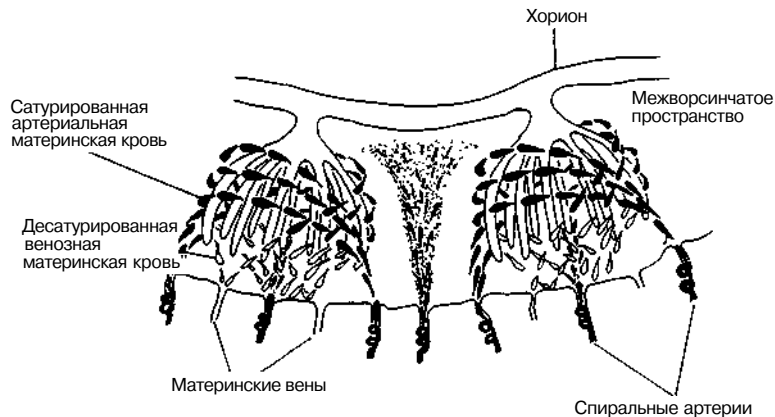


Рис. 5.6. Материнская кровь омывает сосуды плода в хориональных пластинках. До дренирования в материнские вены часть материнской крови циркулирует вокруг ворсинок плода, другая ее часть поступает в центр ворсинок и расходится оттуда латерально: часть крови выбрасывается из спиральных артерий прямо в межворсинчатое пространство.

Функции плаценты

Гормональная функция

Плацентарные синцитиотрофобласты секретируют человеческий хорионический гонадотропин (ХГ). Выработка ХГ начинается в самые ранние

сроки беременности и, значительно ускоряясь, достигает своего пика к 8-10-й неделе; затем происходит замедление секреции, которое вновь сменяется ее ускорением за несколько недель до родов. Ее быстрый рост в ранние сроки призван стимулировать выработку прогестерона

желтым телом для поддержания жизнеспособности беременности. Четкого определения биологической функции ХГ в поздние сроки беременности пока нет.

Концентрация плацентарного лактогена (ПЛ) возрастает с 0,3 мкг/л на 10–14-й неделе до 5,4 мкг/л к 35–38-й неделе. ПЛ повышает липолиз, ингибирует глюконеогенез и предупреждает захват глюкозы материнскими тканями (т. е. антиинсулиновый эффект). ПЛ может рассматриваться как метаболический сигнал, по которому плод получает нутриенты.

Эстрогены. Секретируются четыре эстрогена: эстрон, эстрадиол, эстриол и эстетрол. Роль эстрогенов при беременности не вполне ясна, хотя их влияние на молочные железы и матку очевидно. Они также играют определенную роль в развитии плода.

Прогестогены. Наиболее важным гормоном этой группы является прогестерон, физиологическое влияние которого необходимо для инициации и поддержания адаптации материнского организма к беременности. Его роль в поздние сроки беременности до конца не выяснена.

Другие гормоны. Плацента секретирует щелочную фосфатазу, цистинаминопептидазу и некоторое количество других белковых гормонов. Их роль в физиологии беременности до сих пор не установлена.

Иммунологическая функция

Плацента модифицирует иммунные системы матери и плода с целью предотвращения отторжения плода. Механизм осуществления этой задачи не вполне понятен. Модификация материнской иммунной системы может быть причиной быстрого распространения некоторых раковых заболеваний во время беременности,

а также быстрого развития некоторых вирусных заболеваний до жизнеугрожающего состояния (например, ветрянка с пневмонитом).

Транспорт респираторных газов

Это наиболее важная функция плаценты. Газообмен между матерью и плодом осуществляется в межворсинчатом пространстве по законам диффузии, чему способствуют различия в сродстве к кислороду материнского и фетального гемоглобина. Фетальный гемоглобин (HbF) обладает значительно большим сродством к кислороду, нежели гемоглобин взрослого (HbA). Высокое сродство HbF объясняется (частично) ослаблением связывания 2,3-ДФГ в центральной части его молекулы, образуемой гамма-звеньями. Таким образом, 2,3-ДФГ теряет способность облегчать отдачу кислорода в плаценте; HbF может нести больше кислорода, чем HbA.

Кривая диссоциации оксигемоглобина (КДО) для HbF сдвинута влево относительно КДО для HbA. По мере снижения напряжения кислорода в нормальном кислородном каскаде HbA отдает 4,7 мл кислорода из каждых 100 мл крови, тогда как HbF отдает лишь 3,0 мл. Однако при напряжении кислорода в 2,0 кПа (ткани плода) и 4,5 кПа (плацента) HbF забирает 10,3 мл кислорода на каждые 100 мл крови (сравните: 8,8 мл – для HbA). Преимущества HbF в отношении взятия-отдачи кислорода реализуются при низком напряжении кислорода.

Последовательность событий плацентарного газообмена лучше всего может быть представлена следующим образом:

- 1) кровь плода отдает двуокись углерода;
- 2) кровь плода становится более щелочной;

- 3) КДО плода смещается влево при повышении сродства к кислороду;
- 4) двуокись углерода плода диффундирует в материнскую кровь;
- 5) материнский pH снижается;
- 6) материнская КДО смещается вправо (эффект Бора);
- 7) облегчается отдача кислорода;
- 8) кислород захватывается при левостороннем смещении КДО плода (двойной эффект Бора);
- 9) в плаценте HbF при оксигенации становится более кислым;
- 10) HbF отдает двуокись углерода (эффект Холдейна);
- 11) HbA становится менее кислым по мере уменьшения его оксигенации;
- 12) HbA связывает больше двуокиси углерода (двойной эффект Холдейна);
- 13) двуокись углерода поступает в материнские клетки;
- 14) HCO_3^- образуется и обменивается на хлорид (обратный феномен Гамбургера);
- 15) поддерживается плодоматеринский диффузионный градиент;
- 16) материнская кровь имеет карбоангидразу;
- 17) следовательно, материнская кровь более способна к связыванию двуокиси углерода.

В межворсинчатом пространстве диффузионный градиент для кислорода составляет приблизительно 4 кПа, а для двуокиси углерода – примерно 1,3 кПа.

Плацентарный обмен кислорода регулируется главным образом путем изменений сродства к кислороду HbA и HbF, которые обусловлены прежде всего изменениями концентрации водородных ионов и двуокиси углерода по обе стороны плаценты.

Без двойного эффекта Бора и двойного эффекта Холдейна диффузионный градиент или плацентар-

ный кровоток значительно возрос бы для поддержания такого же уровня эффективности транспорта газа.

Перенос лекарств через плаценту

Лекарственные вещества пересекают плаценту посредством простой диффузии неионизированных молекул. К этому процессу применим закон диффузии Фика. Скорость процесса прямо пропорциональна материнско-плодному концентрационному градиенту и площади плаценты, доступной для обмена, и обратно пропорциональна толщине плаценты. На перенос лекарств через плаценту влияют следующие факторы: жирорастворимость, степень ионизации, связывание с белком, доза, способ введения, абсорбция и распределение препаратов, а также метаболизм матери.

Жирорастворимость. Плацентарная мембрана легко проницаема для жирорастворимых веществ, которые переносятся через нее в зависимости от интенсивности кровотока. Поскольку скорость переноса зависит от концентрационного градиента препарата и кровотока по обе стороны мембраны, материнская гипотензия снижает плацентарный кровоток и, следовательно, перенос жирорастворимых лекарственных веществ.

Гидрофильные вещества. Плацентарная мембрана несет электрический заряд: ионизированные молекулы с одинаковым зарядом отталкиваются, тогда как противоположно заряженные молекулы удерживаются мембраной. Скорость этого зависима от проницаемости переноса обратно пропорциональна размерам молекул. Ограничение размеров для полярных веществ начинается при значениях молекулярной массы между 50 и 100 дальтон. Ионы диффундируют гораздо медленнее. Фак-

торы, влияющие на степень ионизации, изменяют и скорость переноса.

Материнский рН. Он изменяет ионизацию частично ионизированного препарата. Материнско-плодный градиент рН также влияет на перенос. Степень ионизации препаратов с кислой реакцией выше на материнской стороне и ниже – на стороне плода. Противоположный эффект наблюдается у препаратов с щелочной реакцией.

Белковое связывание. Между связанными (недоступными) и несвязанными (доступными) препаратами существует динамическое равновесие. Белковое связывание зависит от рН; например, ацидоз уменьшает белковое связывание местных анестетиков. Снижение концентрации альбумина повышает пропорцию несвязанных препаратов. Многие щелочные препараты связываются альфа-1-гликопротеином, концентрация которого у плода значительно ниже.

ПЛОД

Плод адаптирован к существованию в гипоксической среде, живя в «долине смягченного дыхания» и быстро перенастраиваясь для внеутробной жизни.

Система циркуляции (рис. 5.7). Оксигенированная кровь в пупочной вене разделяется на два потока – две ветви, проходящие через венозный проток и порталный синус. Венозный проток впадает в нижнюю полую вену, обходя печень. Портальный синус снабжает левую долю печени. Кровь в правом предсердии разделяется на два потока. Основной поток попадает в левое предсердие через овальное отверстие и ультимативно направляется к голове, мозгу и сердцу через левый желудочек и аорту.

Меньший поток вместе с кровью верхней поллой вены попадает в правый желудочек. Правый желудочек, будучи доминирующим, выбрасывает 66% объединенного желудочкового объема. Кровь из правого желудочка поступает в легочную артерию, однако высокое сосудистое сопротивление вынуждает ее шунтироваться в аорту через артериальный проток. Происходит смешивание сатурированной и десатурированной крови; эта кровь снабжает нижнюю часть тела плода и попадает в пупочные артерии. Низкое системное сосудистое сопротивление плаценты облегчает шунтирование мимо легких плода. Плод имеет высокий ударный объем (160 мл/кг), и циркуляция у него осуществляется по иерархическому принципу.

1. Обязательная циркуляция: мозг, сердце, ткань легких.
2. Необязательная циркуляция: печень, кишечник, селезенка, почки.
3. Пренебрежимая циркуляция: кости, мышцы, кожа.

Обязательный кровоток не реагирует на альфа- и бета-стимуляцию и очень чувствителен к изменениям парциального давления кислорода и двуокси углерода (P_{O_2} , P_{CO_2}) а также к изменениям рН; необязательная циркуляция, как и пренебрежимая, чувствительна к нейрогенным и гормональным влияниям.

Легкие плода. Легочная циркуляция является по существу контуром с высоким давлением, низким кровотоком и небольшим объемом крови. Легкие же взрослого являются контуром с низким давлением и высоким кровотоком, который служит также резервуаром для левого желудочка. В легких плода значительно более выражены вазомоторные реакции и большая артериоларная мышечная масса обеспечивает высокое сопротивление. В них очень мало

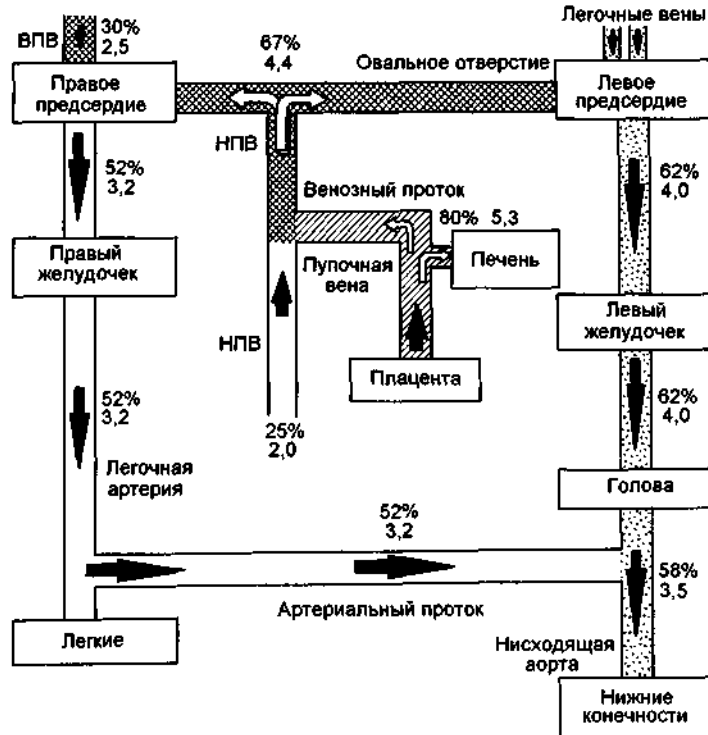


Рис. 5.7. Система циркуляции крови плода. Показаны насыщение (Sa_{O_2} , %) и напряжение (P_{O_2} , кПа) кислорода в различных частях системы. ВПВ – верхняя полая вена; НПВ – нижняя полая вена.

окончаний нервов автономной системы и легочный кровоток менее чувствителен к нейрогенным и эндокринным стимулам.

Сурфактант. Хотя респираторная функция легких до момента рождения осуществляется плацентой. Легкие плода кровоснабжаются значительно лучше, чем легкие взрослого, благодаря высокой метаболической активности альвеолярных клеток. Они вырабатывают сурфактант, гликопротеиновый комплекс, обеспечивающий стабильность альвеол. Сурфактант вырабатывается с 28-й недели беременности.

Влияние лекарств на плод. Влияние лекарственных препаратов зависит от их распределения, метаболиз-

ма и экскреции у плода; например, полярные вещества пересекают плаценту довольно медленно, но, едва достигнув плода, они быстро экскретируются в амниотическую жидкость. Липофильные вещества переносятся быстро, однако для достижения равновесия может потребоваться до 40 мин.

Первый вдох и изменения циркуляции

С момента пересечения пуповины плод физиологически и юридически становится самостоятельным и независимым индивидуумом. Происходящее может быть обобщенно представлено следующим образом:

1) при прохождении плода через родовые пути его грудная клетка сжимается;

2) подобное сжатие грудной стенки способствует последующему расправлению легких в преодолении сил поверхностного натяжения; $FOEL$ достигает 75% его окончательного объема в течение нескольких минут;

3) за время нескольких вдохов Pa_{O_2} , составляющее у плода 2-3,5 кПа, достигает его значений у новорожденного (9-13 кПа);

4) по мере расправления легких легочное сосудистое сопротивление снижается, легочные капилляры и постальвеолярные сосуды дилатируются; артериолярная констрикция уменьшается вследствие повышения альвеолярного P_{O_2} ; легочный кровоток увеличивается;

5) давление в правом предсердии опускается ниже уровня в левом предсердии; происходит функциональное закрытие овального отверстия;

6) пережатие пуповины повышает системное сосудистое сопротивление, что способствует поддержанию давления в левом предсердии;

7) с закрытием овального отверстия кровь из поллой вены попадает в легочную циркуляцию;

8) быстрому нарастанию легочного кровотока способствует понижение легочного сосудистого сопротивления;

9) кровоток через артериальный проток постепенно уменьшается, что вместе с нарастанием Pa_{O_2} ведет к закрытию протока.

В первые часы возможно двустороннее шунтирование через проток, однако поток, идущий справа налево, постепенно ослабевает. Транзиторная циркуляция сохраняется до полного завершения развития циркуляции взрослого типа.

Влияние лекарств на новорожденного

Многие исследования основаны на использовании соотношения концентраций препаратов в венах матери и пупочных венах, что отражает ситуацию лишь в момент родов и не дает достаточной информации относительно эффектов или распределения лекарственных веществ у новорожденного. Распределение не бывает одинаковым вследствие анатомических и физиологических особенностей организации циркуляции у плода; например, поступая по пупочным венам в печень, лекарства аккумулируются там и метаболизируются еще до распределения. Весьма значительные объемы распределения местных анестетиков и релаксантов объясняются наличием относительно большого объема внеклеточной жидкости. Кроме того, во время беременности плазма плода содержит меньше альфа-1-гликопротеина и альбумина, что влияет на белковое связывание препаратов, в частности местных анестетиков. Многие печеночные ферментативные системы недоразвиты; например, не развит гидроксилирующий путь. Почечная функция у новорожденного является незрелой, поэтому элиминация препаратов с мочой у него снижена.

Ингаляционные анестетики диффундируют легко, однако если интервал между индукцией и родоразрешением невелик, их воздействие на плод минимально. Элиминация у новорожденного зависит от вентиляции.

Мышечные релаксанты, которые являются четвертичными аммониевыми соединениями и полностью ионизируются, пересекают плаценту очень медленно. Плодоматеринские соотношения параметров во время родов очень низки. Только продолжительное применение релаксантов

(например, в отделении интенсивной терапии) способно привести к параличу новорожденного. Болюсные дозы суксаметония безопасны.

Тиопентал хорошо растворяется в жирах, имеет слабокислую реакцию и на 75% связывается белками. Он легко пересекает плаценту, обнаруживается в пупочной вене уже через 30 с и достигает пикового уровня минуту спустя. При родах его концентрация в пупочной вене приблизительно равна венозной концентрации у матери. Концентрация препарата у новорожденного снижается значительно медленнее, чем у матери. Поскольку тиопентал пересекает плаценту столь легко, обеспечить извлечение ребенка до того, как произойдет значительное поступление препарата, невозможно. Увеличение интервала между индукцией и родоразрешением и повышение отношения новорожденный-мать предполагают, что перенос препарата к плоду в матке продолжается. Если доза не превышает 4 мг/кг, значительной депрессии ЦНС плода не наблюдается. Однако повторные дозы способны привести к депрессии; треть первоначальной дозы может вернуть новорожденного на уровень депрессии, наступившей после первого введения препарата. Широкое клиническое применение тиопентала подтверждает его безопасность.

Пропофол имеет высокую степень связывания белками, он нейтрален и липофилен. Пропофол не столь свободно пересекает плаценту, как тиопентал. При дозе менее 5 мг/кг у новорожденного не возникает медикаментозной депрессии ЦНС.

Диазепам является наиболее зловещим препаратом. Это неполярное соединение, связывающееся с альбумином, но его соотношение в организме матери и плода может достигать 2. При этом у новорожденного

могут наблюдаться респираторная депрессия, гипотония, нарушения терморегуляции и повышение концентрации билирубина. Следует избегать длительного введения диазепама беременным женщинам.

Опиоиды в целом являются слабыми основаниями, связывающимися с альфа-1-гликопротеином. Петидин оказывает угнетающее влияние на новорожденного, включая все нейropsychические аспекты. Плодо-материнское соотношение растет и через 2-4 ч превышает 1. Элиминация препаратов у новорожденного происходит медленнее, что ведет к пролонгированию их эффектов. Фентанил имеет высокую степень жирорастворимости и связывания с альбумином, он быстро преодолевает плаценту. Внутривенное применение фентанила снижает оценку по шкале Апгар. Эпидуральное введение фентанила на фоне бупивакаина также обуславливает стабильно низкие оценки по шкале Апгар.

Альфентанил менее липофилен, но лучше связывается белком альфа-1-гликопротеином. Его соотношение в организме матери и плода низкое, а при кесаревом сечении оно в большей степени связано с уровнем альфа-1-гликопротеина по обе стороны плаценты. Теоретически нейрорповеденческая оценка и оценка по шкале Апгар должны быть лучше.

Суфентанил связывается главным образом альфа-1-гликопротеином. Поэтому он должен быть наилучшим дополнительным опиоидом при эпидуральной анальгезии. Однако имеются сообщения о дозозависимом снижении оценки по шкале Апгар и нейрорповеденческой оценки.

Оценка влияния лекарств на новорожденного

Шкала Апгар недостаточно чувствительна для оценки нейрорповеденческих изменений. Основой системы

нейроповеденческой оценки новорожденного служит оценочная шкала Brazelton.

1. Шкала ранней нейроповеденческой оценки новорожденного (ENNS). Оценка основывается на определении способности новорожденного адаптироваться к окружающей среде и зависит от результатов тестирования приспособляемости, рефлексов, тонуса, ориентировки в пространстве, живости; после этого дается общая оценка состояния и поведения новорожденного. Хотя такая оценка лучше получаемой по шкале Апгар, она все же весьма субъективна.

2. Шкала неврологических и адаптивных возможностей (NACS). Она была введена для оценки медикаментозных эффектов при родах, перинатальной асфиксии и родовой травме. Она включает реакцию и приспособляемость к звуку и свету, уравновешенность, активный и пассивный тонус, первичные рефлексы; после тестирования дается общая оценка.

Лекарственные препараты вызывают генерализованную моторную депрессию. Родовая травма или асфиксия может привести к унилатеральной гипотонии или гипотонии верхней половины тела.

Долгосрочный прогноз последствий транзиторных нейроповеденческих изменений весьма затруднен.

Лактация и лекарства в акушерской анестезиологии

Естественное вскармливание грудного ребенка предпочтительно. Эстроген и прогестерон стимулируют развитие грудных желез во время беременности. Эти гормоны ингибируют пролактин. Его ингибирование прекращается с **родоразрешением**. Сосание является естественным триггером лактации и стимулирует выброс дополнительного количества

пролактина и окситоцина, которые усиливают выработку молока.

Изъявляемое многими женщинами желание приложить своего ребенка к груди сразу же после родов обычно поощряется. Поэтому анестезиолог обязан знать, выделяются ли с молоком препараты, используемые в акушерской анестезии и анальгезии, и (если это происходит) насколько вероятно их неблагоприятное влияние на процесс лактации или на новорожденного.

Концентрация препарата, попадающего в молочные железы, зависит от его дозы, способа введения, жирорастворимости, ионизации и связывания с белками. Жирорастворимые препараты попадают в молочную железу путем пассивной диффузии.

К физико-химическим характеристикам препарата, которые определяют его проникновение в молоко, относятся кПа, разделительный коэффициент и молекулярная масса. рН человеческого молока составляет 7,09. Следовательно, слабые кислоты переносятся в молоко не столь легко, как слабые щелочи.

Человеческое грудное молоко состоит из водно-жировой эмульсии с лактозой и протеином в ее водной фазе. Общее количество препарата, содержащегося в молоке, зависит от его связывания с молочным белком, его пропорции в молочном жире и количества, остающегося несвязанным в водной фазе; например, жирорастворимые препараты, такие, как диазепам, концентрируются в молочном жире. Доза лекарства, которую новорожденный получает с молоком, зависит от поглощенного им количества молока. На абсорбцию препарата у новорожденного влияет повышение желудочного рН, а также различная гастроинтестинальная флора и замедление эвакуации желудочного содержимого.

Опиоиды. При обычном введении морфин, по-видимому, достаточно безопасен. При применении контролируемой матерью аналгезии возможно повышение концентрации препарата в материнской плазме. Сообщений о его неблагоприятном влиянии на новорожденного пока не было. При использовании петидина, однако, отмечается нейроповеденческая депрессия. Опиоиды короткого действия, такие как фентанил и альфентанил, безопасны даже при длительной эпидуральной инфузии.

Нестероидные противовоспалительные препараты. Безопасны такие препараты этой группы, как кеторолак и диклофенак. У новорожденного не завершено развитие биотрансформационных и экскреторных путей. Следует избегать применения ацетилсалициловой кислоты, так как ее высокие концентрации определяют уже после однократной пероральной дозы. У новорожденного существует риск развития синдрома Рейе.

Тиопентал и пропофол. Их использование для индукции анестезии при кесаревом сечении представляется безопасным.

Диазепам. Диазепам и его метаболиты экскретируются с грудным молоком. Как и при плацентарном переносе, возможно неблагоприятное действие этого препарата на новорожденного, особенно при длительном применении.

Количество лидокаина и бупивакаина, которое экскретируется с грудным молоком, незначительно.

Физиологические изменения беременности более выражены при многоплодии. Для достижения успеха при оказании помощи женщинам с двойней, тройней или четверней внимание и осторожность анестезиолога должны быть пропорционально усилены.

Анестезиолог, работающий в аку-

шерстве, должен понимать суть процессов материнской адаптации к беременности, чтобы суметь правильно оценить возможные последствия физиологических изменений при проведении общего наркоза или регионарной аналгезии и анестезии, что в свою очередь позволит оптимизировать состояние новорожденного при родах.

В настоящее время успехи коллег смежных специальностей позволяют все большему количеству женщин, страдающих хроническими заболеваниями, благополучно вынашивать беременность. От анестезиолога требуется понимание патофизиологических изменений, связанных с заболеванием, и их взаимодействия с изменениями, сопутствующими беременности. Вклад анестезиолога в обеспечение успешного исхода родов, который сегодня все чаще и чаще ожидается и достигается, трудно переоценить.

РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

- Clark S. L., Cotton D. B., Lee W. et al., 1989, Central hemodynamic assessment of normal term pregnancy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 161: 1439-1442.
- Harrison G. R., 1987, A model of the extradural space and a reappraisal of the extradural space pressure. *British Journal of Anaesthesia* 59: 1177-1180.
- Hyttén F. E., Chamberlain G., 1992, *Clinical physiology in obstetrics*, 2nd edn. Blackwell Scientific Publications, Oxford.
- James F. M., III, Wheeler A. S., Dewan D. M. (eds), 1988 *Obstetric anesthesia. The complicated patient*, 2nd edn. Davies. Philadelphia.
- Lee J. J., Rubin A. P., 1993, Breast feeding and anaesthesia. *Anaesthesia* 48: 616-625.
- Leiski E. A., 1985, Coagulation problems during pregnancy. In: Lind T. (ed) *Current reviews in obstetrics and gynaecology*, no. 10. Churchill Livingstone, Edinburgh.
- Macdonald R. (ed), 1978, *Scientific basis of obstetrics and gynaecology*, 2nd edn. Churchill Livingstone, Edinburgh.
- Reynolds F., 1991, Placental transfer of drugs. *Current Anaesthesia and Critical Care* 2.2.
- Smith C. A., Nelson N. M. (eds), 1976, *The physiology of the newborn infant*. Charles C Thomas, Springfield, Illinois.

6. Гематология

Хирургия и анестезиология предъявляют жесткие требования к отделению гематологии и переливания крови. Совместные консультации анестезиологов и гематологов как в операционной, так и в блоке интенсивной терапии должны быть частыми, если мы хотим, чтобы, например, выбор соответствующих препаратов крови и необходимые исследования у пациентов с кровотечением проводились гладко и целенаправленно.

АНЕМИЯ

Анемия имеет место, когда масса эритроцитов (эритрон) снижается относительно нормы для пациента определенного возраста и пола. Существует немало причинных факторов анемии; их стандартная классификация приведена ниже.

1. *Кровопотеря* (острая или хроническая).

2. *Недостаточность эритропоэза*, например, вследствие неадекватного снабжения костного мозга питательными веществами (железо, витамин B_{12} , фолат, некоторые гормоны и протеины). Эритропоэз может также ухудшаться инфильтрацией костного мозга при лейкемии или другом злокачественном заболевании. Большинство хронических заболеваний обуславливают состоя-

ние, определяемое как вторичная, или симптоматическая, анемия. Это наблюдается при воспалении, инфекции и злокачественных заболеваниях (даже если костный мозг не инфильтрируется). Вторичная анемия часто наблюдается при ревматоидном артрите, почечной недостаточности и хроническом сепсисе.

3. *Сокращенный период жизни эритроцитов*. Формы гемолитической анемии подразделяются следующим образом:

- а) врожденные и наследуемые, например наследственный сфероцитоз, серповидно-клеточная анемия и некоторые ферментопатии эритроцитов;
- б) приобретенные, например аутоиммунная гемолитическая анемия, пароксизмальная ночная гемоглобинурия и лекарственный гемолиз.

Очевидно, что возможна и альтернативная классификация; справедливо также и то, что многие формы анемии могут быть отнесены более чем к одной категории. Таким образом, хроническая кровопотеря обуславливает отрицательный баланс железа с конечным развитием недостаточности эритропоэза вследствие дефицита железа. Пернициозная анемия – это недостаточность эритропоэза в результате недостаточного поступления витамина B_{12} , однако предшественники эритроци-

тов и зрелые эритроциты при этом заболевании имеют короткий период существования. Анемия определяется при измерении уровня гемоглобина в известном объеме крови. Концентрация гемоглобина выражается в граммах на один децилитр (г/дл) или в граммах на один литр (г/л). Считается, что анемия имеет место при концентрации гемоглобина ниже 13,5 г/дл (135 г/л) у взрослого мужчины и ниже 11,5 г/дл (115 г/л) у взрослой женщины. В первый год жизни концентрация гемоглобина снижается с 13,5–19,5 г/дл при рождении до 9,5 г/дл в возрасте 1 мес; в 12 мес она приближается к уровню, регистрируемому у взрослых женщин. Во время беременности уровень гемоглобина не должен падать ниже 11,5 г/дл, если железо и фолаты поступают в достаточном количестве.

Современная электронная аппаратура для подсчета клеток крови обеспечивает получение точных данных об эритроцитах помимо определения гемоглобина, которые позволяют судить о типе анемии еще до проведения дальнейших исследований. Нужно отметить, что во всем мире особенно широко распространена анемия вследствие дефицита железа.

За исключением случаев острой кровопотери, уменьшение эритроцитарной массы сопровождается увеличением объема плазмы; таким образом, общий объем крови сохраняется. Этот механизм не вполне ясен, но он относится к числу компенсаторных механизмов, действующих при анемии любой длительности. Не меньшее значение имеет смещение кривой диссоциации кислорода вправо во время повышения синтеза 2,3-дифосфоглицерата в эритроцитах по пути анаэробного гликолиза по Embden Meyerhof и через сдвиг Rappaport–Luebering. Увеличение

2,3-ДФГ повышает сродство гемоглобина к кислороду, и любое возрастание парциального давления улучшает оксигенацию тканей. Остается еще два компенсаторных механизма при анемии: увеличение ударного объема сердца и повышение частоты сердечных сокращений.

При острой кровопотере наблюдается одновременная потеря эритроцитов и плазмы, так что в первые несколько часов гемоглобин и гематокрит изменяются мало и их определение не может использоваться для оценки кровопотери. Хирурги всегда придают большее значение гематокриту, но при продолжающемся остром кровотечении гемоглобин и гематокрит сдвигаются параллельно по мере развития гемодилузии; снижение становится полным через 24–48 ч в случае отсутствия переливаний.

ГЕМОГЛОБИНОПАТИЯ

Состояния гемоглобинопатии представляют собой сложные и разнообразные варианты наследственных аномалий синтеза глобиновых цепочек. Талассемия характеризуется отсутствием или снижением образования одной из цепочек глобина при нормальной структуре остальных цепей, составляющих молекулу гемоглобина. При гемоглобинопатии в аномальной цепи (обычно (3 или α) имеется аминокислотная замена, которая в случае ее влияния на структуру или функцию всей молекулы гемоглобина может обусловить появление клинических эффектов.

Р-Талассемия

β-Талассемия, при которой синтезируется аномальный Р-глобин, разделяется на три клинические формы.

1. *Признак β -талассемии (минимальная талассемия)* представляет гетерозиготное состояние, обуславливающее незначительный клинический эффект. Может присутствовать легкая анемия, поэтому состояние иногда ошибочно расценивается как дефицит железа. При беременности уровень гемоглобина может определяться ниже нормальных пределов.

2. *Промежуточная талассемия (малая)*, как и предполагает ее название, ассоциируется с более выраженной анемией, чем малая талассемия, и обычно вызывается гомозиготами менее патогенного Р-талассемического гена. В отдельных случаях пациентам требуется переливание крови.

3. *Большая талассемия (болезнь Кули)* - гомозиготная форма, вызываемая наследуемым и наиболее патогенным геном. Отсутствует образование β -цепочек, что не позволяет синтезироваться взрослому гемоглобину. Без переливания крови состояние, как правило, является фатальным в раннем детстве, и даже при регулярной трансфузионной поддержке пациенты не могут прожить более 20 лет в результате перегрузки железом. Длительная железохелатная терапия способна предупредить трансфузионную перегрузку железом. Может рассматриваться вопрос о пересадке костного мозга.

а-Талассемия

а-Талассемия является генетически вариационным расстройством с диапазоном тяжести от внутриутробной смерти при гомозиготной форме до умеренных гипохромных расстройств при гетерозиготной форме. Пациенты с тремя (из четырех) удаленными генами а-цепочек страдают **HbH**-заболеванием средней степени тяжести; некоторым из них требуется трансфузия эритроцитов.

Варианты гемоглинопатии

Описано более 100 вариантов гемоглинопатии, но лишь одна форма имеет существенный клинический эффект – гемоглобин S. У 10% уроженцев Африки имеется ген гемоглобина S. Он обнаруживается также у итальянцев, греков, арабов и индийцев. Гемоглобин S имеет валиновую аминокислотную замену на глутамин в 6-й позиции Р-цепочки, что обуславливает физические различия гемоглиновых молекул и приводит к тяжелым клиническим проявлениям у гомозиготных пациентов. Гемоглобин S становится нерастворимым при напряжении кислорода в пределах венозных уровней (5-5,5 кПа) и кристаллизуется, что обуславливает серповидную форму эритроцитов. Серповидные эритроциты, становясь ригидными, не могут с прежней легкостью проходить через капилляры, что приводит к окклюзии, тканевому инфаркту и болям, характерным для клинических эпизодов, известных как кризы. Весьма существенно снижается выживание эритроцитов, поэтому у гомозиготных пациентов неизбежно присутствуют анемия (6–10 г/дл) и желтуха. У гетерозиготных пациентов практически нет симптоматики и формирование серповидных эритроцитов происходит лишь при снижении напряжения кислорода до нефизиологически низких величин (2 кПа). Серповидная форма эритроцитов может быстро определяться с помощью готового лабораторного набора, например Sickledex. Наличие или отсутствие гемоглобина S должно быть установлено до анестезии у всех пациентов, относящихся к поражаемым этническим группам. Может потребоваться плановое переливание крови гомозиготным пациентам с **HbA** или рассматривается необходимость обменного перелива-

ния для повышения процентного соотношения HbA с HbS. Разумеется, следует поддерживать хорошую оксигенацию у гомозиготных пациентов перед операцией, во время нее и в послеоперационный период, а также рассмотреть возможность проведения оксигенотерапии в течение суток после анестезии. Послеоперационные инфарктные эпизоды могут иметь место даже при самом пристальном внимании к деталям. Формирование серповидных эритроцитов усиливается 2,3-ДФГ, стазом, дегидратацией и повышенной осмоляльностью плазмы.

ГЕМОСТАЗ И ФИБРИНОЛИЗ

Механизм гемостаза

Имеется три главных компонента: тромбоциты, свертывание и то, что может быть определено как ограничивающие механизмы, включающие фибринолиз. Они могут поражаться изолированно или сочетанно при заболеваниях, вызывающих недостаточность гемостаза. Исследования у пациентов с кровотечением должны включать определение всех трех компонентов.

Тромбоциты

Первичный гемостаз зависит исключительно от присутствия достаточного количества активных тромбоцитов (рис. 6.1).

При контакте тромбоцита с коллагеном в присутствии фактора Виллебранда активируется путь арахидоновой кислоты, что приводит к высвобождению АДФ из плотных гранул тромбоцитов. АДФ вызывает обнажение фибриногеновых рецепторов на поверхности тромбоцитов, что позволяет фибриногену

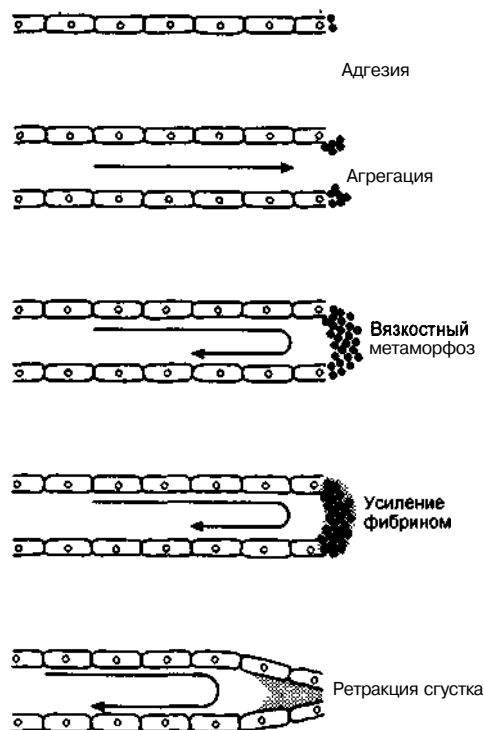


Рис. 6.1. Формирование тромбоцитарного тромба.

связывать эти клетки с образованием их агрегатов. Тромбоциты и эритроциты, связанные тяжами фибрина, формируют тромбоцитарную пробку.

Нормальное содержание тромбоцитов в цельной крови составляет $150-400 \cdot 10^9/\text{л}$. Нижняя граница нормы зависит от метода определения, но количество тромбоцитов менее $100 \cdot 10^9/\text{л}$ рассматривается как тромбоцитопения. Риск недостаточного гемостаза повышается по мере уменьшения числа тромбоцитов, а при значениях ниже $30 \cdot 10^9/\text{л}$ могут появляться спонтанные кровотечения. Возникновению кровотечения способствуют местные патологические изменения (например, пептическая язва) и наличие операционной

раны. Тромбоцитопеническое кровотечение при сниженном содержании тромбоцитов в тех случаях, когда оно обусловлено периферической деструкцией при функционально активном костном мозге (например, аутоиммунная тромбоцитопения), наблюдается реже, чем в случае ухудшения продукции тромбоцитов, как при заболевании костного мозга (например, лейкоз или миелома).

Непременным условием адекватного первичного гемостаза является нормальное функционирование тромбоцитов. По сравнению с редко наблюдаемыми врожденными расстройствами функции тромбоцитов медикаментозные метаболические повреждения тромбоцитов встречаются часто. Нестероидные противовоспалительные препараты нарушают синтез простагландинов, угнетая фермент циклооксигеназу. Среди таких препаратов особое место занимает ацетилсалициловая кислота, влияние которой на функциональную активность тромбоцитов в условиях *in vitro* продолжается до 14 дней. Другие терапевтические агенты, влияющие на функцию тромбоцитов, включают сульфипиразон, дипиридамол и декстран. Вызванная медикаментами тромбоцитарная дисфункция может привести к кровотечению, несмотря на достаточное количество тромбоцитов, поэтому пациентам следует прекратить медикаментозное лечение, особенно нестероидными противовоспалительными препаратами, предпочтительно за 2 нед до обширной операции. Уремия сопровождается приобретенной дисфункцией тромбоцитов, которая может корректироваться диализом. Тромбоциты могут плохо функционировать при миелопролиферативных заболеваниях, включая некоторые формы лейкоза.

Консервированная цельная кровь для трансфузий содержит мало пол-

ноценных тромбоцитов: после ее хранения в течение лишь 3 дней восстановление тромбоцитов *in vivo* составляет только 20%. Таким образом, при массивном переливании (более 10 единиц) количество тромбоцитов прогрессивно сокращается, однако их уменьшение ниже уровня $50 \cdot 10^9/\text{л}$ даже в случае переливания двух объемов крови пациента наблюдается редко.

Тромбоцитарная функция *in vivo* лучше всего оценивается при определении времени кровотечения, которое проводится сотрудниками гематологического отделения по строгой методике. Это исследование не предпринимается в тех случаях, когда число тромбоцитов у пациента остается нормальным или кровотечение не пропорционально числу тромбоцитов, а коагуляция явно нормальная.

Тщательное объективное обследование больного дает ключ к пониманию тромбоцитопении: петехиальная пурпура, особенно в области ниже колен, кровоподтеки во рту и фундальные кровотечения. У пациентов, находящихся в операционной, кровоточивость в областях операционной раны и пункции вен может служить индикатором. Стратегия переливания тромбоцитов рассматривается ниже.

Коагуляция

Во второй фазе гемостаза участвуют свертывающие белки (табл. 6.1), стабилизирующие образованную тромбоцитами гемостатическую пробку. Центральным событием в этом процессе является образование тромбина (рис. 6.2) из протромбина под действием активированного X фактора. Тромбин расщепляет фибриноген, образуя фибрин. Два пути, приводящие к превращению про-

Таблица 6.1. Международная номенклатура факторов свертывания

Фактор	Синоним
I	Фибриноген
II	Протромбин
III	Тканевой тромбопластин
IV	Ионы кальция
V	Лабильный фактор
VII	Стабильный фактор
VIII	Антигемофильный фактор (АГФ)
IX	Фактор Кристмаса
X	Фактор Стюарта - Прауэра
XI	Плазменный предшественник тромбопластина
XII	Контактный фактор
XIII	Фибринстабилизирующий фактор
Прекалликреин	Фактор Флетчера
Высокомолекулярный кининоген	Фактор Фитцджеральда

тромбина, состоят из связанных протеолитических ферментов, которые действуют вначале как субстраты, а затем как активирующие ферменты. Первый путь является внутренним (все компоненты циркулируют в плазме). Его первым элементом является контактный фактор XII, требующий для своей активации обнаженной субэндотелиальной поверхности. Ряд реакций, вовлекающих факторы и кофакторы коагуляции, приходит к кульминации как протромбин-тромбиновая реакция. Внешняя коагуляция соединяет каскад на стержневом X факторе и для своего начала требует тканевой жидкости. Активированный тромбином XIII фактор стабилизирует фибрин-полимер при образовании перекрестных соединений между аминокислотами в прилегающих друг к другу нитях фибрина.

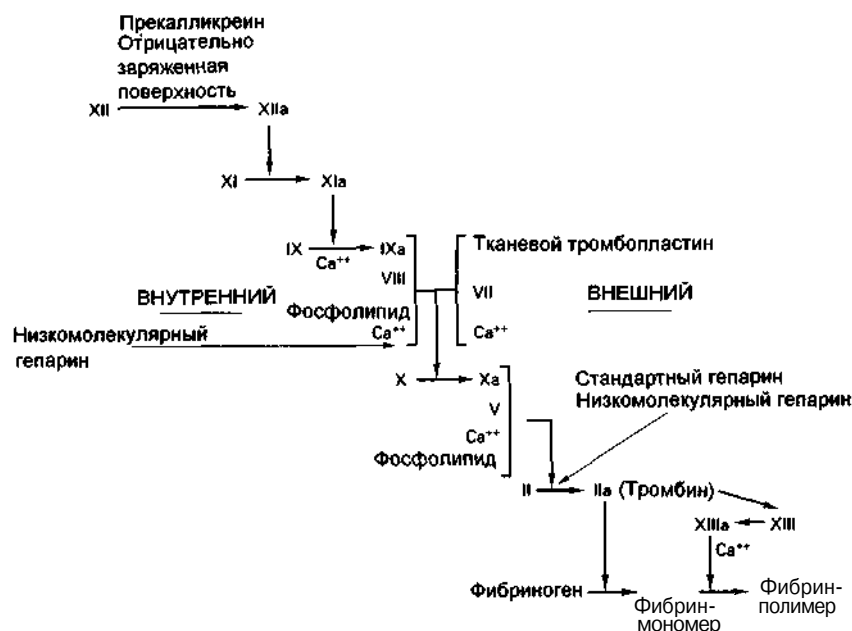


Рис. 6.2. Внутренний и внешний пути коагуляции; «а» показывает активацию данного фактора. Фосфолипиды предоставляются тромбоцитами и плазмой.

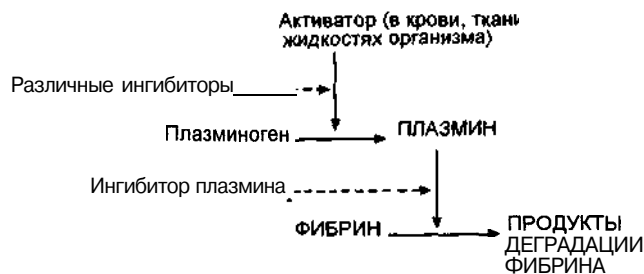


Рис. 6.3. Система фибринолиза.

Лимитирующие факторы

Третий тип реакций обеспечивает торможение чрезмерного расширения тромба и ограничение окклюзии сосудов. Сначала при релаксации сосудов возвращающийся кровоток разбавляет активированные свертывающие протеины и механически препятствует расширению тромба. Клетки **васкулярного** эндотелия секретируют простациклин-мощный ингибитор агрегации тромбоцитов. Циркулирующие ингибиторы нейтрализуют ряд посредников коагуляции; среди них особое значение приобретает антитромбин (АТ).

Описаны новые, зависящие от витамина К ингибиторы коагуляции: белок С и его кофактор S. АТ регулирует фактор Ха и тромбин (фактор Па), тогда как белок С и белок S контролируют факторы VIII и V. Врожденный дефицит этих трех белков в настоящее время хорошо известен; его наличие определяется при тромботических процессах.

Фибринолитическая система (рис. 6.3) также имеет большое значение. Плазмин (активный фермент фибринолиза), образующийся из неактивного предшественника пламиногена, расщепляет фибрин и фибриноген. Активатор пламиногена высвобождается из поврежденных эндотелиальных клеток, и активированный XII фактор также превраща-

ет пламиноген. Как пламиноген, так и активатор связываются с фибрином. Таким образом, запускающий механизм фибринолиза аналогичен таковому коагуляции. Образующиеся фрагменты фибрина (продукты деградации фибрина – ПДФ) являются как антикоагулянтами, так и веществами, угнетающими полимеризацию фибрина.

Взаимодействие и равновесие между коагуляцией и **фибринолизом** необходимы для поддержания целостности сосудов и их устойчивости после повреждения. Факторы риска для венозного тромбоза хорошо известны; наиболее важным среди них является гиперкоагуляция, которой сопровождаются операции и анестезия. Хирурги все чаще предпринимают профилактические меры во избежание таких осложнений.

ДИССЕМИНИРОВАННОЕ ВНУТРИСОСУДИСТОЕ СВЕРТЫВАНИЕ (ДВС)

Данное явление описывается еще и как коагулопатия потребления, как это предполагается патогенезом. В сущности процесс представляет несоответствующий запуск коагуляционного каскада протекающей крови при специфических патологических состояниях. Здесь возможны значительные вариации выраженно-

сти **состояния** – от коагулопатии с преимущественно клиническими проявлениями (с гемостатической недостаточностью) до некоторых лабораторно определяемых признаков предшествующего заболевания без клинического нарушения гемостаза. Некоторые возможные причины ДВС приведены в табл. 6.2.

Главные лабораторные находки обусловлены потреблением тромбоцитов во время внутрисосудистой коагуляции при снижении фибриногена и увеличения ПДФ в сыворотке по мере расщепления тромба вторичным (физиологическим) фибринолизом. Тромбоцитопения, гипофибриногенемия и повышение сывороточных ПДФ являются характерными признаками ДВС. Анализ крови может выявить деформацию или фрагментацию эритроцитов в случае сочетанной микроангиопатии.

Так как большинство коагуляционных тестов рассчитано на реакцию **фибриноген – фибрин** как на конечный момент, протромбиновое время, частичное тромбопластиновое время и тромбиновое время увеличиваются в результате антикоагуляционного эффекта ПДФ и потребления других свертывающих факторов (II, V, VIII). ДВС, связанное с эндотоксемическим и эндотелиальным нарушениями, имеет тенденцию к более глубокой тромбоцитопении. Существуют некоторые предположения, что при тяжелом ДВС дополнительно имеется индуцированный функциональный дефект тромбоцитов. ДВС является в определенной степени неизбежным при наличии повреждения ткани (особенно мозга), гипотензии, шока и плохой трансфузии органов.

Варианты синдрома (при аналогичных лабораторных находках) могут наблюдаться при локальном экстравазальном потреблении (например, в случае отслойки пла-

Таблица 6.2. Причины диссеминированного внутрисосудистого свертывания

Высвобождение тканевого тромбопластина	Эклампсия Отслойка плаценты Смерть плода в матке Эмболия амниотическими водами Диссеминированная злокачественность, в том числе острая лейкемия Черепно-мозговые травмы Ожоги
Инфекция	Малярия Бактерии, особенно грамотрицательные Вирусы
Прочие	Переливание несовместимой крови Экстракорпоральное кровообращение Комплекс антиген – анти-тело Жировая эмболия Легочная эмболия Шок

центы) и локальном интраваскулярном потреблении (например, при тромботической тромбоцитопенической пурпуре). Иногда при первичном патологическом фибринолизе ПФ отсутствуют микротромбозы, наблюдаемые при ДВС (например, в случае неоплазмы). Данные лабораторных исследований не отличаются от таковых при ДВС, но число тромбоцитов обнаруживает тенденцию к повышению. Дифференциальный диагноз более распространенного ДВС и менее частого ПФ основывается на тщательной клинической оценке и компетентной интерпретации дополнительных лабораторных данных, которые могут потребовать консультации гематолога.

Лечение ДВС зависит скорее от клинической оценки тяжести, нежели от аналогичных лабораторных данных. Какой бы ни была выраженность ДВС, первым принципом является попытка устранить предше-

ствующий причинный фактор. При септицемии необходимо энергичное лечение инфекции по соответствующим схемам. При гиповолемическом шоке с ДВС требуется адекватное замещение объема крови, а при отслоении плаценты необходимо опорожнение матки. После успешного лечения у большинства пациентов с ДВС отмечается спонтанная нормализация; лишь те из них, у кого наблюдается значительная и длительная коагуляционная недостаточность, нуждаются в восстановлении гемостатического механизма с помощью препаратов крови. Индивидуальный терапевтический подход зависит от клинических обстоятельств и результатов лабораторных исследований, но лечебные мероприятия могут включать применение свежезамороженной плазмы, криопреципитата (фибриноген, VIII фактор и фибронектин), тромбоцитов и (редко) гепарина. Следует прибегнуть к консультации гематолога.

ПАЦИЕНТЫ С КРОВОТЕЧЕНИЕМ

Анестезиологи и хирурги нередко сталкиваются с пациентами, имеющими подтвержденный предсуществующий дефект гемостаза, поэтому к решению вопроса о противопоказаниях для оперативного вмешательства часто привлекается гематолог.

Наследственные расстройства коагуляции

Они включают классическую гемофилию (гемофилия А), возникающую при дефиците VIII фактора свертывания, болезнь Кристмаса (гемофилия В) при дефиците IX фактора (клинически идентична классической гемофилии) и болезнь Вил-

лебранда при отсутствии части молекулы VIII фактора. Другие наследственные формы дефицита факторов свертывания более редки.

Появления кровотечений при гемофилии прямо связаны со степенью дефицита. Пациенты с тяжелой классической гемофилией [уровень VIII фактора менее 1% (0,01 ЕД/мл) средней нормы] имеют спонтанные кровотечения, особенно в суставы. У пациентов с более высоким уровнем (1–3% средней нормы) спонтанные кровотечения менее часты. Для пациентов со средней степенью поражения (3–16%) кровотечения маловероятны. Группа с наименьшим поражением (уровень в диапазоне 16–40%) может оставаться недиагностированной до преклонного возраста. Однако пациенты с любой степенью тяжести имеют чрезмерные кровотечения в результате травмы или операции; первоначальный диагноз у таких пациентов обычно ставится при указанных выше обстоятельствах.

Для безопасного проведения операции концентрацию недостающего фактора следует повысить и поддерживать на гемостатическом уровне. Способ повышения, которым достигается необходимый уровень, зависит от типа предполагаемой операции, исходного уровня фактора в плазме, периода полураспада данного фактора после переливания, типа доступного концентрата фактора и длительности периода выздоровления (который в свою очередь зависит от осуществляемого вмешательства). При доступности концентратов VIII и IX факторов можно с уверенностью рассматривать вопрос об операции любого типа. У 6% пациентов с тяжелыми формами гемофилии появляются антитела к VIII фактору, что значительно затрудняет ведение больного. Операции любого типа, за исключением небольших,

должны проводиться лишь в определенных гемофилических центрах, где имеются соответствующий персонал, необходимое оборудование и опыт контроля гемостаза у пациентов с гемофилией. В неотложных ситуациях следует обратиться за помощью по телефону к гематологу ближайшего специализированного центра.

В Англии примерно у одной четверти ранее леченных больных гемофилией имеются антитела к вирусу иммунодефицита человека; процент их выявления в каждой гемофилической популяции зависит от географического местоположения и прежней направленности лечения. Частота этой инфекции связана с предшествующим использованием зараженных препаратов крови. Термическая обработка факторов свертывания, поставка которых осуществляется как службой национального здравоохранения, так и промышленным производством, способна прервать эту тенденцию.

Пациенты, принимающие антикоагулянты

Проблема, возникающая более часто, связана с необходимостью неотложного хирургического вмешательства у пациентов, получающих терапию антикоагулянтами (перорально). Хотя у таких пациентов могут проводиться некоторые обширные операции, хирурги, как правило, неохотно идут на их выполнение без предварительного обращения, по крайней мере частичного, антикоагулянтных эффектов.

Противосвертывающим препаратом выбора в Великобритании является варфарин-натрий, поддерживающая суточная доза которого составляет от 3 до 10 мг. При этом протромбиновое время увеличивается в 2-4 раза относительно нормы (терапевтический уровень). Эти ве-

личины выражаются в виде Международного нормализованного отношения (International Normalized Ratio, INR). Для обращения варфаринового нарушения свертывания может применяться (внутривенно) фитоменадион (витамин K_1), но следует иметь в виду, что в случае его избыточного поступления возможна задержка дальнейшего эффекта варфарина на протяжении нескольких дней или недель. Доза витамина K_1 при вызванных варфарином серьезных кровотечениях составляет 5 мг, однако у получающих антикоагулянтную терапию пациентов, готовящихся к операции, достаточными оказываются дозы от 0,5 до 1,0 мг; INR возвращается к нормальным значениям в пределах суток. Для обращения эффектов требуется до 12 ч, причем этот срок не может быть сокращен введением большей дозы препарата. Если планируемую операцию нельзя отложить до полного достижения эффекта, можно применить свежесзамороженную плазму (СЗП), которая является наиболее доступным материалом. Может потребоваться до 1 л СЗП; ее эффект оценивается по последующим значениям INR. Широко доступна СЗП группы 0 и группы А. Альтернативно могут использоваться концентраты зависимых от витамина К факторов свертывания (концентрат протромбинового комплекса - КПК, содержащий факторы II, IX и X при дозе фактора IX 50 ЕД на 1 кг массы тела, если требуется полное обращение эффекта). Дополнительно можно ввести концентрат фактора VII, если таковой имеется в наличии.

У пациентов с искусственными клапанами сердца полное устранение эффекта нецелесообразно; по вопросам ведения таких пациентов следует проконсультироваться со специалистами кардиоторакального отделения.

Заболевания печени

Гепатоцеллюлярное заболевание (цирроз или острая печеночная недостаточность) приводит к уменьшению синтеза витамин-К-зависимых факторов свертывания (II, VII, IX и X) и фибриногена, вызывая нарушения гемостаза, аналогичные (по лабораторным признакам) наблюдаемым вследствие применения пероральных антикоагулянтов. Кроме того, эти пациенты могут иметь тромбоцитопению и низкое содержание ПДФ в плазме. Могут потребоваться назначение витамина К, введение свежзамороженной плазмы и поддержка тромбоцитов.

ГЕПАРИН

Гепарин является сильным натуральным антикоагулянтом, который при его промышленном производстве выделяют из слизистой оболочки кишечника животных. Имея сильный отрицательный заряд, он взаимодействует с реакцией тромбин-фибриноген и потенцирует физиологический антагонист активированных факторов свертывания – анти-тромбин (см. рис. 6.2). Его назначают внутривенно, предпочтительно в виде длительных инфузий, в дозе 24000–48 000 ЕД/сут (при тромбозе глубоких вен). Возможно, что при прерывистом подкожном введении тех же доз гепарина его плазменная концентрация будет достаточной для лечения тромбоза глубоких вен или эмболии легких. Его действие начинается немедленно; при болюсном введении период полураспада гепарина составляет лишь 40–80 мин. В настоящее время он приобрел широкое признание в качестве средства, успешно применяемого при некоторых (не всех!) обширных хирургических вмешательствах для предупреждения послеоперационно-

го тромбоза глубоких вен. С этой целью гепарин вводится подкожно в дозе 5000 ЕД с интервалами 8 или 12 ч в течение 7–10 дней. В настоящее время широкое распространение получили препараты низкомолекулярного гепарина, которые при их применении для профилактики тромбоэмболии вен столь же безопасны, как стандартные препараты. Они назначаются лишь однократно. Все гепариновые препараты способны вызывать тромбоцитопению.

При необходимости проведения экстренной операции у пациентов с терапевтической гепаринизацией прекращение **инфузии** гепарина может быть достаточным ввиду короткого периода его полураспада. Лабораторным тестом выбора при контроле адекватности полной гепаринизации является определение частичного тромбопластинового времени с каолином (ПТВК или АПТВ), которое должно в 1,5–2,5 раза превышать его контрольное значение. Это желаемое отношение может варьировать в разных лабораториях. Перед неотложной операцией у гепаринизированного пациента ПТВК может указывать на определенный (невысокий) риск кровотечения, если по результатам теста данное отношение составляет менее чем 1,5:1. Обратимость действия гепарина в срочных случаях может быть достигнута с помощью сульфата протамина, вводимого внутривенно медленно в дозе 1 мг на 100 ЕД гепарина. Не следует применять более 50 мг сульфата протамина, так как (помимо побочных эффектов в виде жара, брадикардии и гипотензии) он сам является антикоагулянтом.

ТЕРАПИЯ ТРОМБОЦИТАМИ

В отличие от эритроцитов тромбоциты имеют очень короткий период

жизни. В то время как эритроциты в цитратно-фосфорной декстрозе с аденином имеют гарантированный срок хранения в 28 дней, тромбоциты в таком же антикоагулянте сохраняют удовлетворительные качества лишь при переливании реципиенту в течение 4 дней после приготовления. Этот факт, очевидно, сдерживает обеспечение госпиталей жизнеспособными тромбоцитами со стороны центров переливания крови. Тромбоциты поставляются обычно в виде концентратов, т. е. плазмы, богатой тромбоцитами, которая получается при низкоскоростном центрифугировании свежей донорской крови с последующим повторным центрифугированием полученной плазмы и удалением большей части надсадочной плазмы. Концентрат тромбоцитов хранится при температуре 22 °С.

Показания к переливанию тромбоцитов остаются спорными. Например, у пациентов с острым лейкозом и отсутствием (вследствие заболевания костного мозга и цитотоксической химиотерапии) образования эндогенных тромбоцитов дебатировалась необходимость профилактического применения в сравнении с терапевтическим переливанием тромбоцитов. Ввиду быстрого появления тромбоцитарных антител центры по борьбе с лейкозом стремятся ограничиться профилактикой в ситуациях с высоким риском кровотечения (например, при тяжелых инфекционных заболеваниях), отказываясь от энергичного лечения в других случаях кровотечений, если они появляются. У 70% пациентов антитела к тромбоцитам образуются после их повторного введения.

В хирургической практике, как правило, не бывает выраженных кровотечений при содержании тромбоцитов выше $100 \cdot 10^9/\text{л}$. При уровне ниже $30 \cdot 10^9/\text{л}$ кровотечения мо-

гут быть предотвращены. При уровнях между 30 и $100 \cdot 10^9/\text{л}$ операционная и послеоперационная кровоточивость зависит от характера хирургического вмешательства и этиологии тромбоцитопении.

При аутоиммунной тромбоцитопении (например, при идиопатической тромбоцитопенической пурпуре или синдроме Фелти) у пациентов с недостаточным терапевтическим эффектом может проводиться спленэктомия на фоне очень низкого содержания тромбоцитов. Переливание тромбоцитов не требуется им по двум соображениям. Во-первых, период жизни лечебных тромбоцитов будет очень коротким ввиду вовлечения в иммунный механизм основного заболевания, вызвавшего тромбоцитопению у пациента. Во-вторых, после перевязывания ножки селезенки быстро возрастает содержание тромбоцитов в крови, что обеспечивает адекватный гемостаз во время операции и после нее. Однако следует оповестить местное отделение регионального трансфузиологического центра о плановой спленэктомии, с тем чтобы в случае необходимости тромбоциты были доставлены в относительно короткие сроки.

При операциях под прикрытием тромбоцитарной трансфузии стандартная доза составляет 4 единицы на 1 м^2 поверхности тела (единица - количество тромбоцитов от одного донора). Тромбоциты не вызывают перекрестной реакции, но там, где это возможно, следует выбрать ABO и резус-типированные тромбоциты. Может потребоваться двойная доза во время операции и половина первой дозы по крайней мере за час до операции. В дальнейшем могут потребоваться двойные дневные дозы в первый и последующие послеоперационные дни; последующая потребность в тромбоцитах

определяется состоянием больного и оценкой коагуляционной способности, если гемостаз не нормализуется. Следует убедиться в удовлетворительном послеоперационном увеличении количества тромбоцитов, если продолжает беспокоить кровотечение.

При ДВС любого генеза переливание тромбоцитов редко бывает необходимым, но к нему следует прибегнуть, если потребление тромбоцитов оценивается как тяжелое и кровотечение представляет серьезную клиническую проблему. Пациентам, получающим массивные трансфузии по поводу недостаточности свертывания, тромбоциты могут требоваться в том случае, если их количество является необычно низким (менее $50 \cdot 10^9/\text{л}$), а коагуляционный механизм, по лабораторным данным, не расценивается как недостаточный.

ПЕРЕЛИВАНИЕ КРОВИ

Система АВО, впервые описанная Landsteiner в 1901 г., и система резус, описанная Landsteiner и Weiner в 1940 г., вместе составляют важную систему групп крови для практического переливания. Однако существует немало других клинически важных систем групп крови, которые в большей степени касаются персонала лабораторий переливания крови. Проблемы, связанные с этими группами, обычно решаются лабораторией до того, как препараты крови станут пригодными для переливания конкретному пациенту.

Система АВО

В Англии у 47% определяется группа крови 0, у 42% - группа А, у 8% - группа В и у 3% - группа АВ. У пациентов и, следовательно, у доноров

отмечается иное распределение по группам крови (табл. 6.3). Это процентное отношение во всем мире варьирует, что в основном связано с повышением частоты гена В. Компоненты групп крови АВО могут также обнаруживаться в лейкоцитах и тромбоцитах; у 77% людей эти компоненты секретируются в жидкости тела. АВО-антитела возникают естественным путем, они являются постоянным признаком системы у всех людей и не появляются в результате воздействия компонентов крови группы А или В в какое-то время в течение жизни. Хотя компоненты групп А и В появляются в эритроцитах на ранних стадиях развития плода, соответствующие антитела образуются лишь после рождения, в возрасте 3-6 мес, и присутствуют в наибольшем количестве в возрасте 10 лет. После первых месяцев жизни анти-А и анти-В неизменно присутствуют в сыворотке крови, когда имеется эритроцитарный недостаток соответствующих антигенов. В табл. 6.3 есть устаревшее, вышедшее сегодня из моды определение лиц с группой 0- «универсальные доноры» (доноры, в эритроцитах которых нет компонентов групп А и В), а также «универсальные реципиенты» (лица, у которых отсутствуют сывороточные компоненты анти-А или анти-В). АВО-антитела принадлежат преимущественно к классу IgM и, следовательно, не пересекать плаценту. Иногда лица, обычно относящиеся к группе 0, имеют «иммунные» анти-А (или, значительно реже, анти-В) молекулы IgG, способные проникать через плаценту, оставаясь активными при 37 °С. Такие люди называются «опасными донорами» и выявляются в трансфузионных центрах. При беременности с плодом, имеющим группу крови А (или В), АВО-несовместимость матери и плода может обусловить ге-

Таблица 6.3. Распределение групп крови АВО в Великобритании, их клеточные антигены и антитела

Группа	Процент	Эритроцитар- ный антиген	Сыворотка	Определение группы
0	47	—	Анти-А Анти-В	«Универсаль- ные доноры»
А	42	А	Анти-В	
В	8	В	Анти-А	«Универсаль- ные реципи- енты»
АВ	3	А + В		

Резус-D-положительные – 85%; резус-D-отрицательные – 15%.

молитическую болезнь новорожден-ного.

Везде, где это возможно, лабо-ратории переливания крови стара-ются предоставить кровь той же АВО-группы, что и у реципиента. Если пациенту с группой крови АВ требуется срочное переливание кро-ви в количестве, превышающем не-сколько единиц, а имеющиеся запасы крови этой группы недостаточны, то используется кровь группы А, которая обычно имеется в боль-ших количествах, чем кровь груп-пы В.

При недоступности совместимой по АВО крови для пациента с груп-пой крови В используется группа О при условии перекрестной совмести-мости (предварительное тестиро-вание).

Переливание несовместимой кро-ви чревато наиболее серьезными трансфузионными осложнениями и сопровождается высокой заболевае-мостью и смертностью. Правильное проведение рутинных тестов пере-крестной совместимости позволяет выявить такую несовместимость in vitro; проблемы могут возникнуть лишь в случае ошибки при иденти-фикации крови пациента или доно-ра. Большинство инцидентов такого рода обусловлено ошибками марки-ровки.

Резус-фактор

Вскоре после открытия системы ре-зус-групп было установлено, что не-которые гемолитические трансфу-зионные реакции и гемолитическая болезнь новорожденных (фетальный эритробластоз) обусловлены несов-местимостью по этой системе. В кли-нической трансфузиологической прак-тике антиген резус-D является наи-более важным среди антигенов дан-ной системы, поэтому кровь и ее препараты маркируются как резус-D-положительные или резус-D-от-рицательные, хотя они могут быть положительными по антигенам С и Е. В крови, помеченной как резус-отрицательная, нет ни одного из трех антигенов (С, D и Е), поэтому она имеет резус-фенотип cde/cde. Резус-факторы наследуются «в паке-тах» по одному от каждого родите-ля; каждый «пакет» содержит один компонент из каждой пары алле-лей – С или с, D или d, Е или е. Наиболее часто встречающиеся ген-ные сочетания: CDE (частота гена 0,41), cde (0,39) и cDE (0,14). Дру-гие сочетания встречаются гораздо реже.

В системе резус имеются клини-чески значимые антитела, но они редко возникают естественным пу-тем, т. е. они образуются в резуль-

тате экспозиции с резус-антигенами, которыми пациент обычно не обладает. Здесь наиболее частым обстоятельством является вынашивание резус-положительного плода резус-отрицательной женщиной. Наиболее частым антителом является анти-D, и для него требуются по меньшей мере две беременности. Такие антитела легко определяются при перекрестном тестировании, но в случае их невыявления могут привести к немедленной трансфузионной реакции или (в лучшем случае) к ухудшению выживаемости перелитых клеток.

Другие системы групп крови

Число известных антигенов групп крови постоянно возрастает, обычно благодаря открытию первого из соответствующих антител. Многие из них не имеют существенной клинической значимости. Реактивность при 37 °С и специфичность характерны для этих антител в сыворотке реципиента, что делает необходимым представление эритроцитов без соответствующего антигена. Наибольшее значение (в порядке убывания) имеют системы Kell, Duffy, Kidd, Ss и Lewis. Из клинически значимых аллоантител 83% принадлежат системе резус (табл. 6.4).

Хранение крови

До последнего времени кровь для переливания хранилась в ЛКД (раствор лимонно-кислой декстрозы, который содержит тринатрийцитрат, лимонную кислоту и декстрозу), действующем и как антикоагулянт, и как консерватор эритроцитов. В 70-е годы в ряде регионов он был вытеснен ЛФД (лимонно-фосфатной декстрозой), к которой добавляется дигидрофосфат натрия, что повышает рН раствора и улучшает выживае-

Таблица 6.4. Частота клинически значимых аллоантител, определяемых у реципиентов при 37 °С

Аллоантитела	Частота, %
Анти-D	61
Анти-C (± D)	11
Анти-E	17
Анти-Kell	6
Анти-c	4
Анти-Duffy	2,2
Анти-Kidd	0,9
Анти-e	0,5
Анти-Ss	0,04
Другие (в том числе анти-Lewis)	7

мость эритроцитов in vivo. Длительность хранения считается удовлетворительной, если при данном антикоагулянте в последний день хранения 70% эритроцитов восстановимы в кровотоке за 24 ч после переливания и, следовательно, имеют нормальный показатель выживаемости. В этом контексте выживание эритроцитов связано с клеточным уровнем АТФ. Добавление аденина к ЛФД поддерживает уровень АТФ; этот предпочтительный антикоагулянт-консервант, известный как ЛФД-А, способен увеличить срок хранения крови до 28 или даже 35 дней (сравните: 21 день – при ЛКД и стандартном ЛФД). Эритроциты для переливания хранят при температуре 2-6 °С в холодильнике банка крови. Применение холодильников домашнего типа опасно ввиду риска неадекватного термостатического контроля, что обуславливает возможное замораживание крови и лизис эритроцитов при согревании в случае повреждения оборудования. Изолированные боксы, рекомендуемые Министерством здравоохранения, позволяют поддерживать предварительно охлажденные эритроциты для переливания при удовлетворительной температуре (если ис-

пользуются ледяные вкладыши) вплоть до суток.

При соответствующей температуре хранения ингибируется размножение бактерий в крови и замедляется гликолиз в эритроцитах при некотором сохранении уровня 2,3-ДФГ. Следовательно, сохраняется выживаемость эритроцитов *in vitro*. Первой функцией эритроцитов является доставка кислорода к тканям, которая зависит от уровня 2,3-ДФГ в эритроцитах. При ЛКД эритроциты теряют 40 и 90% 2,3-ДФГ в первую и вторую неделю соответственно, что приводит к смещению кривой диссоциации оксигемоглобина влево. При ЛФД 2,3-ДФГ сохраняется лучше (20% потеря на 2-й неделе), а при ЛФД-А несколько меньше. Однако при среднем сроке хранения уровень 2-3-ДФГ возвращается к норме в течение 6-24 ч после трансфузии.

Определение группы крови и тесты перекрестной совместимости

Плановое определение группы крови сейчас все чаще проводится с помощью автоматизированных аппаратов, пригодных для больших объемов работы. Этот процесс может занять до половины рабочего дня. В неотложных ситуациях, если группа крови пациента неизвестна, она может быть определена за 5-10 мин при исследовании образцов крови.

Существует частичное соглашение относительно того, что включает в себя идеальная система тестов для определения перекрестной совместимости эритроцитов донора и сыворотки реципиента. Оценка незаменимых компонентов системы включает тестирование при комнатной температуре с целью определения АВО-совместимости крови донора и реципиента, а также два или

более тестов при 37 °С для выявления резус-аллоантител и других аллоантител в сыворотке пациента, которые обуславливают трансфузионные реакции и снижают выживаемость эритроцитов. Клинически значимые антитела показаны в табл. 6.4. Внедрение изотонического раствора хлорида натрия с низким ионным напряжением с целью замены обычного солевого раствора для средней эритроцитарной суспензии привело к значительному сокращению инкубационного периода, и в настоящее время приемлемое 30-минутное тестирование перекрестной совместимости является реальностью.

Тенденция к плановому определению всех необычных сывороточных антител с одновременной автоматической идентификацией группы крови может в скором времени устранить необходимость любого тестирования перекрестной совместимости. А это означает, что для пациента, не имеющего аллоантител к групповым антигенам, кровь соответствующих АВ0- и резус-групп может быть просто выбрана (и перелита) без определения перекрестной совместимости (и, следовательно, без изменений задержки).

Относительно недавнее внедрение промышленной технологии, основанной на использовании гелей, коренным образом изменило процедуры определения группы крови, выявления антител и тестирования перекрестной совместимости.

Концентраты эритроцитов («упакованные клетки»)

Региональные трансфузионные центры в Англии выпускают все меньшее количество единиц в виде цельной крови, увеличивая долю готовых эритроцитарных концентратов. Некоторые эритроцитарные концент-

раты представляют собой плазменные взвеси. Они вырабатываются при удалении 150–200 мл цитратной плазмы из окончательного донорского объема 510 мл (450 мл крови + 60 мл ЛФД-А антикоагулянта-консерванта). Эта свежая, богатая тромбоцитами плазма применяется для выработки тромбоцитарных концентратов и как исходный материал для изготовления препаратов крови. Увеличивается доля получаемых эритроцитарных взвесей с гораздо большим процентом удаления плазмы и замещения консервирующим раствором в виде средней суспензии. В качестве добавок в Англии используются смеси физраствора, адеина, глюкозы и маннитола. Оба типа эритроцитарных концентратов производятся в стерильных закрытых пластиковых контейнерах и имеют те же сроки хранения, что и цельная кровь.

Криопреципитат готовится из такой же единицы свежезаготовленной крови для лечения гемофилии А, что resultsруется в единицу цельной крови с практически нормальным количеством плазмы, но с обозначением «мало криопреципитата».

Многие лаборатории по переливанию крови предоставляют для операций первые две единицы в виде эритроцитарного концентрата. Эритроцитарный концентрат имеет высокий гематокрит и более вязок, чем цельная кровь. Его объем составляет 380–410 мл.

С 1985 г. в Великобритании вся донорская кровь проверяется на наличие ВИЧ-антител, а с 1991 г. – еще и на наличие антител к вирусу гепатита С. Это осуществляется помимо обычных тестов на поверхностный антиген гепатита В и на сифилис. В отдельных случаях донорская кровь тестируется с целью выявления цитомегаловируса.

Дальнейшее развитие отрасли

может включать производство искусственной крови в форме кислородопереносящих кровезаменителей

Трансфузионные реакции

Помимо указанных выше гемолитических реакций, существуют другие типы реакций, которые могут сопровождать переливание крови или ее препаратов. Около 2% трансфузий сопровождается некоторыми формами реакций; две трети из них – фебрильные реакции. Последние обусловлены антителами к лейкоцитам системы **HLA**. Такие реакции могут сопровождаться ознобом, иногда цианозом, тошнотой и рвотой. Весьма ценным может быть тот факт, что симптомы и признаки любой формы реакции могут быть смазаны или устранены общей анестезией. Лихорадка после переливания тромбоцитов с тромбоцитарными антителами менее вероятна, но препараты тромбоцитов всегда загрязнены лейкоцитами. Предотвращение реакций на лейкоциты включает переливание отмытых эритроцитов или применение лейкоцитарных фильтров у постели больного.

Умеренные анафилактические реакции часто связаны с уртикарными высыпаниями и исключительно редко с ощущением жара, одышкой и гипотензией, что предположительно обусловлено реакцией между **IgA** переливаемой крови и **анти-IgA** реципиента. Реже предполагаются другие антитела в качестве причинного фактора у atopических субъектов.

Неиммунологические реакции на консервированную кровь включают вызванную гипотермию при трансфузии большого объема холодной крови и цитратную токсичность в аналогичных обстоятельствах. Другие последствия включают воздушную эмболию, примешивание загрязнений трансфузионного оборудо-

Таблица 6.5. Осложнения переливания крови

Заражение, например вирусным гепатитом, сифилисом, малярией и СПИДом
 Бактериальное загрязнение
 Пирогенные реакции
 Реакции несовместимости
 Гемолитические реакции
 Аллергические реакции
 Цитратная токсичность
 Гипотермия
 Гиперкалиемия
 Метаболический ацидоз
 Циркуляторная перегрузка
 Воздушная эмболия
 Микроагрегатная эмболия

дования и реакции на клеточные обломки крови, например «постперфузионное легкое». Некоторые осложнения перечислены в табл. 6.5.

Плазмозаменители

При острой плазменной гиповолемии часто применяются плазмозаменители. Переливание нередко начинают с растворов электролитов и продолжают плазмозаменителями.

Используются три искусственных источника материалов.

Желатин

В готовых препаратах бычий желатин модифицирован таким образом, чтобы продуцировать среднюю молекулярную массу 30000-35000. Выпускается два готовых продукта: полигелин (Haemaccel) и сукцинил-желатин (Gelofusine) с рН, коллоидным осмотическим давлением и вязкостью, аналогичными плазменным. Их период полураспада составляет примерно 4 ч; срок хранения при комнатной температуре – до 8 лет. Иногда быстрые инфузии приводят к высвобождению вазоактивных субстанций, которые могут вызывать высыпания, гипотензию и тахикардию; их можно лечить антигиста-

минными препаратами и(или) гидрокортизоном, при этом инфузии следует прекратить. Растворы желатина не влияют на определение группы крови или реакций перекрестной совместимости и не ухудшают почечную функцию.

Две разновидности препарата различаются по их электролитному составу. **Polygenine** не следует назначать в смеси с цитратными препаратами крови, так как он имеет высокое содержание кальция (6,25 ммоль/л). **Gelofusine** содержит очень небольшое количество калия (0,4 ммоль/л). Перед трансфузией цельной крови переливают не более 1-1,5 л раствора желатина.

Декстран

Для инъекции ВР декстрана-70 (6% декстран) наиболее часто используется 5% глюкоза или изотонический раствор хлорида натрия. Средняя молекулярная масса материала составляет 70 000. Декстран не следует применять у пациентов с нарушенной почечной функцией, тяжелой застойной недостаточностью кровообращения и тромбоцитопенией. Считается, что декстран интерферирует с механизмом гемостаза при переливании в большом количестве и вызывает затруднения при определении группы крови и перекрестной совместимости ввиду лабораторной оценки «завитков». Пациентам с острой кровопотерей не следует переливать более 1,5 л декстрана; поскольку при эритеме, бронхоспазме, уртикарном высыпании и гипотензии могут возникать непредсказуемые анафилактические реакции, пациентов следует тщательно наблюдать в течение первых минут после начала инфузии. При появлении таких реакций следует немедленно прекратить переливание и предпринять самые активные меры.

Этерифицированный крахмал

Этот плазмозаменитель является искусственным коллоидом, получаемым из амилопектина и весьма напоминающим гликоген. Его средняя молекулярная масса составляет 200 000–450 000 дальтон, и его инфузия приводит к увеличению объема плазмы, который несколько превышает объем перелитого раствора. Увеличение объема плазмы поддерживается по меньшей мере сутки. Противопоказания и побочные эффекты аналогичны таковым декстрана-70. Не следует вводить более 1 л раствора.

Раствор человеческого альбумина

Этот материал, прежде известный как фракция плазменного протеина, изготавливается из донорской плазмы в лаборатории продуктов крови Национальной службы переливания крови, а также выпускается предприятиями фармацевтической промышленности. Он содержит протеин (преимущественно альбумин) 45 г/л в изотоническом растворе хлорида натрия. Он является термообработанным продуктом и, по имеющимся данным, инактивирует агенты, вызывающие гепатит. Срок его хранения— 3 года (при условии предохранения от прямых солнечных лучей). Он в значительной степени свободен от побочных эффектов.

Материалы лаборатории биопродуктов все еще остаются в дефиците, и клиникам часто приходится прибегать к препаратам промышленного изготовления. Что же касается цен на плазмозаменители в расчете на одну единицу продукта (в фунтах стерлингов на сентябрь 1994 г.), то они таковы: сукцинированный желатин— 4,01; полигелин— 3,71; декстран-70 в солевом растворе— 4,45; крахмал— 12,18; коммерческий человеческий альбумин— 30,00.

7. Принципы общей фармакологии

КАК ДЕЙСТВУЮТ ЛЕКАРСТВА?

Действие лекарств обусловлено их физико-химическими свойствами, рецепторной активностью на поверхности клеток, ингибированием ферментативных систем или влиянием на синтез нуклеиновых кислот.

Физико-химические свойства

Цитрат натрия нейтрализует кислоту и часто применяется в качестве дополнительного средства для предотвращения пневмонита в случае аспирации желудочного содержимого. Действие комплексонов основано на их связывании с ионами металлов, которое снижает их токсичность и усиливает элиминацию (обычно с мочой). К таким препаратам относятся дезферриоксамин (железо, алюминий), дицибальт эдитат (токсичность цианидов), натрий-кальциевый эдитат (свинец) и пеницилламин (медь, свинец).

Рецепторы

Рецептор является комплексной структурой на поверхности клеточной мембраны, которая способна избирательно связываться с эндогенными соединениями или лекарствами и передавать этот химический

сигнал внутрь клетки для инициации соответствующих данному сигналу процессов. Для достижения этой цели рецепторы в зависимости от их типа могут связываться с ионными каналами или системами вторичных месенджеров (такими как циклоаденозинфосфат, циклогуанозинмонофосфат, инозитол-трифосфат). В последнее время в нашем понимании функций и структуры рецепторов был достигнут серьезный прогресс; идентифицированы многие типы и подтипы рецепторов.

Соединение, связывающееся с рецептором и изменяющее внутриклеточную функцию, называется агонистом. Классическая взаимозависимость дозы агониста и ответа на нее показана на рис. 7.1. С ростом концентрации агониста максимальный эффект ($S_{\text{макс}}$) достигается по мере насыщения рецептора. Обычно построение графика логарифма дозы относительно эффекта дает сигмоидную кривую с приблизительно линейным участком между 20-80% $S_{\text{макс}}$ (см. рис. 7.1,Б). На рис. 7.2 представлены три агониста. Агонист А производит 100% эффект при более низкой концентрации, чем агонист В. Следовательно, в сравнении с агонистом А агонист В слабее, но имеет такую же эффективность. Препарат С определяется как частичный агонист, поскольку его $S_{\text{макс}}$ составляет лишь 50% $S_{\text{макс}}$ агониста

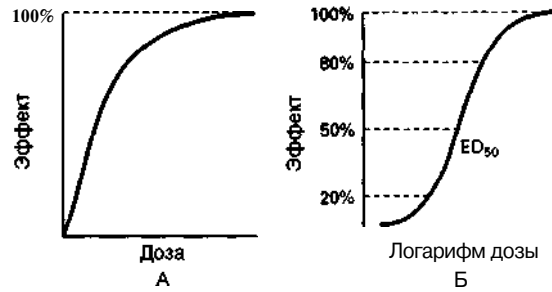


Рис. 7.1. А – эффект агониста достигает пика, когда заняты все рецепторы. Б – полулогарифмическая диаграмма дает сигмоидную кривую, имеющую линейный характер в диапазоне от 20 до 80% эффекта. ED_{50} – доза, вызывающая 50% максимального эффекта.

А или В. Частичным агонистом (к мю-опиоидным рецепторам) является бупренорфин, равно как и некоторые бета-блокаторы с внутренней активностью, такие как окспренолол, пиндолол, ацебуталол.

Антагонисты избирательно связываются с рецептором, но не производят эффекта. Их взаимодействие с рецептором может быть обратимым или необратимым. В присутствии обратимого антагониста кривая «доза-ответ» смещается вправо, но С остается неизменным

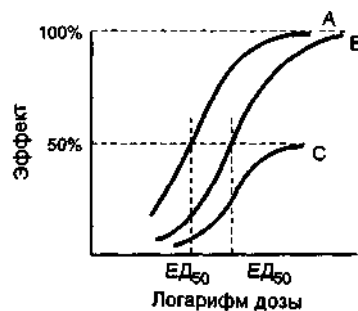


Рис. 7.2. Агонист В имеет кривую «доза-ответ», подобную А, но смещенную вправо. Агонист А мощнее В (ED_{50} меньше), но имеет ту же эффективность. С – частичный агонист; он слабее, чем А и В, и менее эффективен (максимальный эффект – 50% А и В).

(рис. 7.3,А). Подобным примером может служить вытеснение ацетилхолина из никотиновых рецепторов недеполяризующими мышечными релаксантами, 5-гидрокситриптамина (5-ГТ)-антагонистом 5-ГТ₃ в кишечной стенке, а также хеморецептора триггерной зоны и эндогенных катехоламинов – α - и β -блокаторами.

Необратимые, или неконкурентные, антагонисты также смещают кривую «доза-ответ» вправо, но с повышением концентрации $C_{\max}$ снижается (рис. 7.3,Б). Этот феномен чаще наблюдается в ферментативных системах, где антагонисты связываются химически и инактивируют фермент. Однако некоторые антагонисты на самом деле диссоциируют в рецепторных зонах очень медленно, обуславливая необратимый антагонизм, аналогичный показанному на рис. 7.3,Б. Этот вариант описывается как необратимый (неконкурентный) антагонизм. Примером может служить α_1 -блокатор феноксibenзамин, применяемый для предоперационной подготовки больных с феохромоцитомой и имеющий длительный срок действия за счет образования стабильной химической связи препарата с рецептором.

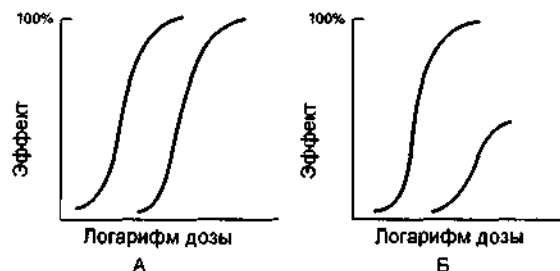


Рис. 7.3. А – кривая «доза – ответ» агониста смещается вправо в присутствии обратимого антагониста. Изменения максимального эффекта не происходит, но ED_{50} повышается. Б – кривая «доза – ответ» смещается вправо и в присутствии необратимого антагониста, но максимальный эффект уменьшается.

Действие препаратов на ферменты

Лекарства могут действовать, ингибируя фермент или конкурируя с ним за его эндогенный субстрат. На обратимом ингибировании основан механизм действия аллопуринола (ксантиноксидаза) и каптоприла (ангиотензинконвертирующий фермент). При формировании стабильной химической связи между препаратом и ферментом происходит необратимое ингибирование фермента, что приводит к продленной или перманентной инактивации, как, например, в случае омепразола (водородно-калиевая АТФаза желудка), ацетилсалициловой кислоты (простагландинсинтетаза) и фосфорорганических соединений (холинэстераза).

Неостигмин ингибирует ацетилхолинэстеразу обратимо, но фактически механизм его действия ближе к необратимому, так как фермент карбамилируется при образовании ковалентных химических связей.

Синтез нуклеиновых кислот

Лекарства могут действовать на различные точки внутри клетки и

влиять на синтез белка, стимулируя продукцию мессенджера РНК через стероидные рецепторы клеточного ядра. Следовательно, действие препаратов с подобным механизмом, например кортикостероидов, развивается очень медленно.

Гематоэнцефалический барьер и плацента

Большинство препаратов, используемых в анестезиологической практике, для достижения места своего действия должны обладать способностью преодолевать гематоэнцефалический барьер. Мозг защищен от большинства потенциально токсичных веществ плотным слоем эндотелиальных клеток, окружающих капилляры и препятствующих пассивной диффузии. В эндотелии присутствуют ферментативные системы, также способные метаболизировать многие потенциальные токсины. Следовательно, лишь относительно небольшие молекулы с высокой жирорастворимостью (например, молекулы внутривенных или ингаляционных анестетиков, опиоидов и местных анестетиков) имеют доступ к центральной нервной системе.

Морфин обладает мощным эффектом, однако вследствие относительной водорастворимости этого препарата для достижения им места действия требуется определенное время. Высокоионизированные препараты (например, мышечные релаксанты, гликопиррониум) не проникают за гематоэнцефалический барьер.

Хеморецепторы триггерной зоны расположены в *area postrema* вблизи основания IV желудочка и (хотя они находятся в пределах мозга) не защищены гематоэнцефалическим барьером. Клетки капиллярного эндотелия этой зоны связаны друг с другом не так плотно, что делает возможным относительно свободное проникновение крупных и небольших молекул. Это важная афферентная часть рвотного рефлекса, и стимуляция данной зоны препаратами или токсинами, циркулирующими с кровью или спинномозговой жидкостью, вызывает рвоту. Многие антимики действуют именно в этой зоне.

Перенос лекарств через плаценту имеет весьма важное значение в акушерской анестезиологии. В целом все лекарства, влияющие на ЦНС, проникают через плаценту и оказывают воздействие на плод. Высокоионизированные препараты, например мышечные релаксанты, преодолевают плаценту значительно труднее.

Связывание белками плазмы

Многие лекарства связываются плазменными белками. Это весьма важно, так как к месту своего действия может попасть только несвязанная часть препарата. Изменения белкового связывания могут оказывать существенное влияние на концентрацию активного несвязанного препарата и, следовательно, на его действие.

Наиболее важен в этом отношении альбумин, ответственный в основном за связывание лекарств с нейтральной и кислой реакцией. Глобулины, особенно α_1 -гликопротеин, связывают главным образом щелочные препараты. При высокой (>80%) степени связывания препарата с белками любое изменение концентрации белка в плазме или вытеснение одного препарата другим с аналогичными связывающими свойствами может иметь клинически значимые эффекты. Альбумин плазмы может быть понижен у пожилых и новорожденных, а также в случае нарушения питания, при почечной, печеночной или сердечной недостаточности и злокачественных опухолях. α_1 -Гликопротеин понижен при беременности и у новорожденных, но он может повышаться в послеоперационный период и при некоторых других состояниях, таких как инфекция, травма, ожоги, злокачественные новообразования.

МЕТАБОЛИЗМ

Большинство лекарств растворимы в жирах; многие из них метаболизируются в печени, превращаясь в более ионизированные, фармакологически неактивные соединения, экскретируемые почками. Однако метаболиты могут иметь активность; некоторые из них приведены в табл. 7.1. Печень не является единственным метаболизирующим органом. Например, суксаметоний и миовакуриум метаболизируются плазменной холинэстеразой, эсмолол-эстеразой эритроцитов, допамин (частично) – почками, а прилокаин-легкими.

Если вещество в назначаемой форме неактивно и его фармакологические эффекты зависят от образования активных метаболитов, то такое соединение называют пропре-

Таблица 7.1. Активные метаболиты

Препарат	Метаболит	Действие
Морфин	Морфин-6- глюкуронид	Мощный агонист мю- опиоидных рецепторов
Петидин	Норпетидин	Эпилепто- генное
Диазепам	Дезметил- дiazepam Темазепам Оксазепам	Седативное
Атракуриум	Лауданозин	Эпилепто- генное
Панкурониум	3-гидроксипанкурониум	Релаксант

паратом. Примером могут служить хлоралгидрат (трихлорэтанол), метилдопа (метилнорадреналин) и преднизон (преднизолон). Мидазолам в ампуле ионизирован и растворим в воде при кислом pH; после внутривенного введения его молекулы становятся жирорастворимыми.

В процессе метаболизма лекарств подвергаются двум типам реакций: фаза I и фаза II. Реакции I фазы включают редукцию, оксидацию и гидролиз. Оксидация лекарств происходит в гладком эндоплазматическом ретикулуме, **первично – ферментативной системой цитохрома P-450**. Данная система (и другие ферменты) может также осуществлять реакции **редукции – феномен** исключительной важности в отношении механизма галотановой интоксикации. Гидролиз является характерной реакцией I фазы в метаболизме эфира и амидных препаратов.

Реакции II фазы включают конъюгацию метаболита или самого лекарственного препарата с эндогенным субстратом. Основным метаболическим путем является конъюгация с глюкуроновой кислотой; к

другим путям метаболизма относятся ацетилирование, метилирование и конъюгация с сульфатом и глицином.

Индукция и ингибирование ферментов

Некоторые препараты способны усиливать активность ферментов, ответственных за лекарственный метаболизм, особенно активность цитохрома P-450 и глюкуронилтрансферазы. К таким препаратам относятся фенитоин, барбитураты, этанол, стероиды и ингаляционные анестетики.

Ингибирование ферментов описано выше как один из способов действия лекарств. Но и препараты с иными механизмами действия также могут серьезно взаимодействовать с ферментативными системами. Например, этомидат ингибирует синтез кортизола и альдостерона, чем, вероятно, и объясняется повышенная летальность, о которой сообщалось при его использовании в качестве седативного средства у критически больных пациентов.

Мощный ингибитор ферментов циметидин может замедлить элиминацию таких препаратов, как диазепам, пропранолол, пероральные антикоагулянты, фенитоин и внутривенный лидокаин.

ВЫВЕДЕНИЕ ПРЕПАРАТОВ

Ионизированные соединения с низкой молекулярной массой выводятся в основном почками. Большинство лекарств пассивно попадает в проксимальные почечные каналы путем гломерулярной фильтрации, но некоторые препараты выделяются активно; к последним относятся пенициллин, ацетилсалициловая кислота, многие диуретики, морфин, лидокаин и глюкурониды. Ионизация является серьезным препятствием

ем для реабсорбции в дистальных канальцах. Следовательно, щелочные препараты более эффективно экскретируются с кислой мочой, а кислые соединения – с щелочной мочой.

Некоторые препараты и метаболиты, в частности с более крупными молекулами (мол. масса 400), экскретируются с желчью, например гликопиррониум, векурониум, алькурониум, панкурониум и метаболиты морфина и бупренорфина.

ПРИНЦИПЫ ФАРМАКОКИНЕТИКИ

Понимание основных принципов фармакокинетики весьма важно для безопасного применения препаратов в анестезиологии и интенсивной терапии. Фармакокинетика – это попытка облечь наблюдаемые изменения плазменной концентрации препаратов в математические уравнения, что дает возможность прогнозирования. Полученные при этом значения объема распределения (V_d), клиренса (Cl) и времени полувыведения $t_{1/2}$ могут указывать на вероятные свойства препарата. Однако даже у здоровых лиц одного пола, веса и возраста могут отмечаться значительные различия, делающие прогнозирование очень трудным. Используемые значения обычно являются усредненными данными ряда наблюдений, поэтому здесь чрезвычайно важны указания на стандартное отклонение (или диапазон отклонений).

Объем распределения

Объем распределения служит хорошим примером абстрактности сути фармакокинетики: это не объем как таковой, а всего лишь концепция, помогающая понять то, что мы наблюдаем. Тем не менее это весьма

полезная концепция, позволяющая нам предсказать некоторые свойства препарата, а также рассчитать другие фармакокинетические данные.

Вообразите, что пациент, получающий дозу внутривенного анестетика для индукции, на самом деле не пациент, а ведро воды и что препарат сразу же после его введения равномерно распределяется в этой воде. Объем воды представляет начальное значение (V_d). Он легко может быть рассчитан:

$$C_0 = \frac{\text{Доза}}{V_d}, \quad (1)$$

где C_0 – начальная концентрация. Следовательно:

$$V_d = \frac{\text{Доза}}{C_0} \quad (2)$$

Более точное определение V_d возможно при постоянной скорости инфузии, когда распределение препарата в тканях осуществляется равномерно; это называется объемом распределения при стабильном состоянии (V_{ss}).

Препараты, труднее переходящие в ткани и остающиеся в плазме, имеют высокую C_0 и, следовательно, небольшой V_d . Относительно ионизированные препараты (например, мышечные релаксанты) или препараты, очень легко связывающиеся с белками плазмы, нередко имеют небольшой объем распределения. Препараты с большим V_d часто бывают жирорастворимыми, и поэтому они покидают плазму, проникая в ткани и аккумулируясь в них. Например, большинство индукционных агентов имеет большой объем распределения, значения которого для ряда препаратов превышают общий объем тела (не следует забывать об абстрактности понятия «фармакокинетика»). Высокие значения V_d часто отмечаются у препа-

ратов, очень легко связывающихся с белками за пределами плазмы (например, местные анестетики, дигоксин). При болюсном введении начальные значения V_d и, следовательно, C_0 могут изменяться под влиянием ряда факторов. У пациентов с дегидратацией или кровопотерей в плазме определяется значительно большая C_0 после внутривенного введения обычной дозы индукционного агента, что повышает вероятность тяжелых побочных эффектов, особенно гипотензии. По сравнению со взрослыми новорожденные имеют значительно больший объем экстрацеллюлярной жидкости, и водорастворимые препараты, например мышечные релаксанты, обнаруживают тенденцию к повышению V_d . На V_d могут также влиять факторы, изменяющие связывание белками плазмы (см. выше).

В итоге V_d может дать некоторые указания об относительной скорости элиминации препарата. Большой V_d может ассоциироваться с относительно медленным снижением плазменной концентрации; эта взаимосвязь выражена в виде ценного фармакокинетического уравнения, приведенного ниже.

Клиренс

Клиренс определяется как объем крови или плазмы, который полностью очищается от лекарства за единицу времени. Лекарства могут элиминироваться из крови печенью, почками или (иногда) другими путями (см. выше). Важное значение имеет относительная пропорция печеночного и почечного клиренса препарата. Большинство препаратов, используемых в анестезиологической практике, выводится преимущественно печенью, но клиренс некоторых медикаментов связан с почками. У пациентов с почечной недо-

статочностью происходит избыточное аккумулялирование препаратов, клиренс которых осуществляется главным образом почками. Например, морфин первично метаболизируется в печени, поэтому повреждение почечной функции здесь существенного значения не имеет. Однако его активный метаболит морфин-6-глюкуронид, экскретируемый в основном почками, накапливается и является ответственным за токсические эффекты, часто наблюдаемые у таких пациентов.

Как и V_d , клиренс помогает сделать предположения о вероятных свойствах препарата. Например, если клиренс превышает печеночный кровоток, то при определении общего клиренса препарата должны учитываться факторы внепеченочного метаболизма. Значения, превышающие сердечный выброс, могут указывать на метаболизм в плазме (например, суксаметоний). Клиренс является важным (хотя и не единственным) фактором, влияющим на $t_{1/2}$ и стабильное состояние плазменной концентрации, достигаемой при постоянной скорости инфузии (см. ниже).

Период полувыведения

Применение препарата в значительной степени зависит от его плазменного $t_{1/2}$, так как этот параметр часто отражает длительность действия. Важно помнить, что на $t_{1/2}$ влияет не только клиренс, но и V_d .

$$t_{1/2} = \frac{V_d}{Cl} \quad (3)$$

или

$$t_{1/2} = \text{const.} \cdot \frac{V_d}{Cl}.$$

В этом уравнении const.-натуральный логарифм от 2 ($\ln 2$), т.е. 0,693.

Следовательно:

$$t_{1/2} = 0,693 \frac{V_d}{Cl}. \quad (4)$$

Период полувыведения препарата часто отражает длительность его действия, но не в тех случаях, когда препарат действует необратимо (например, некоторые нестероидные противовоспалительные агенты, омепразол, феноксibenзамин) или когда формируются его активные метаболиты (как у морфина, диазепама).

До сих пор мы рассматривали только метаболическое или элиминационное $t_{1/2}$. После введения многих **препаратов** (например, индукционных агентов) первоначальное снижение их плазменной концентрации обусловлено прежде всего перераспределением в экстракорпоральные ткани. Следовательно, простая взаимозависимость элиминационного $t_{1/2}$ и длительности действия неприменима (см. ниже: «Двухкомпартментные модели»).

Расчет $t_{1/2}$, V_d и клиренса

Мы будем рассчитывать эти значения для внутривенно введенного препарата (болюс) на основе измерений его плазменной концентрации в регулярно забираемых пробах крови. В данном примере препарат остается в плазме и удаляется только метаболическим путем, т.е. это однокомпартментная модель. После достижения C_0 плазменная концентрация (C_p) снижается в виде простой экспоненты, как показано на рис. 7.4,А. При построении графика соотношения натурального логарифма концентрации и времени (полулогарифмический график) получается прямая линия (см. рис. 7.4,Б). Градиент этой кривой является константой скорости элиминации (K), которая может быть соотнесена с $t_{1/2}$ в следующем уравнении:

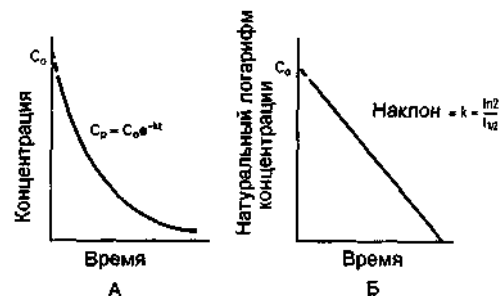


Рис. 7.4. А – экспоненциальное снижение плазменной концентрации (C_p) препарата в однокомпартментной модели. Уравнение позволяет предсказать C_p в любой момент времени (t). Б – полулогарифмический график помогает легко рассчитать константу скорости элиминации (k) и $t_{1/2}$. $\ln$ – натуральный логарифм от 2 (0,693). Экстраполяция этой линии значительно облегчает определение C_0 и AUC_{∞} (см. пояснения в тексте).

$$k = \frac{\ln 2}{t_{1/2}}. \quad (5)$$

Можно рассчитать V_d , используя уравнение (2), а затем и клиренс – по уравнению (4). C может быть предсказана в любой момент времени с помощью уравнения, данного на рис. 7.4. Клиренс можно определить и путем расчета площади под кривой «концентрация- время», экстраполированной в бесконечность (AUC_{∞}) и введенной в следующее уравнение:

$$Cl = \frac{\text{Доза}}{AUC_{\infty}}. \quad (6)$$

Двухкомпартментные модели

Организм человека не является, конечно, единым гомогенным компартментом, но математическое описание реальной ситуации, например, с 20 компартментами чрезвычайно сложно. Однако плазменные концентрации многих лекарств ведут себя примерно так, как если бы они распределялись в двух или трех компартментах. Применение этих мате-

матических модели можно считать разумным компромиссом.

Давайте рассмотрим двухком-
партментную модель: один ком-
партмент может предположительно
представлять плазму, другой – все
остальное тело. После болюсного
внутривенного введения в эту систе-
му C_p снижается вследствие экспо-
ненциального распада, одна часть
которого обусловлена элиминацией,
а другая – перераспределением в тка-
ни. Следовательно, при построении
графика взаимозависимости C_p и
времени получаемая кривая может
быть описана биэкспоненциальным
уравнением. При построении же по-
лулогарифмического графика (рис.
7.5) могут быть идентифицированы
две прямые линии. Их градиентами
являются константы скорости эли-
минации, одна из которых зависит
от элиминации, а другая – от пере-
распределения.

Кинетика перераспределения
представляет не только теоретиче-
ский интерес, поскольку снижение C_p

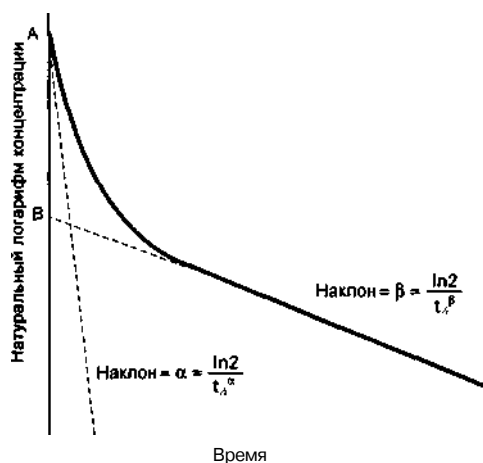


Рис. 7.5. Полулогарифмический график двухкомпарментной модели α – константа скорости экспоненциального снижения вследствие перераспределения β – константа скорости экспоненциального снижения, обусловленного элиминацией

часто бывает обусловлено перерас-
пределением, ответственным за пре-
кращение наблюдаемого эффекта
препарата; хорошим тому приме-
ром служат препараты для внутри-
венной индукции и начальные дозы
фентанила.

Рассчитать отдельные фармако-
кинетические значения несложно:
достаточно из одной кривой вычесть
другую. Рассмотрим рис. 7.5. Кри-
вая элиминации обратно экстрапо-
лируется к нулевому времени, что
дает теоретическую C_0 для элимина-
ционной части уравнения (А). Исхо-
дя из этого, время полувыведения $t_{1/2}$
может быть рассчитано с помощью
простого уравнения, описанного вы-
ше для однокомпарментной моде-
ли. Эта экстраполированная кривая
теперь вычитается из первоначаль-
ной, что дает снижение, обусловлен-
ное перераспределением, из которо-
го можно получить $t_{1/2}^{\alpha}$. Таким обра-
зом, уравнение для C_p в любой мо-
мент выглядит:

$$C_p = A e^{-\alpha t} + B e^{-\beta t}$$

где α и β – константы скорости пере-
распределения и элиминации соот-
ветственно; А и В – это C_0 из рас-
четных кривых перераспределения и
элиминации.

Некоторые препараты, например
пропофол, наилучшим образом под-
ходят для трехэкспоненциальной,
трехкомпарментной модели, позво-
ляющей определить полувыведение
для двух процессов перераспреде-
ления ($t_{1/2}^{\alpha}$ и $t_{1/2}^{\beta}$) и для элиминации ($t_{1/2}^{\gamma}$).

МЕТОДЫ ВВЕДЕНИЯ ПРЕПАРАТОВ

Пероральное введение

Пероральный путь введения препа-
ратов имеет важное значение в со-
временной анестезиологической

практике (например, премедикация, анальгезия после небольших операций). Нередко также бывает необходимо продолжить сопутствующую медикаментозную терапию во время операции и после нее (например, антигипертензивные средства, антиангинальные препараты). Поэтому весьма важна оценка факторов, влияющих на абсорбцию перорально введенных медикаментов.

Технология приготовления таблеток и капсул очень тонка, так как для того чтобы их абсорбция стала возможной, необходима определенная последовательность растворения. Этот фактор может существенно влиять на скорость абсорбции и, следовательно, на медикаментозный эффект. Большинство препаратов растворяется в кислом желудочном соке, после чего интактные лекарственные вещества абсорбируются в верхних отделах кишечника. Однако некоторые лекарства разрушаются кислотами (например, омепразол, бензилпенициллин) или раздражают слизистую оболочку желудка (например, ацетилсалициловая кислота, фенилбутазон), поэтому они могут быть даны в виде препаратов, защищенных оболочкой. Лекарства, применяемые в растворах, часто абсорбируются быстрее, но они могут вызвать тошноту или рвоту сразу же после операции.

Эвакуация желудочного содержимого

Большинство лекарств абсорбируется лишь после прохождения через желудок, поэтому в случае задержки эвакуации желудочного содержимого их абсорбция изменяется. Более того, если пероральная терапия продолжается в период эвакуаторных нарушений, то препарат может аккумулироваться в желудке с последую-

Таблица 7.2. Возможные причины задержки эвакуации желудочного содержимого

Физиологические

Боль
Тревога
Беременность

Патологические

Кишечная непроходимость/острый живот
Острый гастропарез
Гастроэнтерит
Кетоацидоз
Электролитный дисбаланс
Гиперкальциемия
Мигрень
Диабет
Полимйозит, дерматомиозит
Системный склероз

Фармакологические

Опиоиды

Частичные и смешанные агонисты **опиоидов**
Бупренорфин
Пентазоцин
Мептазинол
Налбуфин

Нефопам

Антихолинергические

Атропин
Гиосцин
Ангигистаминные препараты
Фенотиазины
Трициклические антидепрессанты

Симпатомиметики

Изопреналин
Сальбутамол
Допамин
Алкоголь

щим массивным поступлением в тонкий кишечник после восстановления эвакуации, что приводит к передозировке. В табл. 7.2 представлены факторы, задерживающие эвакуацию из желудка; многие из них часто встречаются в анестезиологической практике.

Любой фактор, повышающий моторику верхних отделов кишечника (например, прокинетики), такие как метоклопрамид, сокращает время пребывания лекарственных веществ в зоне абсорбции и снижает общую биодоступность (т. е. количество абсорбированного лекарства).

Эффект первого прохождения

Прежде чем попасть в системную циркуляцию, препарат должен пройти через порталную циркуляцию, и в случае его экстенсивного метаболизма в печени или даже в кишечной стенке его абсорбция может быть существенно снижена; это называют эффектом первого прохождения. Например, для получения одинакового эффекта пероральные дозы морфина должны быть значительно выше внутримышечных. Другие препараты, чувствительные к метаболизму первого прохождения, включают петидин, допамин, изопреналин, пропранолол и глицеринтринитрат.

Подъязычное и зашеечное введение

Это целесообразный метод введения в том случае, если препарат является жирорастворимым и относительно легко проникает через слизистую оболочку рта. При этом избегается метаболизм первого прохождения. Существуют сублингвальные таблетки глицеринтринитрата и бупренорфина, а морфин выпускается как зашеечный препарат. Описаны леденцы с фентанилом для премедикации у детей, однако интерес к этому новому подходу ослабевает, отчасти по соображениям этического порядка.

Внутримышечное введение

Этот метод по-прежнему популярен в анестезиологии. Он помогает избежать проблем, связанных с высокой первоначальной концентрацией препарата в плазме после его быстрого внутривенного введения, избавляет от эффектов первого прохождения и относительно легок в выполнении. Однако абсорбция может быть не-

предсказуемой; введение некоторых препаратов особенно болезненно и вызывает раздражение (например, диклофенак); осложнения включают повреждение нервной и сосудистой ткани, а также непреднамеренное внутривенное введение. Частое и активное неприятие инъекций пациентами, особенно детьми, можно отнести к существенным недостаткам данного метода. Послеоперационное обезболивание с использованием этого пути осуществляется по-прежнему часто, при этом абсорбция может сильно варьировать. Например, после внутримышечного введения морфина пик его плазменной концентрации может отмечаться в любой момент в интервале от 5 до 60 мин – важное обстоятельство, иногда приводящее к невозможности обеспечить этим способом хорошую и надежную аналгезию.

Подкожное введение

Абсорбция очень чувствительна к изменениям кожной перфузии, и раздражение тканей может стать значительной проблемой. Вполне понятно, что подкожный путь введения мало используется в анестезиологической практике. Однако этот метод применяется в ряде центров для обеспечения послеоперационного обезболивания (особенно у детей) и имеет то преимущество, что его выполнение не требует непростого внутривенного доступа. Небольшая канюля, установленная подкожно во время анестезии, может относительно легко перемещаться в случае необходимости. Этот путь введения эффективно используется даже при контролируемой пациентом аналгезии (см. ниже). Гепарин, назначаемый с профилактической целью, конечно же, вводится подкожно.

Внутривенное введение

Болюс

Подавляющее большинство препаратов, используемых в анестезиологической практике, вводится внутривенно в виде болюсов; некоторые детали фармакокинетики такого введения были описаны выше. Серьезным недостатком данного метода является риск быстрой передозировки, особенно при введении препаратов с узким терапевтическим индексом и широкой индивидуальной вариабельностью фармакокинетики и фармакодинамики (т. е. большинство препаратов, применяемых в анестезиологии). Введенную дозу невозможно изъять; следовательно, непреложным правилом является медленное введение всех назначаемых внутривенно препаратов. В этом отношении рекомендации производителей лекарств нередко бывают настоящим сюрпризом: например, доза в 10 мг метоклопрамида должна вводиться в течение 1-2 мин.

Существенное влияние на максимальную плазменную концентрацию, достигаемую при болюсной внутривенной инъекции, оказывают лишь два фактора: скорость введения препарата и сердечный выброс. Следовательно, при внутривенной индукции анестезии у пожилых, ослабленных или гиповолемических пациентов имеется риск возникновения серьезных побочных эффектов, если введение препаратов осуществляется с той же скоростью, что у нормальных, здоровых пациентов.

Инфузия

Препараты могут вводиться путем инфузии с постоянной скоростью – метод, часто используемый при введении мышечных релаксантов, опиоидов и многих других препаратов,

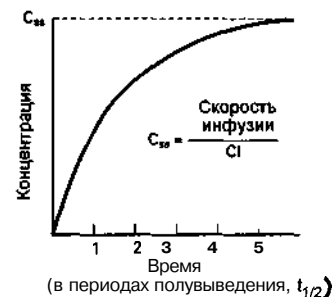


Рис. 7.6. Плазменная концентрация во время внутривенной инфузии с постоянной скоростью относительно времени, выраженного в периодах полувыведения C_{ss} – концентрация при стационарном состоянии, C_1 – клиренс

назначаемых пациентам в отделениях интенсивной терапии. Достигаемая во время инфузии плазменная концентрация может быть описана простой экспоненциальной кривой (рис. 7.6). Единственным фактором, влияющим на время достижения стабильной концентрации, является t_1 , т. е. максимальная концентрация достигается приблизительно после 4–5-кратного периода полувыведения. Таким образом, этот метод введения наиболее пригоден для препаратов с коротким периодом полувыведения, таких как глицерин-тринитрат, адреналин, допамин и альфентанил. Однако на практике он часто используется и для таких препаратов, как морфин. Если учесть, что $t_{1/2}$ морфина составляет 4 ч, то стабильная концентрация препарата будет достигнута только через 24 ч. Следовательно, при использовании этого метода требуется пристальное наблюдение, особенно в случае введения препаратов, имеющих активные метаболиты (в данном примере – морфин-6-глюкуронид).

Для определения концентрации, достигаемой при стабильном состоянии во время инфузии с посто-

янной скоростью, существует простое уравнение; оно основывается на том принципе, что при стабильном состоянии количество препарата, удаляемого из плазмы, равно количеству поступающего.

$$\text{Скорость инфузии} = Cl \times C_{ss}, \quad (7)$$

где C_{ss} – концентрация при стабильном состоянии.

Многие патологические состояния снижают клиренс препаратов и, следовательно, могут привести к неожиданно высокому уровню плазменной концентрации во время инфузии. Время полувыведения влияет не на C_{ss} , а лишь на скорость ее достижения.

Аналгезия, контролируемая пациентом

Использование АКП для устранения послеоперационной боли получило широкое распространение. Пациент управляет введением требуемого количества опиоидов, нажимая на кнопку специального устройства, что обеспечивает подачу небольшой болюсной дозы. Устанавливается также временной интервал, не допускающий введения очередного болюса прежде чем прекратится действие предыдущей дозы. Индивидуальная вариабельность фармакокинетики и фармакодинамики опиоидов чрезвычайно велика; АКП способна учесть эти различия и обеспечить прекрасную аналгезию (см. главу 4, том 2).

Ректальное введение

Этот метод позволяет избежать метаболизма первого прохождения и избавляет от необходимости инъекций. Он используется у детей (парацетамол, диклофенак) и взрослых (диклофенак) для послеоперационной аналгезии. Учитывая болезнен-

ность внутримышечного введения, следует признать ректальную форму диклофенака особенно целесообразной. Морфин также может быть назначен ректально.

Трансдермальное введение

Этим способом могут вводиться мощные препараты с высокой жирорастворимостью. Фармакологические свойства глицеринтринитрата делают его идеальным для этой методики. Трансдермальное введение гиосцина назначается при морской болезни и все шире применяется для предупреждения тошноты и рвоты в послеоперационный период. Система трансдермального введения фентанила эффективна при устранении боли, в частности у пациентов с терминальными стадиями рака.

Для достижения стабильного состояния плазменной концентрации может требоваться определенное время, поэтому во многих используемых устройствах предусмотрено содержание большого количества препарата в липком слое для обеспечения пациента нагрузочной дозой и сокращения этого периода. При стабильном состоянии концентрации трансдермальное введение имеет некоторое сходство с внутривенной инфузией. Однако после удаления липкого пластыря плазменная концентрация может снижаться относительно медленно благодаря созданному запасу препарата в окружающей коже; это наблюдается при использовании трансдермальных фентаниловых систем.

Ингаляция

Доставка летучих анестетиков обсуждается ниже, однако методом ингаляции могут вводиться и другие препараты, особенно бронходилататоры и стероиды. Атропин и адре-

налин, будучи введенными в трахеобронхиальное дерево, хорошо абсорбируются, что позволяет применять их в экстренных ситуациях, когда использование других доступов невозможно. Опиоиды, такие как фентанил и диаморфин, используются в виде растворов для ингаляций, однако этот способ не является рутинным.

Экстрадуральное введение

Это типичный для анестезиологической практики путь введения. Экстрадуральное пространство хорошо васкуляризировано, и значительные количества препарата могут абсорбироваться системно даже в случае непопадания иглы или канюли в сосуд.

Опиоиды диффундируют через твердую мозговую оболочку и воздействуют на спинальные опиоидные рецепторы, но значительная часть их эффекта при экстрадуральном введении обусловлена системной абсорбцией. К наблюдаемым осложнениям относятся субдуральная гематома, инфекция и непреднамеренная пункция твердой мозговой оболочки с последующей головной болью, а также спинальное введение препарата.

Спинальное введение

При спинальном введении препараты получают свободный доступ к нервной ткани спинного мозга, поэтому даже небольшие дозы быстро вызывают глубокий эффект, что является одновременно преимуществом и недостатком метода. Белковое связывание не оказывает существенного влияния в связи с относительно низкой концентрацией белка в СМЖ.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

Существуют три основных типа взаимодействия препаратов; ряд примеров приведен в табл. 7.3.

Химическое взаимодействие

При этом типе взаимодействия препараты, часто смешанные в одном шприце или емкости для инфузии, вступают в химическую реакцию, что приводит к нежелательным результатам. Например, при смешивании в одном шприце суксаметония и тиопентала (рН 10–11) первый гидролизуетсся и инактивируется. Прежде чем смешивать препараты, необходимо убедиться в их совместимости. Еще одним анестезиологическим примером химического взаимодействия может служить реакция трихлорэтилена с поглотителем углекислоты, в результате которой образуется токсичное соединение дихлорацетилена.

Фармакокинетическое взаимодействие

Абсорбция лекарства, особенно при пероральном введении, может изменяться другими препаратами. Ранее уже обсуждались фармакологические факторы, влияющие на эвакуацию желудочного содержимого (см. табл. 7.2). Вмешательство в белковое связывание (см. выше) часто служит причиной взаимодействия препаратов. Мы обсудим некоторые детали лекарственного метаболизма; в этом процессе есть немало потенциальных моментов, когда взаимодействие может произойти, например конкурирование за ферментативные системы, ингибирование или индуцирование ферментов. И наконец, лекарства могут изменять эли-

Таблица 7.3. Примеры взаимодействия препаратов в анестезиологии		
Тип взаимодействия	Препараты	Эффект
Химический	Тиопентал/суксаметоний Ампициллин/глюкоза или лактатсодержащие растворы Кровь/декстраны	Инактивация суксаметония Снижение мощности Формирование «монетных столбиков» Трудности в определении совместимости Токсичный дихлорацетилен
	Трихлорэтилен поглотитель углекислоты	
Фармако- кинетический	Опиоиды/многие лекар- ства Циметидин/индокаин Барбитураты/варфарин	Снижение оральной абсорб- ции Снижение клиренса Ослабление антикоагулиру- ющего действия
	Неостигмин/эфирные местные анестетики	Увеличение продолжитель- ности действия местного анестетика
Фармако- динамический	Бензодиазепины, опиоиды/ингаляционные анестетики	Снижение МАК
	Ингаляционные анестетики/мышечные релаксанты	Усиление релаксации
	Налоксон/морфин	Обращение действия (рецепторный антагонизм)
	Неостигмин/релаксанты Ингаляционный агент/ N_2O	Обращение действия Снижение МАК

минацию друг друга; в этом случае наиболее вероятным итогом является ингибирование.

Фармакодинамическое взаимодействие

Это наиболее часто наблюдаемый в анестезиологической практике тип взаимодействия. Он может быть неблагоприятным (например, усиление респираторной депрессии при применении опиоидов и ингаляционных анестетиков) или благоприятным (например, реверсия мышечных релаксантов неостигмином). В современной анестезиологии различия в качестве анестезии и восстановлении при их осуществлении опытным анестезиологом и новичком определя-

ются в числе прочих факторов тонким пониманием многих фармакодинамических взаимодействий.

ИНГАЛЯЦИОННЫЕ АНЕСТЕТИКИ

Механизм действия

Механизм действия ингаляционных анестетиков до настоящего времени неизвестен и представляет одну из величайших тайн современной фармакологии. Полное обсуждение множества различных теорий не входит в задачу данного руководства. Сила действия ингаляционных анестетиков связана, как правило, с их жирорастворимостью (взаимосвязь Мейера – Овертона; табл. 7.4), что и по-

Таблица 7.4. МАК кислорода и жирорастворимость (выраженная коэффициентом растворимости масло/газ)

Агент	МАК, %	Коэффициент растворимости масло/газ
N ₂ O	105	1,4
Десфлюран	7	18,7
Эфир	1,9	65
Энфлюран	1,68	98
Изофлюран	1,15	97
Галотан	0,78	220
Трихлорэтилен	0,17	960

Таблица 7.5. Растворимость летучих агентов в крови (выраженная коэффициентом растворимости кровь/газ)

Агент	Коэффициент растворимости кровь/газ
Десфлюран	0,42
N ₂ O	0,47
Изофлюран	1,4
Энфлюран	1,9
Галотан	2,3
Трихлорэтилен	9,0
Эфир	12,0

служило причиной развития концепции, согласно которой летучие анестетики растворяются в липидах клеточной мембраны неспецифическим образом, нарушая ее функцию и влияя тем самым на структуру и функцию протеинов (например, ионных каналов) в липидной оболочке. Однако существуют некоторые свидетельства того, что ингаляционные анестетики могут реализовывать свой эффект, прямо и специфически взаимодействуя с мембранными белками.

Сила действия

Сила действия классически определяется минимальной альвеолярной концентрацией. МАК – это альвеолярная концентрация ингаляционного анестетика, при которой у 50% пациентов со спонтанным дыханием не возникнет двигательного ответа на разрез кожи. МАК обратно пропорциональна жирорастворимости (см. табл. 7.4).

Начало действия

При рассмотрении начала действия ингаляционных анестетиков следует отметить их фундаментальное отличие от внутривенных агентов. Эффекты нелетучих препаратов связа-

ны с их **концентрацией** в плазме или тканях, чего нельзя сказать об ингаляционных анестетиках; в этом случае важное значение имеет парциальное давление агента, а не его концентрация. Следовательно, если ингаляционный анестетик хорошо растворим в крови, парциальное давление растет медленно, так как значительное количество агента растворяется. Таким образом, при

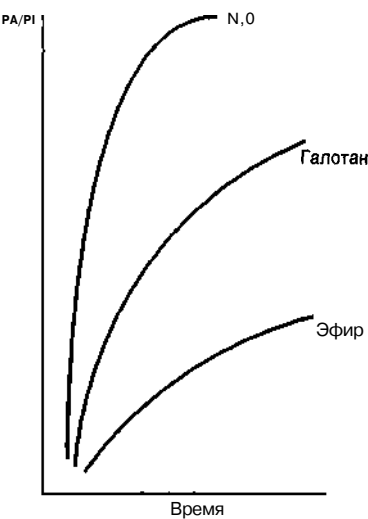


Рис. 7.7. Скорость, с которой P_A достигает P_I , связана со скоростью индукции анестезии. Агенты, нерастворимые в крови, эквивилибруются быстрее.

использовании агентов, растворимых в крови, начало анестезии бывает замедленным, а при относительно нерастворимых агентах – быстрым. Это правило применимо и для восстановления после анестезии. В табл. 7.5 приведены наиболее часто используемые ингаляционные анестетики (в порядке скорости наступления действия) и их относительная растворимость в крови (коэффициент растворимости кровь/газ). Эфир и трихлорэтилен для анестезии в настоящее время в Великобритании не применяются, однако они включены в список в силу их иллюстративности; кроме того, они продолжают использоваться в некоторых странах.

Предполагается, что альвеолярное парциальное давление (P_A) эквивалентно парциальному давлению в церебральных артериях, а следовательно, и глубине анестезии. При фиксированном парциальном давлении вдыхаемого газа (P_I) скорость, с которой P_A приближается к P_I , связана со скоростью наступления действия (рис. 7.7). Она высока у агентов с низкой растворимостью в крови (например, N_2O) и относительно низка у более растворимых агентов (например, галотан).

Ясно, что растворимость анестетика в крови является основной детерминантой скорости наступления анестезии, но значительное влияние могут оказывать и другие факторы. Важное значение имеет скорость поступления анестетика в альвеолы; следовательно, повышение P_I при установке испарителя (фактор, лимитированный раздражающим влиянием на дыхательные пути у паци-

ентов со спонтанным дыханием), уменьшение мертвого пространства наркозного аппарата и увеличение альвеолярной вентиляции повышают скорость индукции анестезии. При сниженном сердечном выбросе относительно меньшее количество анестетика удаляется из альвеол и P_A растет, быстрее приближаясь к P_I . Следовательно, индукция анестезии у пациентов со сниженным сердечным выбросом осуществляется быстрее, и наоборот. Как скорость поступления анестетика, так и сердечный выброс оказывают особенно значительное влияние при использовании агентов, относительно растворимых в крови; в случае применения нерастворимых агентов (например, N_2O) степень влияния ниже.

Нарушение вентиляционно-перфузионного соотношения может уменьшить скорость индукции; этот эффект более значим в случае использования низкорастворимых агентов. Например, при коллапсе одного легкого (т. е. перфузируемого, но не вентилируемого) повышение вентиляции или вдыхаемой концентрации анестетика типа галотана будет способствовать компенсации. Однако этого не произойдет при применении N_2O .

РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

- Calvey T.N., Williams N.E., 1991, Principles and practice of pharmacology for anaesthetists, 2nd edn. Blackwell Scientific Publications, Oxford.
- Wood M., Wood A.J.J., 1990, Drugs and anaesthesia, 2nd edn. Williams & Wilkins, Baltimore.
- Mueller R.A., Lundberg D.B., 1992, Manual of drug interactions for anaesthesiology, 2nd edn. Churchill Livingstone, New York.

8. Ингаляционные анестетики

Летучие и газообразные анестетики по-прежнему широко применяются для поддержания анестезии, а в некоторых ситуациях и для вводного наркоза. Во многих случаях для поддержания анестезии целесообразно использование смеси 66% N_2O в кислороде и невысокой концентрации летучего анестетика, хотя по ряду причин, обсуждающихся ниже, возможны ситуации, когда анестезиолог мог бы активно избегать применения закиси азота.

КАЧЕСТВА ИДЕАЛЬНОГО ИНГАЛЯЦИОННОГО АНЕСТЕТИКА

1. Имеет приятный запах, не раздражает дыхательные пути и обеспечивает приятную и быструю индукцию анестезии.

2. Обладает низкой растворимостью кровь/газ, которая обеспечивает быстрый вводный наркоз и быстрое пробуждение.

3. Химически стабилен при хранении и не взаимодействует с материалами анестезиологического контура или с сорбентами.

4. Не является ни взрывоопасным, ни пожароопасным.

5. Обладает способностью вызывать потерю сознания с аналгезией и предпочтительно с некоторой степенью мышечной релаксации.

6. Достаточно мощный, что по-

зволяет в случае необходимости использовать высокие концентрации вдыхаемого кислорода.

7. Не метаболизируется в организме, не является токсичным и не вызывает аллергических реакций.

8. Вызывает минимальную депрессию сердечно-сосудистой и дыхательной системы и не взаимодействует с другими препаратами, часто применяемыми при анестезии, например прессорными аминами или катехоламинами.

9. Совершенно инертен, а также быстро и полностью выводится через легкие в неизменном виде.

Ни один из известных ингаляционных анестетиков не приближается к стандартным требованиям, предъявляемым к идеальному агенту.

Минимальная альвеолярная концентрация анестетика

МАК – это минимальная альвеолярная концентрация анестетика, которая при давлении в 1 абсолютную атмосферу предотвращает двигательный ответ на стандартные стимулы у 50% лиц. Анестезия скорее связана с парциальным давлением ингаляционного агента в мозге, нежели с процентным отношением его концентрации в альвеолах, но термин МАК получил широкое признание как индекс анестетической силы

при ее измерении. Он применим ко всем ингаляционным анестетикам и позволяет проводить сравнительную оценку различных препаратов. Однако он представляет лишь одну точку на кривой «доза–ответ»; 1 МАК одного препарата эквивалентна анестетической силе другого, но это не означает, что данные препараты эквипотентны при 2 МАК. Тем не менее в общем смысле 0,5 МАК одного анестетика в комбинации с 0,5 МАК другого в целом приближается к 1 МАК.

Значения МАК для анестетиков, приведенные в Приложении II (см. том 2), были получены экспериментально у добровольцев, вдыхавших смесь анестетика с кислородом. Значения МАК изменяются в условиях, перечисленных ниже.

1. МАК снижается в присутствии препаратов премедикации.

2. МАК снижается в присутствии закиси азота.

3. МАК может изменяться при некоторых заболеваниях; например, она повышается при тиреотоксикозе и снижается при микседеме.

4. МАК возрастает при пирексии.

5. Симпатoadреналовая стимуляция, вызванная, например, гиперкапнией, сопровождается повышением МАК.

6. МАК снижается с возрастом. У новорожденных и детей МАК выше, чем у взрослых, и с возрастом уменьшается. Для галотана МАК составляет почти 1,1% у новорожденных, 0,95% – у грудных детей, 0,9% – у детей от 1 года до 2 лет, 0,75% – в 40-летнем возрасте и 0,65% – у лиц старше 80 лет.

7. Препараты, влияющие на высвобождение нейротрансмиттеров в ЦНС, изменяют МАК. Значения МАК повышаются в присутствии эфедрина, амфетамина или ипрониазида и снижаются с помощью ре-

зерпина, метилдопа, панкурониума и клонидина.

8. МАК изменяется с атмосферным давлением, поскольку анестетический потенциал связан с парциальным давлением. Например, МАК для энфлюрана составляет 1,68% (1,66 кПа) при давлении в 1 абсолютную атмосферу (абс. атм.), но 0,84% (тем не менее 1,66 кПа) – при давлении в 2 абс. атм.

Отдельные анестетики

Физические и фармакологические свойства ингаляционных анестетиков приведены в Приложении II (см. том 2). Структурные формулы агентов рассматриваются в этой главе и показаны на рис. 8 1.

РЕДКО ПРИМЕНЯЕМЫЕ АНЕСТЕТИКИ

Диэтиловый эфир

Эфир для наркоза в странах Запада больше не применяется ввиду его легкой воспламеняемости, но он по-прежнему широко используется в слаборазвитых странах. В связи с этим ниже приведено его краткое описание.

Эфир представляет собой бесцветную и очень летучую жидкость с характерным запахом. В воздухе он образует смеси, горящие голубым пламенем, а в среде, обогащенной кислородом, – взрывчатые соединения. Диапазон его воспламеняемости составляет 1,9–48% в воздухе и 2,0–82% – в кислороде.

Эфир разлагается под воздействием воздуха, света и тепла (при нагревании); наиболее важными продуктами его разложения являются ацетальдегид и пероксид эфира. Эфир должен храниться в прохладном месте в светонепроницаемых флаконах.

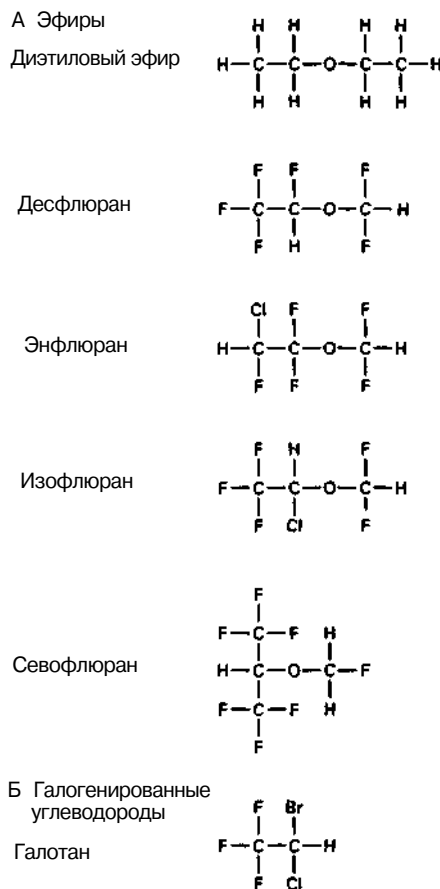


Рис. 8.1. Структурные формулы ингаляционных анестетиков.

Поступление и распределение

Диэтиловый эфир имеет относительно высокий коэффициент растворимости кровь/газ- 12, поэтому скорость уравнивания альвеолярной и вдыхаемой концентрации невелика. Кроме того, диэтиловый эфир раздражает дыхательные пути, ввиду чего вдыхаемая концентрация должна увеличиваться медленно. Суммарный эффект состоит в увеличении продолжительности индукции анестезии; восстановление тоже медленное.

Центральная нервная система

Как и при использовании других общеанестезирующих средств, здесь наблюдается депрессия коры, что сначала приводит к потере высших рефлексов, а затем к депрессии. Поскольку индукция анестезии при использовании эфира проходит очень медленно, легко определяются классические фазы анестезии; они детально описаны в главе 19 и показаны на рис. 19.2.

Угнетение дыхательного центра предшествует депрессии вазомоторного центра. Эфирная анестезия связана со стимуляцией симпатико-адреналовой системы и повышением уровня циркулирующих катехоламинов, которые компенсируют прямой миокардиодепрессивный эффект агента.

Дыхательная система

Диэтиловый эфир раздражает дыхательные пути, вызывая кашель, задержку дыхания и профузную секрецию всех секретирующих желез слизистой оболочки, включая слюнные железы и железы бронхиального дерева и респираторного тракта. Поэтому необходима премедикация атропином или гиосцином.

Диэтиловый эфир стимулирует вентиляцию, и минутный объем поддерживается при углублении анестезии до наступления хирургической стадии наркоза; затем наблюдается постепенное уменьшение альвеолярной вентиляции с приближением четвертой фазы третьей стадии, как показано на рис. 19.2. Во время эфирной анестезии часто отмечается напряжение артериальной углекислоты приблизительно в 4 кПа; P_{aCO_2} не превышает нормы до тех пор, пока альвеолярная концентрация эфира не достигнет 6%.

Ларингоспазм при индукции ане-

стезии диэтиловым эфиром возникает нечасто, но во время поддерживающей анестезии наблюдается расширение бронхов и бронхиол; одно время диэтиловый эфир рекомендовался для лечения бронхоспазма.

Сердечно-сосудистая система

In vitro диэтиловый эфир оказывает прямое депрессивное действие на миокард, но во время начальных фаз клинической анестезии обычно отмечается небольшое изменение минутного объема сердца, артериального давления или сосудистого сопротивления. Однако у пациентов, получающих бета-блокаторы или ганглиоблокаторы (или их комбинацию с субарахноидальной или субдуральной анестезией), не прямой симпатoadреналовый стимулирующий эффект диэтилового эфира устраняется и угнетение миокарда может стать клинически значимым. Во время глубоких фаз анестезии сердечный выброс снижается в результате угнетения миокарда.

Аритмия редко возникает при эфирном наркозе; не отмечается сенсibilизации миокарда к циркулирующим катехоламинам.

Система пищеварения

Слюнная и желудочная секреция повышается в начальные фазы анестезии и снижается при наступлении глубокого наркоза. Гладкие мышцы кишечника угнетаются пропорционально концентрации эфира в крови. Использование эфира обуславливает очень высокую частоту послеоперационной тошноты и рвоты, что объясняется следующим:

- 1) часто раствора проглатывается со слюной и вызывает раздражение желудка;
- 2) стимуляция рвотного центра.

Скелетные мышцы

Эфир расслабляет скелетную мускулатуру по двум механизмам: 1) угнетение спинальных рефлексов; 2) блокада конечных моторных пластинок по постсинаптическому механизму, аналогичному (но не абсолютно идентичному) таковому у d-тубокурарина. Таким образом, эфир потенцирует эффект недеполяризующих миорелаксантов.

Матка и плацента

Во время начальных фаз наркоза беременная матка не затрагивается, но при глубокой анестезии наблюдается ее релаксация. Проникновение агента через плаценту вызывает депрессию плода.

Метаболизм

По меньшей мере 15% эфира метаболизируется до CO_2 и воды. Примерно 4% эфира метаболизируется в печени до ацетальдегида и этанола.

Эфир стимулирует глюконеогенез и, следовательно, вызывает гипергликемию.

Клиническое применение эфира

Эфир имеет гораздо большую терапевтическую широту, чем галотан, энфлюран или изофлюран, поэтому его введение более безопасно в руках неопытного врача или в случае использования некалиброванного испарителя. Благодаря его высокому коэффициенту растворимости кровь/газ и раздражающим свойствам (для дыхательных путей) индукция анестезии бывает очень медленной.

Введение эфира осуществляется обычно с помощью анестезиологической системы с некалиброванным

испарителем (бутыль Boyle) или калиброванным испарителем (ЕМО, который может быть использован как проточный или как термокомпенсаторный испаритель). Он может безопасно использоваться в закрытом контуре со щелочным сорбентом углекислоты. Иногда эфир вводится с помощью маски Schimmelbusch.

Для индукции анестезии требуется концентрация паров до 20%; легкая анестезия может поддерживаться при 3–5%, а глубокая – при 5–6% вдыхаемой концентрации.

Скрытое тепло испарения эфира составляет 374 Дж/г (для сравнения: у галотана – 147 Дж/г), поэтому необходимо избегать значительного охлаждения, способного снизить скорость испарения. Таким образом, в эфирных испарителях предусмотрено уменьшение охлаждения (например, применение большой водяной рубашки в испарителе ЕМО).

Эфир не следует применять у пациентов с диабетом или тяжелым заболеванием печени. Его введение не рекомендуется пациентам с лихорадкой, особенно детям, ввиду возможного развития судорог.

АНЕСТЕТИКИ, НАИБОЛЕЕ ЧАСТО ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

В странах Запада обычно применяют один из трех современных летучих анестетиков: галотан, энфлюран и изофлюран, испаряемые в смеси с закисью азота в кислороде. В последние годы применение галотана снизилось, особенно в Северной Америке, из-за медико-юридического давления в связи с очень редко появляющейся гепатотоксичностью. Хотя для Европы этот вопрос стоит менее остро, прослеживается четкая тенденция к отказу от повторного проведения галотановой анестезии.

Кроме того, существует проблема выбора одного из трех агентов, который нередко основывается на относительно небольших различиях в физических и фармакологических свойствах.

Дальнейшее рассмотрение этих агентов с проведением сравнения их фармакологических свойств может тяготеть к преувеличению различий между ними. Однако одинаково удовлетворительные результаты анестезии могут быть получены у пациентов с помощью любого из этих трех агентов.

Галотан

Галотан (2-бromo-2-хлоро-1,1,1-трифторэтан) был синтезирован в 1951 г. и применен в клинической практике в Англии в 1956 г. Это бесцветная жидкость с относительно приятным запахом; на свету она разлагается. Добавление 0,01% тимола и хранение в бутылках янтарного цвета позволяет сохранить его в стабильном состоянии. Хотя галотан разлагается щелочным сорбентом углекислоты, он может безопасно использоваться в этой смеси. В испарителях и дыхательных системах он вызывает коррозию металлов. При наличии влаги коррозии подвергаются алюминий, магний, олово, свинец и сплавы. Хранят галотан в закрытых контейнерах, оберегая его от света и тепла.

Поступление и распределение

Галотан имеет относительно низкий коэффициент растворимости кровь/газ – около 2,5, поэтому индукция анестезии проходит относительно быстро. Однако для того чтобы альвеолярная вдыхаемая концентрация достигла 50% вдыхаемой концентрации (рис. 8.2), может потребоваться не менее 30 мин; это медленнее,



Рис. 8.2. Отношение фракционной альвеолярной (F_A) концентрации к фракционной вдыхаемой (F_I) концентрации закиси азота, изофлюрана, энфлюрана и галотана в первые 10 мин анестезии. График F_A/F_I отражает скорость, с которой альвеолярная и вдыхаемая концентрации приходят в состояние равновесия. Наибольшая скорость отмечается у агентов с низким коэффициентом разделения кровь/газ.

чем у изофлюрана и энфлюрана. Как и при других летучих агентах, обычно применяется техника «избыточного давления» и индуцируется галотановая анестезия при концентрации, в 2 или 3 раза превышающей МАК (0,75%); вдыхаемая концентрация снижается при достижении стабильного уровня анестезии.

Метаболизм

Примерно 20% галотана метаболизируется в печени, обычно по оксидазному пути. Конечные продукты выделяются с мочой. Главными метаболитами являются бром, хлор, трифторуксусная кислота и трифтор-ацетилэтаноловый амид.

Небольшое количество галотана может подвергаться восстановительному метаболизму, особенно при гипоксемии и стимуляции печеночных микросомных ферментов энзиминдуцирующими агентами, такими как фенobarбитал. Редуктивный ме-

таболизм может привести к образованию реактивных метаболитов и соединений фтора, хотя обычно сывороточная концентрация ионов фтора бывает значительно ниже той, которая, вероятно, может вызвать нарушение почечной функции.

Дыхательная система

Галотан является нераздражающим агентом, приятным для вдыхания при индукции анестезии. Наблюдается быстрая потеря глоточных и гортанных рефлексов, а также угнетение слюноотделения и бронхиальной секреции. У больных без премедикации галотановая анестезия сопровождается повышением ЧД и снижением закрытого объема. Pa_{CO_2} повышается по мере углубления галотановой анестезии.

Галотан вызывает дозозависимое снижение функции реснитчатого эпителия, которое может сохраняться в течение нескольких часов после анестезии. Это может способствовать послеоперационной задержке мокроты.

Галотан предотвращает бронхоспазм и снижает сопротивление дыхательных путей у пациентов с бронхоконстрикцией, возможно, посредством центрального угнетения рефлексов бронхоспазма и расслабления бронхиальных гладкомышечных волокон. Предполагается, что галотан оказывает влияние на Р-миметический эффект в бронхиальных мышцах.

Сердечно-сосудистая система

Галотан является мощным депрессантом сократительной функции миокарда и метаболической активности сердечной мышцы вследствие угнетения потребления глюкозы клетками миокарда. Во время искусственной вентиляции галотано-

вая анестезия сопровождается связанным с дозой угнетением сердечного минутного объема (при снижении миокардиальной сократимости) с некоторым влиянием на периферическое сопротивление. Таким образом, происходит снижение АД, а также повышение правопредсердного давления. У пациентов со спонтанным дыханием некоторые из этих эффектов могут компенсироваться небольшим увеличением P_{aCO} что приводит к снижению системного сосудистого сопротивления и смещению величины минутного объема сердца к начальному значению в результате не прямой симпатoadреналовой стимуляции.

Гипотензивный эффект галотана усиливается при снижении ЧСС, которая часто сопровождает галотановую анестезию. Антагонизм брадикардии при введении атропина часто приводит к повышению АД.

Снижение миокардиальной сократимости связано с уменьшением потребности миокарда в кислороде и сокращением коронарного кровотока. При условии отсутствия неуместного повышения левожелудочкового диастолического давления и гипертензии выбор галотана может быть предпочтительным у пациентов с заболеванием коронарных артерий из-за уменьшения потребности кислорода, которое обусловлено низкой ЧСС и снижением сократимости.

Депрессивное влияние галотана на минутный объем сердца усиливается при наличии β -блокады.

Во время галотановой анестезии очень часто возникают нарушения ритма сердца, гораздо чаще, чем при эфирной, энфлюрановой или изофлюрановой анестезии. Аритмии обусловлены следующим:

1) повышенной возбудимостью миокарда, которая усиливается в

присутствии гиперкапнии, гипоксемии или повышенного количества циркулирующих катехоламинов;

2) брадикардией, вызванной центральной **вагусной** стимуляцией.

Во время локальной инфильтрации растворами местных анестетиков с адреналином наблюдаются мультифокальные желудочные экстрасистолы и синусовая тахикардия; сообщалось также о случаях остановки сердца. Следовательно, при применении таких растворов необходимо соблюдать особую осторожность. Рекомендуются следующие:

1) избегать гипоксемии и гиперкапнии;

2) избегать концентраций адреналина более 1 : 100 000;

3) у взрослых избегать дозировок, превышающих 10 мл раствора адреналина 1 : 100 000 за 10 мин, или 30 мл/ч.

Желудочно-кишечный тракт

Угнетается моторика ЖКТ. После анестезии изредка бывают выраженная тошнота и рвота.

Матка

Галотан расслабляет мускулатуру матки и может вызывать послеродовые кровотечения. Считается, что концентрация меньше 0,5% не связана с увеличением кровопотери при анестезии, проводимой по поводу кесарева сечения, но такая концентрация вызывает повышение кровопотери во время терапевтического аборта.

Скелетные мышцы

Галотан вызывает релаксацию скелетных мышц и потенцирует недеполяризующие миорелаксанты. В послеоперационный период часто

наблюдаются ознобы; это увеличивает потребность в кислороде и приводит к гипоксемии, если не применяется кислород.

Печеночная дисфункция, связанная с анестезией галотаном

После анестезии галотаном могут возникать функциональные расстройства двух типов. Расстройства первого типа выражены умеренно и связаны с печеночной дисфункцией, устанавливаемой по данным функциональных тестов. Эти изменения транзиторны и обычно исчезают через несколько дней. Сходные изменения функции печени выявляются также при тестировании после анестезии энфлюраном и (в меньшей степени) после анестезии изофлюраном.

Дисфункция печени этого субклинического типа выявляется при повышении концентрации глутатион-трансферазы и обусловлена, вероятно, особенностями метаболизма галотана в печени, где он реагирует с печеночными макромолекулами, что приводит к развитию некроза тканей, который усугубляется гипоксией.

Второй тип печеночной дисфункции чрезвычайно редок и проявляется тяжелой желтухой, прогрессирующей до быстротекущего некроза печени. Смертность в таких случаях весьма высока и составляет, по разным данным, от 30 до 70%. Вероятность возникновения дисфункции этого типа повышается при повторных воздействиях галотана. Механизм развития указанных изменений связан, вероятно, с образованием комплекса гаптен-белок. Гаптен является, по-видимому, одним из метаболитов галотана, скорее всего трифторацетил(ТФА)-галогенидом, поскольку у больных желтухой, возникшей вследствие галотановой

анестезии, в настоящее время выявлены антитела к ТФА-белкам.

Печеночная дисфункция второго типа после галотановой анестезии наблюдается чрезвычайно редко - столь редко, что проведение строго контролируемых исследований этого состояния представляется исключительно трудным, в связи с чем данная проблема в последние 10-15 лет стала предметом серьезных разногласий. Тем не менее как результат такого подхода в Комитете по безопасности в медицине были даны следующие рекомендации в отношении анестезии галотаном:

1) следует тщательно собрать анестезиологический анамнез для установления предыдущей экспозиции и реакции на галотан;

2) следует избегать повторного применения галотана в течение 3 мес после первой экспозиции, если только это не перевешивается клиническими соображениями,

3) указания в анамнезе на необъяснимую желтуху или пирексию после предыдущего использования галотана служат абсолютным противопоказанием для его последующего применения у данного пациента.

Частота галотановой гепатоинтоксикации в педиатрической практике чрезвычайно низка, хотя и появляются сообщения о подобных случаях у детей. Тем не менее галотан остается препаратом выбора в педиатрической анестезии, он предпочтительнее изофлюрана или энфлюрана.

Итак, галотан является весьма ценным ингаляционным анестетиком. Его главные преимущества таковы:

1) быстрая и гладкая индукция анестезии;

2) минимальная стимуляция слюнных и бронхиальных желез; нет

необходимости предварительного назначения атропина;

- 3) бронходилатация;
- 4) релаксация мышц,
- 5) относительно быстрое пробуждение.

Недостатки галотана:

- 1) плохая аналгезия;
- 2) возникновение аритмии;
- 3) послеоперационный озноб;
- 4) возможная интоксикация печени, особенно при повторном применении.

Энфлюран

Энфлюран (2-хлоро-1,1,2-трифторэтилдиформетилэфир) был синтезирован в 1963 г. и впервые испытан в клинике в 1966 г. Он был введен в клиническую практику в США в 1971 г.

Физические свойства

Энфлюран – чистая, бесцветная летучая жидкость для анестезии с приятным эфирным запахом. Он не воспламеняется в клинических концентрациях, стабилен в присутствии щелочного сорбента углекислоты и не вызывает коррозии металлов.

Поступление и распределение

Энфлюран имеет низкий коэффициент растворимости кровь/газ (1,9), что обуславливает быстрое установление равновесия между альвеолярным и вдыхаемым парциальным давлением. Таким образом, индукция анестезии и восстановление проходят быстро (см. рис. 8 2).

Метаболизм

Приблизительно 2,5% абсорбированной дозы метаболизируется до фтора. Как и у других эфирных анесте-

тиков (диэтиловый эфир и изофлюран), присутствие эфирной связи снижает стабильность молекулы. Дефлюоризация энфлюрана повышается у пациентов, леченных изониазидом, а не классическим ферментирующим агентом, таким как фенobarбитал. Сывороточная концентрация ионов фтора у пациентов с ожирением возрастает после введения энфлюрана. На сегодняшний день результаты интенсивных исследований не смогли доказать, что сывороточные концентрации ионов фтора достигают токсического уровня после энфлюрановой анестезии.

Дыхательная система

Энфлюран является раздражающим агентом и не повышает секреции слюнных и бронхиальных желез; таким образом, ингаляционная индукция анестезии относительно приятна и быстра. Как и другие летучие анестетики, энфлюран вызывает дозозависимое угнетение альвеолярной вентиляции при снижении дыхательного объема и повышении ЧД у пациентов без премедикации.

Сердечно-сосудистая система

Энфлюран вызывает дозозависимое угнетение сократимости миокарда, что приводит к уменьшению минутного объема. В связи с небольшим снижением системного сопротивления сосудов это приводит к дозозависимому падению артериального давления. Так как энфлюран в отличие от галотана не имеет центральных вагусных эффектов, гипотензия приводит к рефлекторной тахикардии. Энфлюрановая анестезия связана с гораздо меньшей частотой аритмий, чем галотановая, и гораздо меньшей сенсibilизацией миокарда к катехоламинам (эндогенным или экзогенным).

Матка

Энфлюран расслабляет мышцы матки в зависимости от полученной дозы.

Центральная нервная система

Энфлюран вызывает дозозависимое подавление активности на ЭЭГ, но в средних и высоких концентрациях (более 3%) он обуславливает появление эпилептиформных пароксизмальных пиков активности и угнетение всплесков. Они усиливаются при гипоксии. Изредка могут иметь место подергивания лицевых мышц и мышц рук. Следует избегать применения энфлюрана у пациентов с эпилепсией.

Мышечная релаксация

Энфлюран вызывает дозозависимую мышечную релаксацию с потенцированием недеполяризующих миорелаксантов в большей степени, чем это наблюдается при введении галотана.

Гепатотоксическое действие

Опубликованы сообщения о ряде случаев заболевания желтухой вследствие применения энфлюрана; после энфлюрановой анестезии наблюдаются также нарушения печеночных ферментов, хотя и в меньшей степени, чем после галотана.

Сообщалось и о развитии перекрестной сенсибилизации между галотаном и энфлюраном, поэтому следует избегать многократного введения галотана и энфлюрана в течение коротких периодов времени.

В заключение отметим, что энфлюран представляет полезную альтернативу галотану. Его главные преимущества:

- 1) быстрая индукция анестезии и пробуждение;
- 2) небольшая биотрансформация и, следовательно, низкий риск печеночной дисфункции;
- 3) мышечная релаксация;
- 4) низкая частота аритмий даже в присутствии высоких концентраций катехоламинов.

Недостатком энфлюрана является его способность вызывать судорожную активность, выявляемую на ЭЭГ.

Изофлюран

Изофлюран (1-хлоро-2,2,2-трифтор-этилдиформетилэфир) является изомером энфлюрана, синтезированным в 1965 г. Клинические испытания были проведены в 1970 г., но из-за поспешного лабораторного отчета о его канцерогенности (которая впоследствии не подтвердилась) он не был рекомендован Управлением по продуктам питания и лекарственным препаратам в США до 1980 г.

Физические свойства

Изофлюран - бесцветная летучая жидкость с острым запахом. Он стабилен и не взаимодействует с металлом и другими субстанциями. Он не требует консервантов, не воспламеняется в клинических концентрациях.

Поступление и распределение

Изофлюран – наименее растворимый (за исключением десфлюрана) из всех современных ингаляционных агентов, поэтому его альвеолярная концентрация быстрее уравнивается с концентрацией во вдыхаемой смеси. Парциальное давление изофлюрана в альвеолах (или ар-

териях) через 4-8 мин достигает 50% парциального давления вдыхаемой смеси, а через 15 мин - 60% (см. рис. 8.2). Однако скорость индукции анестезии ограничена из-за резкого запаха паров изофлюрана и в клинических условиях может не превышать скорости индукции, достигаемой при применении галотана. Частота возникновения кашля или задержки дыхания во время индукции анестезии изофлюраном значительно выше, чем при использовании галотана.

Метаболизм

Метаболизируется приблизительно 0,17% абсорбированной дозы. Метаболические процессы протекают преимущественно в форме окисления с образованием дифторэтанола и трифторуксусной кислоты; первый расщепляется до муравьиной кислоты и фтора. Благодаря минимальному метаболизму в сыворотке крови определяются лишь очень низкие концентрации ионов фтора даже в случае пролонгированного введения агента. Минимальный метаболизм практически исключает интоксикацию печени и почек.

Дыхательная система

Подобно галотану и энфлюрану, изофлюран вызывает дозозависимое угнетение вентиляции; наблюдаются снижение дыхательного объема, но повышение ЧД при отсутствии опиоидов.

Сердечно-сосудистая система

In vitro изофлюран является миокардиальным депрессантом, но при его клиническом использовании наблюдается гораздо меньшее угнетение минутного объема, чем в случае галотана или энфлюрана.

Системная гипотензия возникает преимущественно вследствие снижения системного периферического сопротивления сосудов. Аритмии наблюдаются редко; отмечается слабая сенсibilизация миокарда к катехоламинам.

Помимо дилатации системных артериол, изофлюран вызывает расширение коронарных артерий. В последнее время высказывались противоречивые мнения относительно безопасности изофлюрана у пациентов с заболеванием коронарных артерий ввиду возможного возникновения синдрома коронарного обкрадывания; расширение нормальной коронарной артерии обеспечивает низкое сопротивление потоку и может снизить перфузию через стенозированные сосуды. Было показано, что изофлюран действует на малые артериолы (которые делают синдром обкрадывания теоретически возможным), однако этот эффект, по-видимому, имеет место только при концентрации в конце выдоха более 0,5%. Появление ишемии миокарда в клинической практике может быть обусловлено, помимо коронарной вазодилатации, множеством факторов, включающих тахикардию, гипотензию, повышение конечно-диастолического давления в левом желудочке и снижение эластичности желудочков. Эти факторы следует учитывать при диагностике синдрома коронарного обкрадывания, вызванного изофлюраном.

Матка

Изофлюран воздействует на беременную матку точно так же, как галотан и энфлюран.

Центральная нервная система

Низкие концентрации изофлюрана не вызывают каких-либо изменений

церебрального кровотока при наркопии. В этом отношении агент превосходит энфлюран и галотан, которые вызывают церебральную вазодилатацию. Однако высокие вдыхаемые концентрации изофлюрана вызывают дилатацию и увеличивают церебральный кровоток. Он не вызывает судорожной активности на ЭЭГ.

Мышечная релаксация

Изофлюран вызывает дозозависимое угнетение нейромышечной проводимости с потенцированием недеполяризующих миорелаксантов.

Преимущества изофлюрана:

- 1) быстрая индукция анестезии и пробуждение;
- 2) минимальная биотрансформация с низким риском печеночной или почечной интоксикации;
- 3) сердечно-сосудистая стабильность;
- 4) мышечная релаксация.

Недостатки изофлюрана:

1) резкий запах, делающий ингаляционную индукцию довольно неприятной для пациентов процедурой, особенно для детей; кроме того, это ограничивает скорость индукции анестезии,

2) коронарная вазодилатация с возможным развитием синдрома коронарного обкрадывания при высоких вдыхаемых концентрациях.

Сравнительная характеристика галотана, энфлюрана и изофлюрана

Фармакокинетика

Скорость установления равновесия альвеолярной и вдыхаемой концентраций зависит от коэффициента растворимости кровь/газ. Скорость захвата изофлюрана выше, чем у

энфлюрана, и значительно выше, чем у галотана, хотя она гораздо ниже, чем у закиси азота (см. рис. 8.2). Однако скорость индукции анестезии с изофлюраном может снижаться из-за острого запаха агента (в сравнении с более приятным запахом галотана и энфлюрана).

При пробуждении скорость выявления изофлюрана выше, чем у галотана или энфлюрана. Хотя возможно использование чувствительных тестов психомоторной деятельности для демонстрации более быстрого пробуждения после изофлюрановой анестезии (в сравнении с энфлюрановой анестезией, восстановление после которой, однако, быстрее, чем после галотановой анестезии), тест «полного пробуждения» показал отсутствие существенного различия в пробуждении между этими тремя агентами. Восстановление после применения этих трех агентов до состояния, когда пациент способен отвечать на вопросы, составляет 10-15 мин с момента прекращения подачи агента после 1-2-часовой анестезии. Более длительный наркоз уменьшает скорость пробуждения вследствие большего насыщения тканей.

Дыхательная система

У нестимулированных добровольцев энфлюран вызывает большее угнетение дыхания, чем изофлюран, который в свою очередь обладает более депрессивным действием на вентиляцию, чем галотан (рис. 8.3). Закись азота не вызывает гиперкапнии, поэтому снижение вдыхаемой концентрации летучего анестетика посредством добавления закиси азота сопровождается меньшим угнетением дыхания. Кроме того, хирургическая стимуляция ответственна за существенный антагонизм дыхательной депрессии во время анесте-

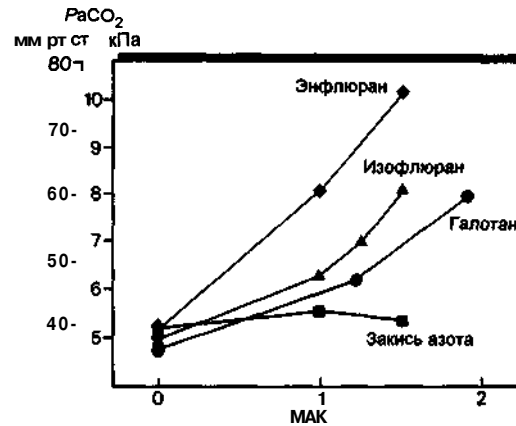


Рис. 8.3. Влияние энфлюрана, изофлюрана, галотана и закисы азота при эквивалентных МАК на P_{aCO_2} при спонтанной вентиляции у здоровых добровольцев. (Закись азота применялась в гипербарической камере.)

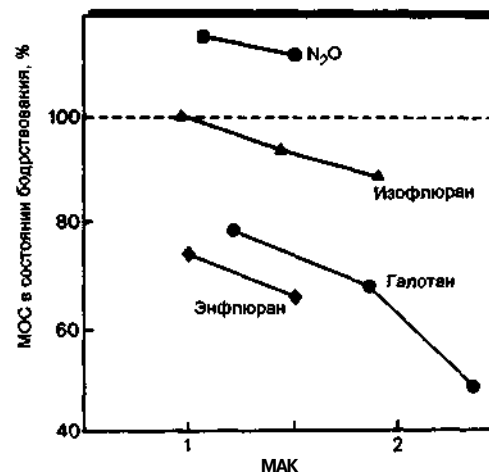


Рис. 8.4. Сравнительные данные: влияние закисы азота, изофлюрана, галотана и энфлюрана на минутный объем сердца (МОС) у здоровых добровольцев. МАК — минимальная альвеолярная концентрация.

зии, и P_{aCO_2} не достигает показанных на рис. 8.3 значений при операции.

Для всех трех агентов депрессия дыхания связана с угнетением об-

щего потребления кислорода в организме и продукцией CO_2 .

При операции анестезиологический метод, включающий спонтанное дыхание закись азота в смеси с кислородом при добавлении галотана или изофлюрана (вдыхаемая концентрация в целом приближается к 1-1,5 МАК), часто приводит к значениям P_{aCO_2} в диапазоне 5,3-6,7 кПа (40-50 мм рт.ст.).

Сердечно-сосудистая система

В исследованиях *in vitro* установлено, что все три агента вызывают снижение сократимости изолированного сердечного волокна. Эффекты изофлюрана и галотана сходны и превышают действие энфлюрана.

Однако изофлюран вызывает относительно слабую депрессию минутного объема сердца *in vivo*, тогда как энфлюран вызывает наибольшее угнетение (рис. 8.4); уменьшение минутного объема сердца происходит главным образом при снижении ударного объема. При нормокапнии галотан не влияет на периферическое сопротивление сосудов, в то время как изофлюран вызывает наибольшую степень периферической вазодилатации (рис. 8.5). Следовательно, все три агента вызывают гипотензию в таком порядке: энфлюран > изофлюран > галотан (рис. 8.6). Для двух первых агентов отмечается тенденция к рефлекторной компенсаторной тахикардии, не наблюдаемой при использовании галотана благодаря его прямому вагусному стимулирующему влиянию. Галотан и энфлюран вызывают большее повышение правопредсердного давления, чем изофлюран.

Данные, показанные на рис. 8.4-8.6, получены при проведении исследований у добровольцев, не подвергавшихся хирургической стимуляции,

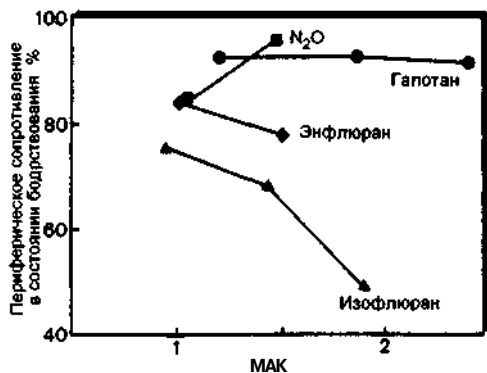


Рис. 8.5. Влияние закиси азота, галотана, энфлюрана и изофлюрана на периферическое сосудистое сопротивление у здоровых добровольцев (сравнительные данные)

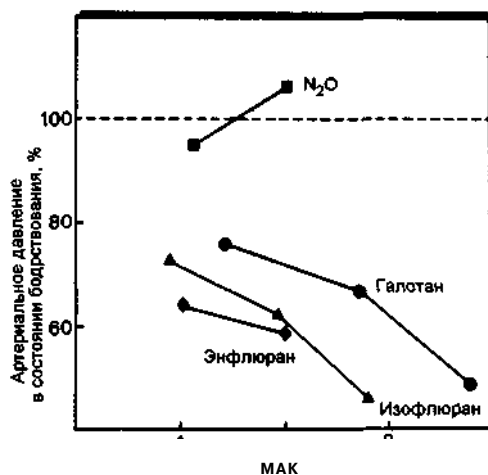


Рис. 8.6. Влияние закиси азота, галотана, энфлюрана и изофлюрана на артериальное давление у здоровых добровольцев (сравнительные данные).

у которых для достижения нормокапнии применялась искусственная вентиляция.

Некоторые сердечно-сосудистые эффекты этих летучих агентов антагонизируются при добавлении закиси азота. Кроме того, при спонтанной вентиляции умеренная гиперкапния, которая наблюдается при применении каждого из трех агентов, также ослабляет некоторые из этих изменений. При энфлюрановой и изофлюрановой анестезии, например, минутный объем сердца может быть повышенным по сравнению с его преднаркозным уровнем, хотя отмечается слабое влияние на системное АД. Влияние энфлюрана и изофлюрана на правопредсердное давление существенно уменьшается при спонтанном дыхании; действительно, здесь может быть небольшое изменение. Напротив, правопредсердное давление остается повышенным при наличии гиперкапнии во время галотановой анестезии.

Аритмии

Нарушения сердечного ритма часто наблюдаются при галотановой, но

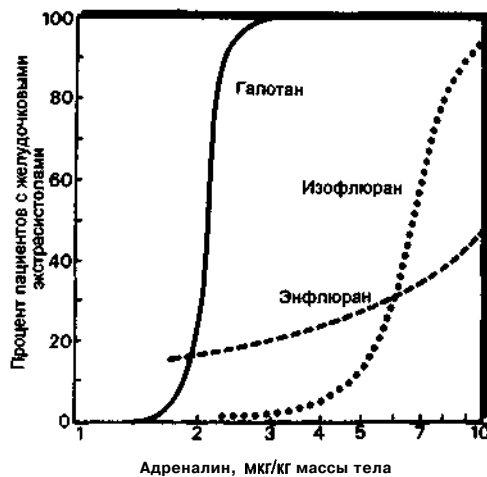


Рис. 8.7. График кумуляции показывает дозу адреналина, требуемую для индуцирования желудочковых экстрасистол у пациентов в состоянии нормокапнии, получающих 1,25 МАК галотана, изофлюрана или энфлюрана

не при энфлюрановой или изофлюрановой анестезии.

После применения экзогенного адреналина наибольшая стабильность сердечного ритма отмечается

у пациентов, анестезируемых изофлюраном, меньшая **стабильность** – при анестезии энфлюраном и **наименьшая** – при использовании галотана (рис. 8.7).

Нейромышечное соединение

Все три агента вызывают релаксацию, вполне достаточную для выполнения операций в нижней части живота у худощавых пациентов. Кроме того, однако, происходит потенцирование недеполяризующих **миорелаксантов**. В этом отношении энфлюран и изофлюран сходны и вызывают значительно большее потенцирование, чем галотан.

Другие сравнительные характеристики этих трех агентов даны в табл. 8.1 вместе (для полноты картины) с аналогичными характеристиками **новых препаратов** – десфлюрана и севофлюрана.

Северо-Американское крупномасштабное исследование средств для наркоза

В крупномасштабном контролируемом исследовании, охватывающем 15 больниц Северной Америки, было проведено проспективное рандомизированное сравнение анестезии с применением галотана, энфлюрана, изофлюрана или фентанила.

Исследование показало - и это можно считать его наиболее существенным **результатом** – отсутствие различий между основными исходами анестезии с использованием указанных четырех анестетиков. Потенциально важное значение с клинической точки зрения имеет выявленная в исследовании значительно более высокая частота желудочковых аритмий во время анестезии галотаном по сравнению с **энфлюрановой**, **изофлюрановой** или **фентаниловой** анестезией.

НОВЫЕ ЛЕТУЧИЕ АНЕСТЕТИКИ

Севофлюран

Севофлюран является метилпропил-эфиром, который был выделен в начале 70-х годов и впервые применен в 1981 г. В течение некоторого времени препарат выпускался для общего клинического использования в Японии; в Англии он стал доступным лишь недавно.

Физические свойства

Севофлюран не воспламеняется и имеет приятный запах; его коэффициент распределения кровь/газ составляет 0,6; коэффициент распределения **масло/газ** – 55, а **МАК** – приблизительно 2%. Препарат устойчив и хранится в бутылках янтарного цвета. В присутствии воды севофлюран частично гидролизует; подобная реакция протекает и в присутствии натриевой извести. Поэтому утверждение, что данный агент не должен использоваться в закрытых контурах или в системах, содержащих натриевую известь и имеющих низкую скорость потока, является спорным.

Поступление и распределение

Севофлюран имеет низкий коэффициент распределения кровь/газ; следовательно, равновесие между его концентрациями в альвеолах и вдыхаемой смеси устанавливается быстрее, чем при применении галотана или энфлюрана. Севофлюран не раздражает верхние дыхательные пути, поэтому скорость индукции анестезии должна быть выше, чем при галотановой или **энфлюрановой** анестезии.

Поскольку коэффициенты разде-

Таблица 8.1. Сравнительная характеристика современных летучих анестетиков

Параметры	Галотан	Энфлюран	Изофлюран	Десфлюран	Севофлюран
Молекулярная масса	197,4	184,5	184,5	168	200,1
Точка кипения, °C	50	56	49	23,9	58,9
Коэффициент разделения кровь/газ	2,5	1,9	1,4	0,42	0,6
Коэффициент разделения масло/газ	220	98	97	18,7	55
МАК (в O ₂)	0,75	1,68	1,15	6-9	Около 2
Консервация	Тимол 0,01%	Нет	Нет	Нет	Нет
Процент метаболизации	20	2,4	0,17	0,02	3
Влияние на ЦНС (по данным ЭЭГ)	Депрессия	Судорожная активность	Депрессия	Депрессия	Депрессия
Нейромышечная релаксация	Умеренная	Сильная	Сильная	Сильная	Сильная

ления севофлюрана в хорошо васкуляризированных тканях, мышцах и жировой клетчатке выше, чем у десфлюрана, восстановление после севофлюрановой анестезии происходит медленнее, чем в случае использования десфлюрана.

Метаболизм

Примерно 3% абсорбированной дозы севофлюрана метаболизируется за счет дефторирования в печени. Средняя пиковая концентрация ионов фтора после 60 мин анестезии при МАК, равной 1, составляет 22 ммоль/л, что значительно превышает аналогичную концентрацию после введения эквивалентной дозы изофлюрана.

Ввиду относительно ограниченного клинического применения севофлюрана в настоящее время безо-

пасность севофлюрановой анестезии пока еще точно не установлена.

Влияние на дыхательную систему

Севофлюран не раздражает верхние дыхательные пути, и хотя он вызывает респираторную депрессию (как и все летучие анестетики), предполагается, что его влияние на вентильаторную функцию меньше, чем у любого из повседневно используемых летучих агентов.

Влияние на сердечно-сосудистую систему

По своим свойствам севофлюран близок к изофлюрану, но его влияние на частоту сердечных сокращений несколько слабее; он также в меньшей степени расширяет коронарные сосуды.

Влияние на ЦНС

Влияние севофлюрана на ЦНС аналогично влиянию галотана и изофлюрана. По данным ЭЭГ, нет никаких признаков его возбуждающего действия на ЦНС.

Мышечная релаксация

Севофлюран потенцирует действие неполяризующих миорелаксантов в той же степени, что и изофлюран.

Десфлюран

Этот препарат был впервые применен для наркоза у людей в 1988 г.; в Великобритании он стал доступным для широкого клинического использования в 1993 г. По своей структуре он отличается от изофлюрана лишь замещением хлора фтором.

Физические свойства

Десфлюран бесцветен, невоспламеняем и не разлагается под действием натриевой извести, света и металлов. Он хранится в бутылках янтарного цвета без консервантов.

Температура кипения десфлюрана 23,5 °С, давление паров при 20 °С составляет 664 мм рт.ст., и он не может использоваться в стандартных испарителях. Поэтому для десфлюрана был разработан специальный испаритель (модель ТЕС-6), для которого требуется источник электроэнергии, поскольку он нагревается и в нем создается повышенное давление.

Десфлюран имеет эфирный запах, но гораздо менее неприятный, чем у изофлюрана; однако он оказывает слабое раздражающее действие на верхние дыхательные пути.

Поступление и распределение

Десфлюран имеет коэффициент разделения кровь/газ, равный 0,42, т.е. почти такой же, как у закиси азота. Поэтому индукция анестезии происходит чрезвычайно быстро; правда, ее проведение несколько ограничивается из-за резкого запаха. Однако глубину наркоза можно очень быстро изменить и восстановление протекает быстрее, чем после применения любого другого летучего анестетика.

Скорость уравнивания альвеолярной концентрации десфлюрана и его концентрации во вдыхаемой смеси практически идентична аналогичному параметру закиси азота (см. рис. 8.2).

Метаболизм

Десфлюран подвергается дефторированию в очень незначительной степени, и даже после продолжительной анестезии уровень трифторуксусной кислоты в сыворотке и моче повышается мало.

Влияние на дыхательную систему

Десфлюран вызывает угнетение дыхания примерно в той же степени, что изофлюран и энфлюран. Поскольку десфлюран оказывает раздражающее действие на верхние дыхательные пути, его не рекомендуется применять для вводного наркоза газом.

Влияние на сердечно-сосудистую систему

Влияние десфлюрана на сердечно-сосудистую систему сходно с таковым изофлюрана, однако в предварительных экспериментальных исследованиях на животных коронар-

ное обкрадывание, аналогичное вызываемому изофлюраном, не выявляется.

Влияние на ЦНС

Эффекты десфлюрана в ЦНС весьма сходны с таковыми изофлюрана. Необходимы дополнительные сравнительные исследования влияния этих двух агентов на церебральный кровоток и потребление кислорода головным мозгом, чтобы установить, в какой мере десфлюран отличается по своему действию от изофлюрана, который в настоящее время является препаратом выбора при анестезии в нейрохирургии.

АНЕСТЕЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ГАЗЫ

Закись азота (N_2O)

Производство

При промышленном изготовлении закись азота получают путем нагревания нитрата аммония при температуре 245–270 °С. В ходе процесса образуются различные примеси: аммоний, азотная кислота, азот, оксид азота и двуокись азота.

После охлаждения аммоний и азотная кислота превращаются в нитрат аммония, который возвращается в начальное звено процесса. Остальные газы проходят через ряд фильтров. Очищенные газы подвергаются компрессии и высушиваются в алюминиевых сушилках. Образующаяся смесь газов при декомпрессии освобождается от газообразного азота. Закись азота затем испаряется, сжимается и пропускается через другую алюминиевую сушилку перед баллонированием.

Высшие оксиды азота растворяются в воде с образованием азотной и азотистой кислот. Эти субстанции

токсичны и при их ингалировании вызывают метгемоглобинемию и отек легких. В прошлом сообщалось о нескольких случаях со смертельным исходом вследствие ингаляции закиси азота, загрязненной высшими оксидами азота.

Хранение

Закись азота хранится в сжатой форме, как жидкость, в баллонах под давлением 50 бар (5000 кПа; 750 фунтов/кв. дюйм). В Англии такие баллоны окрашиваются голубым цветом.

Так как баллоны содержат жидкость и пар, общее количество закиси азота в баллоне можно с уверенностью определить лишь при взвешивании. Поэтому вес полного и пустого баллона отмечается на его горлышке. Во время использования баллон с закисью азота должен находиться в вертикальном положении, так как на его дне остается жидкая часть препарата. При продолжительном использовании баллоны могут охладиться, а в нижней части покрыться инеем в результате скрытого тепла испарения жидкого анестетика.

Физические свойства

Закись азота – **нераздражающий** бесцветный газ со сладким запахом; его молекулярная масса – 44, точка кипения – 88 °С, критическая температура 36,5 °С и критическое давление – 72,6 бар.

Закись азота не воспламеняется, но поддерживает горение горючих субстанций в отсутствие кислорода.

Фармакология

Закись азота известна как хороший анальгетик, но слабый анестетик.

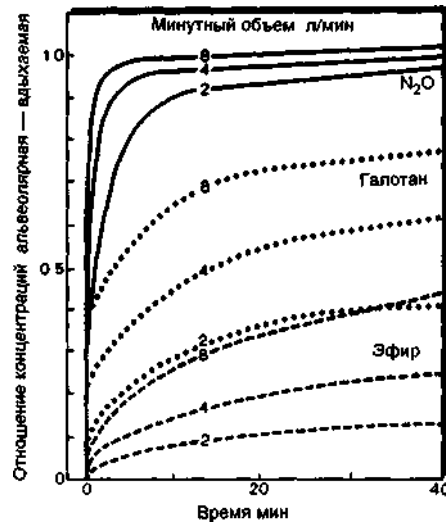


Рис. 8.8. Влияние минутного объема на скорость установления равновесия между альвеолярной и вдыхаемой концентрациями закиси азота, галотана и эфира. Эффекты вентиляции более выражены у агентов с высоким коэффициентом растворимости кровь/газ

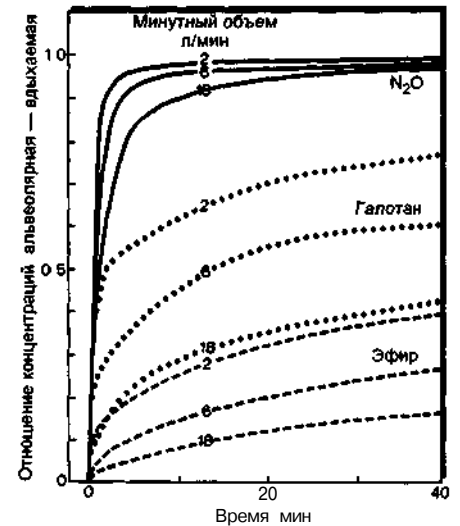


Рис. 8.9. Влияние минутного объема сердца (МОС) на скорость установления равновесия между альвеолярной и вдыхаемой концентрациями закиси азота, галотана и эфира. Более выраженные эффекты отмечаются у агентов с высоким коэффициентом растворимости кровь/газ

Последнее соотносится с тем фактом, что значение МАК составляет 105%. Это значение было рассчитано теоретически по низкому коэффициенту растворимости закиси азота (3,2) и экспериментально подтверждено у добровольцев, получавших анестезию в компрессионных камерах при давлении в 2 абс атм, где значение МАК составило 52,5% N_2O .

Необходимо использовать минимум FI_O (0,3), закись азота сама по себе недостаточна для продуцирования адекватной анестезии у кого бы то ни было, но особенно у тяжелобольных, поэтому закись азота обычно применяется в сочетании с другими агентами. Когда закись азота используется при миорелаксантном методе, ко вдыхаемой смеси газов добавляют летучий анестетик в низкой концентрации для сведения к МИНИМУМУ ВОЗМОЖНОЙ ОС-

ведомленности пациента, которая может иметь место, если анестезия закисью азота дополняется только введением опиоидов.

Среди агентов, применяемых в клинической практике, закись азота имеет самый низкий коэффициент растворимости кровь/газ (0,47 при $37^\circ C$), поэтому скорость уравнивания альвеолярной и вдыхаемой концентраций очень высока (см рис 8 2).

Из-за низкой растворимости данного агента изменения в альвеолярной вентиляции влияют на скорость захвата в меньшей степени, чем более растворимые агенты, такие как галотан и эфир (рис 8 8). По той же причине закись азота слабо влияет на минутный объем сердца (рис 8 9).

Закись азота не подвергается метаболизму в организме и выделяется в неизменном виде.

Концентрационный эффект

Вдыхаемая концентрация закиси азота влияет на скорость уравнивания: чем выше вдыхаемая концентрация, тем быстрее устанавливается равновесие между альвеолярной и вдыхаемой концентрациями. Закись азота имеет большую растворимость в крови, чем азот. Поэтому объем закиси азота, поступающего в легочные капилляры из альвеол, превышает объем азота, перемещающегося в обратном направлении. В результате общий объем газа в альвеолах уменьшается, а фракционная концентрация остающихся газов возрастает. Это имеет два последствия.

1. Чем выше вдыхаемая концентрация закиси азота, тем больше концентрационный эффект закиси азота, остающейся в альвеолах.

2. При высоких вдыхаемых концентрациях закиси азота снижение объема альвеолярного газа вызывает увеличение Pa_{CO} . Равновесие с легочными капиллярами приводит к повышению Pa_{CO} .

Результат концентрационного влияния на равновесие закиси азота показан на рис. 8.10.

Эффект второго газа

При применении закиси азота в высоких концентрациях с другим анестетическим агентом, например с галотаном, снижение объема газа в альвеолах вследствие абсорбции закиси азота повышает концентрацию галотана, увеличивая тем самым скорость уравнивания с вдыхаемым газом. Это показано в нижней части рис. 8.10. Эффект второго газа также приводит к небольшому увеличению Pa_O и Pa_{CO_2} .

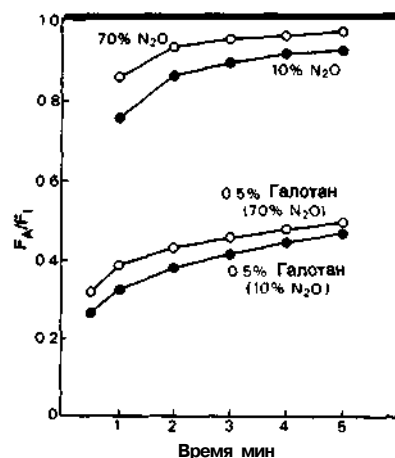


Рис. 8.10. Эффекты концентрации и второго газа. Высокие концентрации закиси азота повышают скорость увеличения отношения F_A/F_I для закиси азота (концентрационный эффект) и для летучего агента, применяемого с закисью азота (эффект второго газа)

Объяснения в тексте

Побочные эффекты закиси азота

1. *Диффузионная гипоксия.* По окончании анестезии, когда вдыхаемая смесь газов закись азота/кислород изменяется, становясь смесью азот/кислород, возможно возникновение гипоксемии, так как объем закиси азота, диффундирующей из смешанной венозной крови в альвеолы, превышает объем азота, поступающего из альвеол в легочные кровеносные капилляры (явление, обратное концентрационному эффекту). Таким образом, разбавляемая закисью азота концентрация газов в альвеолах приводит к снижению Pa_O и Pa_{CO_2} . У здоровых людей диффузионная гипоксия бывает относительно транзиторной, но она может длиться до 10 мин после завершения анестезии: степень снижения Pa_{O_2} может достигать 0,5-1,5 кПа. В этот период рекомендуется применять кислород.

2. *Влияние на газ закрытого*

пространства. Когда кровь, содержащая закись азота, находится в состоянии равновесия с закрытыми воздухомсодержащими пространствами в организме, объем закиси азота, которая диффундирует в полости, превышает объем диффундирующего из них азота. Поэтому в податливых полостях, таких как кишечник, плевра или брюшина, возможно увеличение объема. Если пространство не может расширяться (например, в синусах, среднем ухе), то отмечается повышение давления. Что касается среднего уха, это может вызвать проблемы при операции на барабанной перепонке. При применении закиси азота в концентрации 75% объем полости может возрасти в 3–4 раза по сравнению с начальным в течение 30 мин. Если у пациента, вдыхающего закись азота, возникает воздушная эмболия, то равновесие между газовыми пузырьками приводит к распространению эмболии в течение нескольких секунд; объем эмболов может удвоиться за очень короткий период времени.

3. Угнетение сердечно-сосудистой системы. Закись азота является прямым депрессантом миокарда, но у нормальных индивидуумов этот эффект антагонизируется непрямо опосредованной симпатoadреналовой стимуляцией (эффекты, аналогичные вызываемым CO_2). Поэтому у здоровых пациентов имеются небольшие изменения сердечно-сосудистой системы при анестезии закисью азота. У пациентов же с предшествующим высоким уровнем симпатoadреналовой активности и плохой сократимостью миокарда применение закиси азота может вызвать снижение минутного объема сердца и АД. По этой причине (помимо желания избежать риска удвоения размеров воздушных эмболов) в некоторых центрах стара-

ются не использовать закись азота в качестве анестетика при сердечно-сосудистых операциях.

4. Токсичность. Закись азота нарушает синтез витамина B_{12} посредством угнетения фермента метионинсинтетазы. Этот эффект имеет важное значение в том случае, когда длительность анестезии закисью азота превышает 8 ч. Закись азота, кроме того, интерферирует с метаболизмом фолиевой кислоты и нарушает синтез ДНК; продолжительное воздействие может привести к агранулоцитозу и аплазии костного мозга. Применение закиси азота в течение 6 ч (или более) может вызвать у пациента мегалобластную анемию. Профессиональный контакт с закисью азота может привести к миелонейропатии. Это состояние сходно с подострой комбинированной дегенерацией спинного мозга и было описано у нескольких стоматологов, а также у лиц с привыканием к закиси азота.

5. Тератогенный эффект. Тератогенные изменения наблюдались у беременных крыс при длительном воздействии закиси азота. Данные об аналогичных эффектах у человека отсутствуют, но, как полагают, следует избегать закиси азота в ранние сроки беременности; однако в настоящее время эта точка зрения не является общепризнанной.

ДРУГИЕ ГАЗЫ, ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ ПРИ АНЕСТЕЗИИ

Кислород

Производство

Промышленное получение кислорода осуществляется путем фракционной дистилляции жидкого воздуха. Перед сжижением воздуха двуокись

углерода удаляется, а **жидкий** кислород и азот разделяются благодаря их различным температурам кипения (для кислорода – 183 °С, для азота – 195 °С).

Кислород поставляется в баллонах под давлением 137 бар (приблизительно 2000 фунтов/кв. дюйм) при температуре 15 °С. Баллоны (в Англии) окрашены в черный цвет, на горлышке белые полосы.

Во многих институтах используется система подачи кислорода, постоянное снабжение которой обеспечивается с помощью банка кислородных баллонов или емкости жидкого кислорода. Учреждения, использующие более 150000 л кислорода в неделю, считают такую систему подачи более экономичной. Давление кислорода в госпитальной системе составляет приблизительно 4 бар (60 фунтов/кв. дюйм); такое же давление и на дистальном конце системы у редукторных клапанов газовых баллонов, соединенных с анестезиологическим аппаратом.

Кислород – это бесцветный газ без запаха и вкуса, он имеет специфическую плотность – 1,105 и молекулярную массу 32. При атмосферном давлении он сжижается при –183 °С, но давление в 50 атмосфер повышает температуру сжижения до –119 °С.

Кислород поддерживает горение, хотя сам он не горюч.

Концентраторы кислорода

Концентраторы кислорода производят кислород из окружающего воздуха путем абсорбции азота на некоторые типы алюмосиликатов. Концентраторы кислорода полезны как в госпиталях, так и при длительном домашнем использовании в отдаленных районах, в развивающихся странах и в военной хирургии. Газ, получаемый с помощью

концентраторов кислорода, содержит небольшое количество инертных газов (например, аргон), которые вполне безвредны.

Физиологические эффекты

Физиологические эффекты кислорода обсуждаются в главе 1 первого тома, а клиническое **использование** – в главе 3 второго тома.

Побочные эффекты кислорода

1 **Воспламенение.** Кислород поддерживает горение. Повышение концентрации кислорода с 21 до 100% вызывает прогрессивное увеличение скорости возгорания, способствуя возникновению пожаров или взрывов при наличии воспламеняющихся веществ (см главу 15).

2. **Угнетение сердечно-сосудистой системы.** Повышение Pa_{O_2} приводит к прямой вазоконстрикции, наблюдаемой в периферической сосудистой сети, а также в мозговых, коронарных, печеночных и почечных сосудах. Этот эффект не проявляется при Pa_{O_2} ниже 30 кПа и приобретает клиническое значение только при гипербарическом давлении кислорода. Гипербарическое давление кислорода также вызывает прямое угнетение миокарда. У пациентов с серьезным заболеванием **серечно-сосудистой системы** повышение Pa_{O_2} от нормальных физиологических значений до 80 кПа может вызвать клинически заметное угнетение сердечно-сосудистой системы.

3. **Абсорбционные ателектазы.** Так как кислород хорошо растворяется в крови, применение 100% кислорода в качестве вдыхаемого газа может привести к абсорбционным ателектазам легочных сегментов, расположенных дистально по отношению к месту закрытия дыхательных путей. Абсорбционный

коллапс может возникнуть за очень короткое время: за 6 мин при 100% кислороде и 60 мин при 85% кислороде. Таким образом, даже невысокие концентрации азота имеют важный буферный эффект, чем и объясняется современная тенденция к отказу от 100% кислорода при определении соотношения легочного шунта (QS/QT) у пациентов с легочной патологией, у которых более высокая степень закрытия легочных путей обуславливает увеличение зон альвеолярных ателектазов.

Абсорбционные ателектазы были продемонстрированы на добровольцах, вдыхавших 100% кислород при FRC; наличие ателектазов подтверждалось рентгенографически по меньшей мере в течение суток после экспозиции.

4. *СО₂-наркоз.* У пациентов с хроническим бронхитом и хронической задержкой СО₂ могут наблюдаться потеря чувствительности центральных хеморецепторов и некоторая зависимость дыхания от управления периферическими хеморецепторами, реагирующими на кислород. Применение FI_{O₂} у таких пациентов может вызвать потерю контроля периферическими хеморецепторами с последующим развитием дыхательной недостаточности.

5. *Легочная кислородная интоксикация.* Хроническое применение высоких вдыхаемых концентраций кислорода может вызвать состояние, называемое легочной кислородной интоксикацией (эффект Лорена-Смита), которая проявляется наличием гиалиновых мембран, утолщения междолевых и альвеолярных перегородок, а также отеком и фибробластической пролиферацией. Клинические и радиологические проявления этих изменений почти идентичны изменениям при респи-

раторном дистресс-синдроме взрослых.

Биохимические механизмы, лежащие в основе легочной кислородной интоксикации, вероятно, включают следующее:

- 1) окисление SH-групп необходимых ферментов, таких как кофермент А;
- 2) пероксидация липидов; получающиеся липидные пероксиды угнетают функцию клеток;
- 3) подавление пути реверсивного электронного транспорта, возможно, при угнетении железа и SH-содержащих флавопротеинов.

Эти изменения приводят к потере синтеза легочного сурфактанта, что способствует развитию абсорбционного коллапса и отека легких. Начало легочной патологии, вызванной кислородом, наблюдается после 30-часовой (приблизительно) экспозиции при PI_O 100 kPa.

6. *Кислородная интоксикация ЦНС.* Конвульсии, напоминающие наблюдаемые при эпилептических припадках, возникают во время экспозиции кислорода при гипербарическом давлении.

7. *Ретролентальная фиброплазия.* Ретролентальная фиброплазия (РЛФ) является результатом вызванной кислородом ретиальной вазоконстрикции с облитерацией большинства незрелых ретиальных сосудов и последующим формированием новых сосудов в месте повреждения в форме пролиферативной ретинопатии. Недостаток интраваскулярной жидкости приводит к витрореетинальной адгезии и даже ретиальной отслойке. Ретролентальная фиброплазия появляется у новорожденных, подвергнутых гипероксии в педиатрическом отделении интенсивной терапии, и сама по себе связана

Таблица 8.2. Сердечно-сосудистые эффекты CO_2

Артериальное давление Сердечный выброс ЧСС	Двухфазный ответ Прогрессивное повышение этих переменных при увеличении $P_{a\text{CO}_2}$ примерно до 10 кПа в результате не прямой симпатической стимуляции При очень высоком $P_{a\text{CO}_2}$ эти переменные снижаются вследствие депрессии миокарда
Кожа Коронарное кровообращение Мозговое кровообращение Желудочно-кишечное кровообращение	Вазодилатация при гиперкапнии Вазоконстрикция при гипокapнии

не столько с FI_O_2 , сколько с повышенным P_O в ретинальной артерии. Неизвестно, какой порог $P_{a\text{O}}$ необходим для развития ретинального повреждения, но при содержании кислорода 8–12 кПа (60–90 мм рт. ст.) в крови пупочной артерии отсутствуют признаки системной гипероксии и очень редко возникает РЛФ. Однако следует отметить, что, помимо ретинальной гипероксии, в развитии РЛФ участвуют многие факторы.

8. Угнетение гемопозза. Длительная экспозиция при повышенном FI_O_2 приводит к депрессии гемопозза и анемии.

Двуокись углерода

Двуокись углерода является бесцветным газом с острым запахом. Молекулярная масса – 44, критичес-

кая температура – 31 °С и критическое давление 73,8 бар.

Промышленное получение двуокиси углерода осуществляется четырьмя путями:

- 1) как побочный продукт в ферментативном процессе пивоварения;
- 2) как побочный продукт производства азота;
- 3) при нагревании магнезии и карбоната кальция в присутствии их оксидов;
- 4) как продукт горения при сгорании горючих веществ.

Двуокись углерода поставляется в жидком виде в серых баллонах (в Англии) под давлением в 50 бар. Коэффициент заполнения – 0,75 (см. главу 15); жидкая фаза составляет примерно 90–95% емкости баллона.

Физиологические данные

Основные физиологические аспекты двуокиси углерода рассматриваются в главе 1. Сердечно-сосудистые эффекты, вызванные изменениями $P_{a\text{CO}_2}$, могут напоминать изменения вследствие боли или неудовлетворительной анестезии; дифференциальная диагностика описана в табл. 3.2 второго тома. Сердечно-сосудистые эффекты CO_2 суммированы в табл. 8.2.

Применение двуокиси углерода в анестезиологии

1. При ингаляционной индукции анестезии двуокись углерода может применяться для стимуляции дыхания после тяжелой опиоидной премедикации. Следует помнить о возможности развития чрезмерной гиперкапнии.

2. Для получения гипервентиляции с целью облегчения слепой назальной интубации.

3. Для повышения мозгового кровотока во время операций на сонной артерии. Это применение довольно спорно, так как гиперкапния может вызвать синдром «обкрадывания» в ишемизированной зоне мозга. Многие анестезиологи предпочитают поддерживать нормокапнию во время такого хирургического вмешательства.

4. Для облегчения восстановления спонтанного дыхания после периода искусственной вентиляции.

Применение двуокиси углерода в анестезиологической практике сокращается ввиду все более строгой критической оценки ее недостатков,

а также в результате внедрения методов миорелаксации и использования внутривенных агентов для индукции анестезии. В связи с опубликованными сообщениями о случайном введении высоких концентраций CO_2 этот ингаляционный агент недоступен в некоторых современных наркозных аппаратах.

РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

Jones R. M., 1994, Volatile anaesthetic agents. In: *Nimmo W. S., Rowbotham D. J., Smith G.* (eds) *Anaesthesia*, 2nd edn. Blackwell Scientific Publications, Oxford, pp 43–74.

9. Внутривенные анестетики

Общая анестезия может быть вызвана многими препаратами, угнетающими ЦНС, включая седативные, транквилизирующие и гипнотические агенты. Однако для некоторых препаратов дозы, требуемые для индукции адекватной анестезии при операции, настолько велики, что нередко вызывают угнетение сердечно-сосудистой и дыхательной систем, при этом восстановление может длиться несколько часов или даже дней. Лишь немногие препараты пригодны для рутинного использования в качестве индукторов анестезии при внутривенном введении.

Внутривенные анестетики часто применяются для индукции анестезии, поскольку они позволяют достигнуть вводного наркоза быстрее и легче, чем ингаляционные агенты. В некоторых ситуациях внутривенные анестетики применяются также для поддержания анестезии отдельно или в сочетании с закисью азота; они могут вводиться повторными болюсными дозами или при длительной инфузии. Другое применение включает седатацию во время регионарной анестезии, седатацию в БИТ и лечение эпилептических состояний.

Качества идеального внутривенного анестетика

1. Быстрое начало действия. Это достигается с помощью агентов,

которые в основном не ионизируются при pH крови и имеют высокую жирорастворимость; эти свойства позволяют препарату преодолевать гематоэнцефалический барьер.

2. Быстрое восстановление. Раннее восстановление сознания обычно обеспечивается быстрым перераспределением препарата из мозга в другие хорошо васкуляризованные ткани, особенно в мышцы. Плазменная концентрация препарата снижается, и он диффундирует из мозга по концентрированному градиенту. Качество позднего периода восстановления связано в большей степени с метаболизмом лекарственного вещества; препараты с медленным метаболизмом ассоциируются с более продолжительным «остаточным эффектом» и аккумулируются, если они применяются в повторных дозах или в виде инфузии для поддержания анестезии.

3. Аналгезия в субанестетических концентрациях.

4. Минимальное угнетение сердечно-сосудистой и дыхательной системы.

5. Отсутствие рвотного эффекта.

6. Отсутствие возбуждения (например, кашель, икание, непроизвольные движения) при вводном наркозе.

7. Отсутствие феномена «видений» (например, ночных кошмаров).

8. Отсутствие взаимодействия с миорелаксантами.

9. Отсутствие боли в месте инъекции.

10. Отсутствие венозных осложнений.

11. Безопасность при непреднамеренном введении в артерию.

12. Отсутствие токсического действия на другие органы.

13. Отсутствие высвобождения гистамина.

14. Отсутствие реакций гиперсенситивности.

15. Водорастворимое приготовление препарата.

16. Длительная сохранность.

17. Отсутствие стимуляции порфирии.

Ни один из доступных агентов не обладает всеми перечисленными свойствами. Сравнительная характеристика наиболее часто используемых внутривенных анестетиков дана в табл. 9.1.

Классификация внутривенных анестетиков приведена в табл. 9.2.

Фармакокинетика внутривенных анестетиков

После внутривенного введения препарата отмечается немедленное повышение его плазменной концентрации с последующим более медленным понижением. Анестезия возникает при диффузии лекарственных веществ из артериальной крови через гематоэнцефалический барьер в мозг. Скорость их перехода и, следовательно, анестетический эффект регулируются перечисленными ниже факторами.

1. Связывание протеинами. Связывание препарата протеинами может уменьшаться при низкой концентрации протеинов в плазме или при конкуренции за места связыва-

ния с другими препаратами, что приводит к повышению концентрации свободного анестетика и усилению анестетического эффекта. На связывание протеинами влияют также изменения рН крови. Так, гипервентиляция снижает протеиновое связывание и усиливает анестетический эффект.

2. Мозговой кровоток. Сниженный мозговой кровоток (МК), например при стенозе сонной артерии, приводит к уменьшению доставки препарата в мозг. Однако, если МК снижается вследствие сокращения минутного объема крови, то начальная концентрация после внутривенного введения выше, чем в норме, и анестетический эффект может быть замедленным, но усиленным.

3. Внеклеточный рН и pK_a препарата. Только неионизированная фракция лекарственного вещества проникает через липидный гематоэнцефалический барьер; таким образом, сила препарата зависит от степени его ионизации при рН внеклеточной жидкости и pK_a препарата.

4. Относительная растворимость препарата в липидах и воде. Высокая жировая растворимость препарата усиливает его переход в мозг.

5. Скорость введения. Быстрая в/в инъекция приводит к высокой начальной концентрации лекарственного вещества. Это ускоряет вводный наркоз, а также может усиливать побочные эффекты в сердечно-сосудистой и дыхательной системах.

В общем, любой фактор, повышающий концентрацию свободного анестетика в крови (например, сниженное связывание протеинами или низкий минутный объем), усиливает и выраженность побочных эффектов.

Таблица 9.1. Сравнительная характеристика внутривенных анестетиков

	Тиопен- тал	Метогек- ситал	Пропо- фол	Кета- мин	Этоми- дат
<i>Физические свойства</i>					
Растворимость в воде	+	+	-	+	
Стабильность в растворе	-	-	+	+	+
Длительная сохранность	-	-	+	+	+
Боль при в/в введении	-	+	++	-	++
Отсутствие раздражения при п/к введении	—	+ -	+	+	
Боль при внутриартериальном введении	+	+	—		
Отсутствие осложнений при внутриартериальной инъекции	—	+ -	+		
Низкая частота венозных тромбозов	+	+		+	
<i>Действие на организм</i>					
Быстрое начало действия	+	+	+	-	+
Пробуждение вследствие перераспределения детоксикации	+	+	+	+	
Кумуляция	++	+	-	-	-
Вводный наркоз					
Возбуждение	—	++	+	+	+++
Респираторные осложнения	—	+	+	—	—
<i>Сердечно-сосудистые эффекты</i>					
Гипотензия	+	+	++	-	+
Аналгезия	—	—	—	++	—
Антаналгезия	+	+	—	—	
Взаимодействие с миорелаксантами	—	—	—	—	—
Послеоперационная рвота	—	—	—	++	+
Делирий	-	-	-	++	-
Безопасность при порфирии	—	—	+	+	—

Водные растворы промышленно не производятся

Распределение в других тканях

Анестетический эффект всех повседневно используемых внутривенных анестетиков оканчивается преиму-

щественно их перераспределением в другие ткани. На рис. 9.1 показано такое перераспределение для тиопентала. Процент введенной дозы в каждом из четырех компартмен-

Таблица 9.2. Классификация внутривенных анестетиков**Быстродействующие (первичная индукция) агенты**

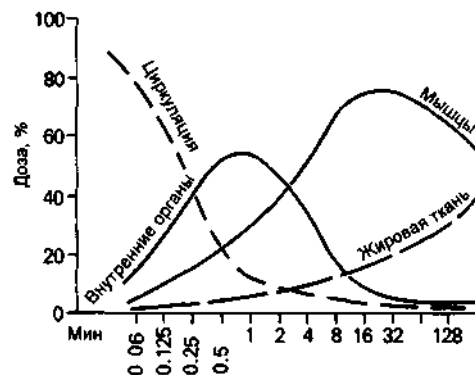
Барбитураты: метогекситал
 Тиобарбитураты: тиопентал, тиаминал
 Соединения имидазола: этомидат¹
 Обратные изомеры алкифенолов: пропофол
 Н (Стероиды: альтезин, минаксолон)
 Н (Эугенолы: пропанидид)

Более медленно действующие (базисные наркотики) агенты

Кетамин
 Бензодиазепины: диазепам, флюмазенил, мидазолам
 Опиоиды в больших дозах: фентанил, альфентанил, суфентанил
 Нейролептические комбинации: опиоид +
 + нейролептик

¹ Ограниченное применение в виде инфузии.
 Н – исключен из производства.

тов организма после в/в инъекции дан относительно времени. Большая часть препарата сначала распределяется в органах с хорошей перфузией (так называемая богато васкуляризированная группа, или внутренние органы: преимущественно мозг, печень и почки). Распределение в мышцы происходит медленнее из-за низкого содержания жира, но

**Рис. 9.1.** Распределение тиопентала при внутривенном болюсном введении.

оно количественно больше благодаря относительно хорошему кровоснабжению и большой массе. Несмотря на высокую жирорастворимость, внутривенные анестетики медленно распределяются в жировой ткани (подкожная клетчатка и т. д.) из-за плохого кровоснабжения. Жировая ткань мало способствует начальному перераспределению или окончанию действия внутривенных анестетических агентов, однако жировые депо содержат большую часть инъецированной дозы тиопентала на 90-й минуте и 65-75% его общего остатка в организме через 24 ч. Небольшое количество перераспределенного анестетического агента имеется также в очень плохо кровоснабжаемых тканях, например в костях. В табл. 9.3 указаны некоторые свойства компартментов организма в отношении перераспределения внутривенных анестетиков.

После однократной в/в дозы концентрация препарата в крови снижается по мере его перераспределения во внутренние органы и особенно в мышцы. Препарат диффундирует из мозга в кровь по изменившемуся концентрационному градиенту, что приводит к восстановлению сознания. Метаболизм большинства внутривенных анестетиков происходит преимущественно в печени; быстрое протекание метаболических процессов (на что указывает короткий период полувыведения) может в определенной степени способствовать восстановлению сознания. Однако ввиду большого объема распределения внутривенных анестетиков их полное выведение занимает многие часы или (в некоторых случаях) дни. Небольшая часть препарата может выделяться в неизменном виде с мочой; количество зависит от степени ионизации и pH мочи.

Таблица 9.3. Факторы, влияющие на распределение тиопентала в организме

Факторы	Внутренние органы	Мышцы	Жир	Другие ткани
Относительный кровоток	Обильный	Хороший	Плохой	Очень плохой
Кровоток, л/мин	4,5	1,1	0,32	0,08
Тканевой объем, л (A)	6	33	15	13
Коэффициент распределения ткань/кровь (B)	1,5	1,5	11,0	1,5
Потенциальная емкость, л (A x B)	9	50	160	20
Константа времени (емкость/кровоток), мин	2	45	500	250

БАРБИТУРАТЫ

Амилобарбитал и пентобарбитал начали применяться внутривенно для индукции анестезии в конце 20-х годов нашего столетия, но их действие было непредсказуемым, а восстановление сознания – продолжительным. Манипуляции с кольцом барбитуровой кислоты (рис. 9.2) позволили достигнуть сокращения длительности действия препаратов благодаря следующему: 1) замене атома серы кислородом в позиции 2; 2) замене метильной группы в позиции 1; это также обуславливает потенциальную судорожную активность и повышает частоту явлений возбуждения.

Увеличение числа атомов углерода в боковой цепочке в позиции 5 повышает силу агента. Благодаря присутствию ароматических ядер в алкильной группе в позиции 5 образуются соединения, способствующие возникновению судорог; прямая замена фенильной группы способствует появлению противосудорожной активности.

Анестезиологически активные барбитураты по своим химическим

свойствам разделяются на четыре группы (табл. 9.4). Метилированный оксибарбитурат гексобарбитал был умеренно удачным как внутривенный анестетический агент, но был вытеснен открытым в 1932 г. тиопенталом. Тиопентал остается наиболее распространенным анестетиком во всем мире. Поэтому его фармакология подробно описывается в этой главе. Многие из его эффектов разделяются другими анестетиками, поэтому фармакология этих препаратов отражена более сжато.

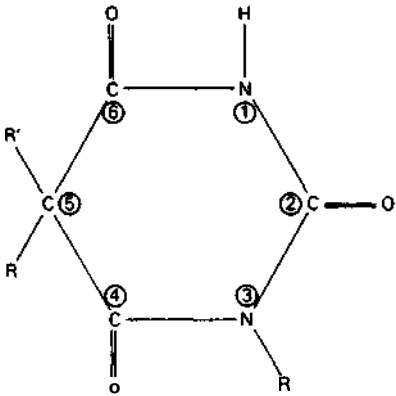


Рис. 9.2. Структура барбитуратного кольца

Таблица 9.4. Отношение химических групп к клиническому эффекту барбитуратов

Группа	Замена		Групповые характеристики при в/в введении
	позиция 1	позиция 2	
Оксибарбитураты	H	O	Замедленное начало действия в зависимости от 5 и 5' боковой цепочки. Полезны как базисные гипнотики. Продолжительное действие
Метилбарбитураты	CH₃	O	Обычно имеют быстрое действие с довольно быстрым восстановлением. Высокая частота явлений возбуждения
Тиобарбитураты	H	S	Быстрое действие, обычно гладкое начало сна и довольно быстрое пробуждение
Метилтиобарбитураты	CH₃	S	Быстрое начало действия и очень быстрое восстановление, однако слишком высокая частота явлений возбуждения практически исключает клиническое применение этих препаратов

Тиопентал-натрий

Химическая структура

5-Этил-5-(1-метилбутил)-2-тиобарбитурат натрия.

Физические свойства и описание

Тиопентал-натрий, серный аналог пентобарбитала, представляет собой желтоватый порошок с горьким вкусом и легким запахом чеснока. Он хранится в азоте для предотвращения его реакции с атмосферной углекислотой и смешан с 6% ангидридным карбонатом натрия. Он выпускается в ампулах по 500 мг или флаконах по 2,5 г и растворяется в дистиллированной воде для получения 2,5% (25 мг/мл) раствора с pH 10,8; этот раствор несколько гипотоничен. Свежеприготовленные растворы хранятся 24 ч. Коэффициент разделения жир/вода для тиопентала составляет 4,7, а pK_a – 7,6.

Фармакология

Центральная нервная система. Тиопентал обычно вызывает анестезию менее чем за 30 с после в/в инъекции, хотя у пациентов с низким МОС возможна некоторая задержка. Наблюдается прогрессивное угнетение ЦНС, включая рефлексы спинного мозга. Препарат оказывает сильное гипнотическое действие, но имеет слабый анальгетический эффект, поэтому бывает трудно достичь хирургической анестезии без применения больших доз, что связано с угнетением сердечной деятельности и дыхания. Понижается уровень церебрального метаболизма, и отмечается вторичное уменьшение мозгового кровотока, мозгового объема крови и внутричерепного объема. Восстановление сознания происходит при большей концентрации в случае применения больших доз или быстрого введения препарата; это явление приписывается «острой толерантности», однако оно

может представлять собой лишь нарушенное перераспределение. Сознание обычно восстанавливается за 5-10 мин. При субанестетических концентрациях в крови (т.е. при низких дозах или при восстановлении) тиопентал имеет антианальгетический эффект и способен понижать болевой порог; это может обусловить беспокойное состояние пациента в послеоперационный период. Тиопентал – очень сильный антиконвульсант.

Активность симпатической нервной системы снижается в большей степени, чем парасимпатической; это может привести к брадикардии. Однако после вводного наркоза обычно развивается тахикардия, частично из-за угнетения барорецепторов вследствие умеренной гипотензии и частично в результате потери тонуса блуждающего нерва, который в норме может доминировать у молодых здоровых людей.

Сердечно-сосудистая система. Угнетается сократимость миокарда, и наблюдается периферическая вазодилатация, особенно при применении больших доз или при быстром введении. Снижается артериальное давление, и может наблюдаться выраженная гипотония у пациентов с гиповолемией и заболеванием сердца. Может уменьшаться ЧСС, но часто возникает рефлекторная тахикардия (см. выше).

Дыхательная система. Управление дыханием снижается тиопенталом в результате ослабления чувствительности дыхательного центра к углекислоте. Часто наблюдается короткий период апноэ, обычно предвараемый несколькими глубокими вдохами. На угнетение дыхания влияет премедикация; угнетение более выражено при использовании опиоидов; в таких случаях может потребоваться вспомогательная или контролируемая вентиляция легких.

При установлении спонтанного дыхания частота вентиляции и дыхательный объем бывают обычно ниже нормы, но они возрастают в ответ на хирургическую стимуляцию. Отмечается повышение тонуса бронхиальных мышц, хотя явный бронхоспазм возникает нечасто.

Возникновению спазма гортани может способствовать хирургическая стимуляция или присутствие секретов, крови или инородных тел (например, ротоглоточный воздуховод) в области гортани или глотки. Тиопентал в этом отношении является менее подходящим препаратом, чем большинство других анестетиков; по-видимому, угнетает гортанную парасимпатическую рефлекторную дугу в меньшей степени, чем другие отделы ЦНС.

Скелетные мышцы. Тонус скелетных мышц снижается при высокой концентрации агента в крови, частично в результате угнетения спинномозговых рефлексов. Отсутствует значительное прямое влияние на нейромышечное соединение. Когда тиопентал используется в качестве единственного анестетического агента, отмечается недостаточная релаксация и часто наблюдаются движения в ответ на хирургическую стимуляцию.

Матка и плацента. Отмечается некоторое влияние на тонус матки в покое, но при высоких дозах препарата сокращения матки угнетаются. Тиопентал легко проникает через плаценту, хотя его концентрация в крови плода не достигает уровня, наблюдаемого у матери.

Глаза. Внутриглазное давление снижается примерно на 40%. Зрачки сначала расширяются, а затем сужаются; рефлекс на свет сохраняется по достижении хирургической анестезии. Роговичный, конъюнктивальный и ресничный рефлексы исчезают.

Печеночно-почечная функция. Функция печени и почек после введения тиопентала временно ухудшается. Индуцируются микросомные печеночные ферменты, что может усилить метаболизм и выведение других препаратов.

Фармакокинетика

Концентрация тиопентала в крови после внутривенного введения быстро повышается; 75-85% препарата связывается протеинами, в основном альбумином; поэтому при снижении плазменной концентрации протеинов вследствие недостаточного питания или заболевания в крови присутствует большее количество свободного агента. На связывание протеинами влияет рН; оно снижается при алкалозении; следовательно, концентрация свободного препарата повышается при гипервентиляции. Некоторые препараты, например фенилбутазон, занимают одни и те же места связывания, и протеиновое связывание тиопентала может уменьшиться в их присутствии.

Тиопентал легко проникает в ЦНС благодаря своей жирорастворимости и преимущественно неионизированному состоянию (61%) при рН организма. Сознание возвращается при снижении концентрации препарата в мозге до порогового значения, которое зависит от состояния и особенностей пациента, дозы препарата и скорости его введения, но в течение этого времени почти вся введенная доза остается в организме.

Метаболизм тиопентала осуществляется преимущественно в печени, а метаболиты выделяются через почки; небольшая часть препарата выделяется в неизменном виде с мочой. Конечное время полувыведения составляет примерно

11,5 ч. Метаболизм является процессом нулевого порядка; 10-15% остающегося препарата метаболизируется каждый час. Таким образом, через сутки в организме может оставаться до 30% первоначальной дозы. Следовательно, часто имеет место остаточный эффект; кроме того, последующие дозы тиопентала, введенного в течение 1-2 дней, могут привести к кумуляции. Элиминация замедляется у пожилых пациентов. Для тучных пациентов дозировка подбирается из расчета на нормальную массу тела ввиду замедленного распределения препарата в жировой клетчатке. Однако элиминация у таких пациентов может растягиваться из-за задержки препарата в жировой ткани.

Дозировка и введение

Тиопентал вводится внутривенно в виде 2,5% раствора; некоторые анестезиологи используют 5% раствор, что повышает вероятность серьезных осложнений, а потому не рекомендуется. Первоначально вводится небольшой объем раствора (например, 2 мл у взрослых). Перед введением остальной индукционной дозы следует спросить у пациента о наличии болевых ощущений на случай непреднамеренного внутриартериального введения (см. выше).

Доза, требуемая для анестезии, варьирует, поэтому ответ должен тщательно оцениваться у каждого пациента; при чрезмерных дозах усиливается депрессия сердечно-сосудистой системы. У здоровых взрослых начальная доза 4 мг/кг вводится в течение 15-20 с; если ресничный рефлекс не утрачивается в пределах 30 с, вводятся дополнительные дозы (50-100 мг). Пожилым пациентам требуются меньшие дозы (2,5-3 мг/кг), чем молодым взрослым.

Индукция бывает обычно гладкой, ей может предшествовать появление запаха чеснока. Побочные эффекты связаны с пиковой концентрацией препарата в крови, поэтому пациентам, у которых возможно возникновение угнетения сердечно-сосудистой системы, анестетик следует вводить медленнее; у очень ослабленных пациентов для индукции сна может быть достаточно 50 мг препарата.

Не следует смешивать тиопентал с другими препаратами. Миорелаксанты не следует вводить до тех пор, пока не будет полной уверенности в индукции. Перед введением векурониума или атракуриума следует промыть внутривенную канюлю физиологическим раствором во избежание преципитации.

Дополнительные дозы в 25–100 мг можно давать для усиления закисно-азотной/кислородной анестезии при непродолжительных хирургических вмешательствах. Однако при применении большой общей дозы (> 10 мг/кг) восстановление может быть значительно более длительным.

Тиопентал в 5 или 10% растворе может применяться ректально для индуцирования основного наркоза у детей. Доза в 44 мг/кг вызывает сон за 10–15 мин; это может использоваться для седации беспокойного ребенка перед операцией. Однако здесь возможна потеря контроля дыхательных путей, поэтому ребенок должен наблюдаться опытным персоналом.

Побочные эффекты

1. *Гипотензия.* Риск повышается при использовании чрезмерных доз или при введении тиопентала пациентам с гиповолемией, шоком или предшествующей гипертензией. Гипотензия сводится к минимуму при

медленном введении препарата. Не следует вводить тиопентал пациентам, находящимся в сидячем положении.

2. *Угнетение дыхания.* Риск повышается при больших дозах или применении опиоидов. Необходимо иметь наготове аппаратуру для искусственной вентиляции.

3. *Тканевой некроз.* Перивенозная инъекция может сопровождаться местным некрозом. При экстравазации в локтевой ямке может возникнуть повреждение срединного нерва, поэтому инъекции в этом месте не рекомендуются. В случае экстравазального введения иглу следует оставить на месте и ввести через нее гиалуронидазу. Повреждение ткани сильнее при использовании 5% раствора.

4. *Внутриартериальное введение.* Оно обычно бывает результатом непреднамеренной инъекции в плечевую артерию или aberrantную локтевую артерию в локтевой ямке (см. главу 1). Пациенты обычно жалуются на интенсивные жгучие боли, в этом случае введение препарата следует немедленно прекратить. Предплечье и рука становятся бледными, а дистальнее могут появиться пузыри. Внутриартериальное введение тиопентала вызывает тяжелый спазм артерий с местным высвобождением норадреналина. Кроме того, в артериолах образуются кристаллы тиопентала. В сочетании с тромбозом, вызванным эндартериитом, освобождение АТФ из поврежденных красных клеток и агрегация тромбоцитов приводят к эмболии и могут вызвать ишемию или гангрену части предплечья, кисти или пальцев.

Иглу следует оставить в артерии и ввести вазодилататоры (например, 20 мг папаверина). Блокада звездчатого узла и плечевого сплетения может ослабить артериальный спазм.

Необходимо внутривенное введение гепарина, а после операции пероральное назначение антикоагулянтов.

Риск ишемического повреждения при внутриартериальном введении гораздо выше, если используется 5% раствор тиопентала.

5. *Ларингоспазм.* Его причины обсуждались выше.

6. *Бронхоспазм.* Это не очень частое явление, но его возникновение вполне возможно у пациентов с астмой.

7. *Аллергические реакции.* Их диапазон от кожной сыпи до тяжелых или фатальных анафилактических реакций или анафилактоидных реакций с сердечно-сосудистым коллапсом. Тяжелые реакции редки (примерно 1 на 14 000–20 000). Реакции повышенной чувствительности к препаратам, применяемым при анестезии, обсуждаются в конце этой главы, а также в главе 2 второго тома.

8. *Тромбофлебиты.* Они наблюдаются относительно редко (табл. 9.5), если только не применяется 5% раствор.

Показания

- 1. Вводный наркоз.
- 2. Поддержание анестезии. Тиопентал пригоден лишь для непродолжительных процедур, так как при введении повторных доз происходит его кумуляция.
- 3. Базовый ректальный наркоз.
- 4. Лечение эпилептических состояний.
- 5. Снижение внутричерепного давления (см. главу 17, том 2).

Абсолютные противопоказания

- 1. *Обструкция дыхательных путей.* Внутривенная анестезия не применяется в случае потенциальных

Таблица 9.5. Частота (в %) боли в месте инъекции и тромбофлебита при внутривенном введении анестетиков в крупную вену локтевой ямки или в небольшую вену тыльной стороны руки или запястья

Препарат	Боль		Тромбофлебит	
	сильная	слабая	выраженный	слабый
Солевой раствор 0,9%	0	0	0	0
Тиопентал 2,5%	0	12	1	0
Метогекситал 1%	8	21	0	0
Пропофол	10	40	0	0
Этомидат	8	80	15	20

трудностей поддержания проходимости дыхательных путей (например, эпиглоттит, опухоли полости рта или глотки).

- 2. *Порфирия.* Барбитураты могут провоцировать паралич нижнего моторного нейрона или тяжелый сердечно-сосудистый коллапс у больных с порфирией.
- 3. *Предшествующая реакция гиперсенситивности.*

Меры предосторожности

Особая предосторожность необходима при использовании тиопентала в перечисленных ниже ситуациях.

1. *Сердечно-сосудистые заболевания.* Пациенты с гиповолемией, патологией миокарда, стенозом клапанов сердца или констриктивным перикардитом особенно чувствительны к гипотензивным эффектам тиопентала. Однако если препарат вводится с максимальной осторожностью, он, вероятно, не более опасен, чем другие внутривенные анестетики. Угнетение миокарда может

быть выраженным у пациентов с внутрисердечным шунтом справа налево ввиду высокой концентрации тиопентала в коронарной артерии.

2. *Тяжелое заболевание печени.* Уменьшение связывания протеинами приводит к повышению содержания свободного препарата. Метаболизм может ухудшаться, однако это мало влияет на раннее восстановление. Могут применяться обычные дозы, но при более медленном введении.

3. *Заболевание почек.* При хронической почечной недостаточности снижается связывание протеинами, но элиминация не изменяется. Можно вводить обычные дозы, но более медленно.

4. *Заболевание мышц.* Угнетение дыхания усиливается у пациентов с миастенией или миотонической дистрофией.

5. *Снижение уровня метаболизма.* Пациенты с микседемой особенно чувствительны к тиопенталу.

6. *Акушерство.* Следует давать адекватную дозу для достаточной анестезии матери. Однако чрезмерные дозы могут привести к угнетению дыхательной или сердечно-сосудистой системы у плода, особенно если интервал между вводным наркозом и родами короткий.

7. *Поликлиническая анестезия.* Раннее восстановление бывает более медленным, чем при использовании других агентов. Это редко имеет значение, если только не возникает настоятельная необходимость быстрого возврата рефлексов дыхательных путей, например при операциях в полости рта. Однако медленная элиминация тиопентала может обусловить персистирование загруженности в течение 24–36 ч, что ухудшает способность к вождению автомобиля или работе с техникой. Отмечается также усиление действия алкоголя или седативных препара-

тов, принятых в этот период. У пациентов, покидающих поликлинику не более чем через несколько часов после операции, предпочтительно использование препарата с более быстрой элиминацией.

8. *Адренокортикальная недостаточность.*

9. *Экстремальный возраст.*

10. *Астма.*

Метогекситал-натрий

Химическая структура

α -d1-5-Аллил-1-метил-5-(1-метил-2-пентинил)-барбитурат натрия.

Физические свойства и описание

Метогекситал имеет два асимметричных атома углерода и, следовательно, четыре изомера. Клинически значимыми являются α -d1-изомеры. Препарат представляет собой белый порошок в смеси с 6% ангидридным карбонатом натрия, он легко растворяется в дистиллированной воде. Конечный 1% раствор (10 мг/мл) имеет рН 11,1 и pK_a 7,9. Выпускается во флаконах, содержащих однократную дозу в 100 мг, и в многодозовых флаконах по 500 мг или 2,5 г. Хотя раствор химически стабилен в течение 6 нед, производители рекомендуют хранить его не более 24 ч ввиду отсутствия в нем антибактериальных консервантов.

Фармакология

Центральная нервная система. Потеря сознания происходит обычно в течение 15–30 с. Восстановление при использовании метогексита-ла быстрее, чем при тиопентале, и наблюдается через 2–3 мин; это обусловлено главным образом перераспределением. Заторможенность может сохраняться в течение не-

скольких часов, пока благодаря метаболизму концентрация препарата в крови не снизится в достаточной степени. У эпилептиков на ЭЭГ демонстрируется эпилептиформная активность. Однако в достаточных дозах метогекситал действует как антиконвульсант.

Сердечно-сосудистая система.

При использовании данного препарата у здоровых пациентов наблюдается, как правило, меньшая гипотензия, чем в случае применения тиопентала; снижение артериального давления опосредуется главным образом вазодилатацией. ЧСС может слегка повышаться из-за снижения барорецепторной активности. Сердечно-сосудистые эффекты более выражены у пациентов с заболеванием сердца или гиповолемией.

Система дыхания. Имеет место умеренная гиповентиляция. После внутривенного введения может наблюдаться короткий период апноэ.

Фармакокинетика

У метогекситаля по сравнению с тиопенталом большая часть препарата находится в неионизированном состоянии при рН организма (приблизительно 75%), хотя он менее жирорастворим, чем тиобарбитурат. Степень связывания протеинами плазмы у них одинакова. Клиренс из плазмы выше, чем у тиопентала, а период полувыведения значительно короче (примерно 4 ч). Таким образом, при введении повторных доз кумуляция препарата менее вероятна.

Дозировка и введение

Метогекситал применяется внутривенно в дозе 1-1,5 мг/кг для индукции анестезии у здоровых взрослых пациентов; ослабленным и пожилым пациентам требуются меньшие дозы.

Метогекситал может вводиться внутримышечно в дозе 6,6 мг/кг или ректально (20-25 мг/кг) для обеспечения сильной предоперационной седации у детей. Использование этих путей введения может привести к потере сознания и исчезнованию рефлексов верхних дыхательных путей, поэтому такие пациенты должны наблюдаться опытным персоналом.

Побочные эффекты

1. *Сердечно-сосудистая и дыхательная депрессия.* Они, вероятно, меньше, чем в случае применения тиопентала.

2. *Явления возбуждения во время вводного наркоза* включают дискинетические мышечные движения, кашель и икоту. Мышечные движения уменьшаются при введении опиоидов; частота кашля и икоты снижается при премедикации антихолинэргическими агентами. Частота возникновения эффектов возбуждения связана с получаемой дозой.

3. *Эпилептиформная активность* на ЭЭГ у пациентов с эпилепсией.

4. *Боль в месте инъекции* (см. табл. 9.5).

5. *Повреждение ткани* после перивенозной инъекции редко имеет место при использовании 1% раствора.

6. *Внутриартериальное введение* может вызвать гангрену, однако в случае применения 1% раствора риск значительно меньше, чем при введении 2,5% тиопентала.

7. *Аллергические реакции* наблюдаются нечасто.

8. *Тромбофлебит* представляет собой редкое осложнение.

Показания

Вводный наркоз, особенно в тех случаях, когда желательно быстрое

пробуждение. Метогекситал обычно применяется как анестетический агент при электроконвульсивной терапии, а также в поликлинической стоматологии и при проведении других небольших процедур.

Абсолютные противопоказания

Они такие же, как в случае тиопентала.

Меры предосторожности

Они аналогичны перечисленным для тиопентала. Однако метогекситал вполне пригоден для поликлинической анестезии. Его не следует применять у пациентов с заведомо известной эпилепсией.

Тиаминал-натрий

Это серный аналог хиналбарбитала. Он несколько сильнее тиопентала, но по своим свойствам почти идентичен ему. Препарат недоступен в Англии, но применяется в некоторых других странах.

НЕБАРБИТУРОВЫЕ ВНУТРИВЕННЫЕ АНЕСТЕТИКИ

Пропофол

Это дериват фенола, который был идентифицирован в 1980 г. как потенциально полезный внутривенный анестетик; его промышленное изготовление началось в 1986 г. Пропофол более дорогостоящий препарат, чем тиопентал и метогекситал. Однако он приобрел огромную популярность благодаря его противорвотному действию и благоприятным восстановительным характеристикам.

Химическая структура

2,6-Диизопропилфенол (рис. 9.3)

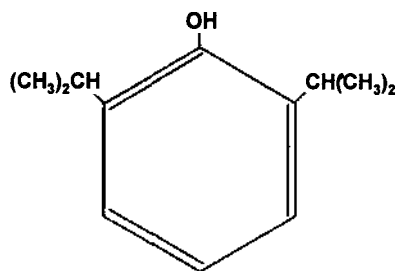


Рис. 9.3. Химическая структура пропофола (2,6-диизопропилфенола)

Физические свойства и описание

Пропофол чрезвычайно жирорастворим, но почти не растворяется в воде. Первоначально препарат изготавливался в растворителе Cremophor EL. Однако ряд других препаратов, приготовляемых в этом растворителе, ассоциируется с высвобождением гистамина и непереносимостью высокой частотой анафилактических реакций, а также реакций, аналогичных возникающим при применении данной формы пропофола. Поэтому пропофол стал выпускаться в иной форме, в виде белой водной эмульсии, содержащей масло соевых бобов и очищенные фосфатиды куриного яйца. Ампула препарата содержит 200 мг пропофола в 20 мл (10 мг/мл); выпускаются также 50- и 100-миллилитровые флаконы, содержащие 1% (10 мг/мл) или 2% (20 мг/мл) раствор для инфузий.

Фармакология

Центральная нервная система. У практически здоровых молодых людей анестезия индуцируется через 20–40 с после внутривенного введения пропофола. Из крови препарат поступает в места его действия в головном мозге более медленно, чем тиопентал; отмечается задержка

исчезновения ресничного рефлекса, обычно используемого в качестве признака потери сознания при введении барбитуровых анестетических агентов. Использование этого клинического признака в случае применения пропофола чревато передозировкой препарата и соответственно увеличением его побочных эффектов; лучшим окончательным показателем бессознательного состояния пациента считается потеря вербального контакта с ним. Частота волн на ЭЭГ при этом понижается, а их амплитуда повышается. Пропофол сокращает продолжительность судорог, вызываемых у людей электроконвульсивной терапией. Однако имеются сообщения о возникновении судорог вследствие применения пропофола, в связи с чем рекомендуется проявлять осторожность при его использовании у пациентов с эпилепсией. В норме отмечается снижение уровня мозгового метаболизма, а также уменьшение мозгового кровотока и внутричерепного давления.

Восстановление сознания происходит быстро, а «остаточный эффект» бывает минимальным уже в ближайший послеоперационный период.

Сердечно-сосудистая система. У здоровых пациентов артериальное давление после индукции анестезии пропофолом снижается в большей степени, чем в случае с тиопенталом; снижение обусловлено в основном вазодилатацией, хотя несколько уменьшается и МОС. У некоторых пациентов наблюдается выраженное сокращение МОС (> 40%). Степень гипотензии уменьшается при снижении скорости введения препарата.

Прессорный ответ на интубацию трахеи более выражен в случае использования пропофола, чем при введении тиопентала. После индук-

ции анестезии пропофолом слегка повышается ЧСС.

Дыхательная система. После вводного наркоза апноэ наблюдается чаще и имеет большую длительность, чем в случае тиопентала. Во время инфузии пропофола дыхательный объем бывает больше, а частота дыхательных движений меньше, чем в состоянии сохраненного сознания. Отмечается снижение дыхательного ответа на двуокись углерода. Как и при других агентах, угнетение дыхания более выражено в случае введения • опиоидов.

Пропофол не оказывает влияния на тонус бронхиальных мышц, и ларингоспазм маловероятен.

При использовании гортанного воздуховода с маской (LMA) подавление ларингеальных рефлексов обуславливает низкую частоту возникновения кашля и ларингоспазма; препаратом выбора в подобных случаях, по мнению большинства анестезиологов, является пропофол.

Скелетные мышцы. Их тонус снижается, но в ответ на хирургическую стимуляцию могут возникать их движения.

Желудочно-кишечный тракт. Пропофол не влияет на моторику ЖКТ в эксперименте на животных.

Матка и плацента. О влиянии пропофола на маточный тонус и о проникновении препарата через плаценту известно немного.

Печень и почки. Наблюдается временное снижение почечной функции, однако степень ее ухудшения бывает меньше, чем в случае тиопентала. Печеночный кровоток уменьшается при снижении артериального давления и МОС. Пропофол не изменяет печеночные функциональные пробы в течение 24 ч.

Эндокринная система. После введения пропофола плазменная концентрация кортизона снижается; при

введении же препарата Synacthen наблюдается нормальная реакция.

Фармакокинетика

Как и другие внутривенные анестетики, пропофол быстро распределяется в организме, а его концентрация в крови убывает экспоненциально. Плазменный клиренс пропофола выше, чем можно было бы ожидать, если допустить, что препарат метаболизируется только в печени; поэтому предполагается существование внепеченочных мест метаболизма. Метаболиты пропофола экскретируются почками (преимущественно в виде глюкуронидов); только 0,3% введенной дозы выделяется в неизменном виде. Время полувыведения пропофола составляет 3–4,8 ч. Распределение и клиренс пропофола изменяются при совместном применении фентанила. Элиминация препарата остается относительно постоянной даже в случае продолжительной (несколько дней) инфузии.

Дозировка и введение

Для индукции анестезии у здоровых взрослых без премедикации требуется доза в 2–2,5 мг/кг. Для пожилых пациентов дозу следует снизить; наиболее приемлема начальная доза в 1,25 мг/кг с последующим введением добавочных доз по 10 мг вплоть до отключения сознания. Детям обычно требуется доза в 3–3,5 мг/кг. Сердечно-сосудистые осложнения уменьшаются при медленном введении. Для индукции анестезии у пациентов с премедикацией требуются меньшие дозы. Седатация при регионарной анальгезии или эндоскопии может достигаться с помощью доз в 50–150 мкг/кг/ч. Для дополнения закисно-азотного/кислородного наркоза при операции требуются дозы до 250 мкг/кг/ч,

хотя они могут существенно снижаться при введении опиоидов. Средняя скорость инфузии – примерно 50 мкг/кг/ч в сочетании с медленным введением морфина (2 мг/ч) для пациентов в БИТ.

Побочные эффекты

1. *Сердечно-сосудистая депрессия.* За исключением случаев, когда препарат вводится очень медленно, функция сердечно-сосудистой системы после болюсной дозы пропофола угнетается в большей степени, чем при депрессии, связанной с введением болюсной дозы барбитурата, причем у пациентов с гиповолемией или предшествующей гипертензией, а также у пациентов с заболеванием сердца вероятность возникновения глубокой гипотензии выше. Если препарат вводится медленно или назначается в виде инфузии, сердечно-сосудистая депрессия выражена весьма умеренно.

2. *Дыхательная депрессия.* Апноэ более вероятно и имеет большую продолжительность, чем при введении барбитуратов.

3. *Возбуждение.* Оно наблюдается чаще, чем в случае тиопентала, но реже, чем при введении метогекситала.

4. *Боль в месте инъекции.* Она возникает у 40% пациентов (см. табл. 9.5). Ее частота снижается при использовании крупных вен или низких доз (10 мг) лидокаина незадолго до введения пропофола или в случае смешивания лидокаина с пропофолом в шприце (до 1 мл 0,5% или 1% раствора лидокаина на 20 мл пропофола).

5. *Аллергические реакции.* Иногда имеют место кожные высыпания. Сообщалось также о случаях анафилактических реакций, но они, по-видимому, возникают не чаще, чем при использовании тиопентала.

Показания

1. *Вводный наркоз.* Пропофол особенно показан в тех случаях, когда необходимо раннее и быстрое восстановление сознания. Через 2 ч после анестезии отсутствуют различия в психомоторной функции у пациентов, получавших пропофол, и в группе, получавшей тиопентал или метогекситал, однако в первой группе меньше жалоб на сонливость в течение 12 ч после операции. Характерного быстрого восстановления сознания не происходит, если за индукцией следует поддерживающая анестезия ингаляционными анестетиками в течение более 10–15 мин. Быстрое восстановление сознания при применении пропофола может повышать риск осведомленности пациента во время интубации трахеи после введения недеполяризующих миорелаксантов, если в период между индукцией наркоза и интубацией легкие не вентилируются соответствующей смесью ингаляционных анестетиков (или если внутривенно не вводятся дополнительные дозы пропофола либо не осуществляется его инфузия).

2. *Седатация во время операции.* Пропофол успешно применяется для седатации при методах местного обезболивания во время эндоскопии. В любой момент возможна потеря контроля дыхательных путей, поэтому пациент должен постоянно наблюдаться анестезиологом.

3. *Общая в/в анестезия* (см. ниже). Среди препаратов повседневного использования пропофол, по-видимому, является наиболее подходящим. Время пробуждения после инфузии пропофола увеличивается по сравнению с таковым при введении однократной болюсной дозы, но его кумуляция значительно меньше, чем у барбитуратов.

4. *Седатация пациентов в БИТ.*

Пропофол успешно применяется для седатации пациентов в БИТ. Уровень седатации легко контролируется, а восстановление происходит быстро (обычно менее 30 мин). Однако данные контролируемых исследований весьма ограничены.

Абсолютные противопоказания

Единственным противопоказанием является, вероятно, наличие обструкции дыхательных путей и подтвержденной повышенной чувствительности к препарату. Как полагают, пропофол безопасен у пациентов с порфирией. В настоящее время пропофол не следует назначать детям с целью долговременной седатации в БИТ, поскольку имеется ряд сообщений о неблагоприятных последствиях такого применения препарата.

Меры предосторожности

Меры предосторожности аналогичны перечисленным для тиопентала. Побочные эффекты пропофола делают его менее пригодным, чем тиопентал или метогекситал, для пациентов с патологией сердца и сосудов. Пропофол в большей степени, чем тиопентал, пригоден для поликлинической анестезии, однако его применение не избавляет от необходимости наблюдения за пациентом в течение соответствующего периода перед выпиской.

Этомидат

Это карбоксилированное соединение имидазола было введено в практику в 1972 г.

Химическая структура

D-Этил-1-(α -метилбензил)-имидазол-5-карбоксилат

Физические свойства и описание

Этомидат растворим в воде, но не остается в ней стабильным. Он имеет вид светлого водного раствора с 35% содержанием пропилен-гликоля. Ампула содержит 20 мг этомидата в 10 мл (2 мг/мл); pH раствора 8,1.

Фармакология

Этомидат является быстродействующим общим анестетиком с коротким периодом действия (2–3 мин), что обусловлено главным образом перераспределением, хотя препарат быстро выводится из организма. У здоровых пациентов он вызывает меньшее угнетение сердечно-сосудистой системы, чем тиопентал; однако это недостаточно основательно подтверждается в случаях скомпрометированной сердечно-сосудистой системы. Большие дозы могут вызвать тахикардию. Угнетение дыхания меньше, чем при использовании других препаратов.

Этомидат угнетает синтез кортизона надпочечниками и нарушает ответ на АКТГ. Длительные инфузии препарата в БИТ приводят к повышению инфекционных осложнений и смертности, что, вероятно, связано с понижением иммунокомпетентности. Влияние на надпочечники наблюдается также после однократной болюсной дозы и сохраняется несколько часов.

Фармакокинетика

Этомидат быстро перераспределяется в организме. Примерно 76% дозы связывается протеинами. Этомидат метаболизируется в плазме и печени, в основном при эстеразном гидролизе, а метаболиты выделяются с мочой; 2% препарата выделяется в неизмененном виде. Конечный

период полувыведения составляет примерно 75 мин. Небольшая кумуляция препарата отмечается при введении повторных доз. Распределение и клиренс этомидата нарушаются при совместном применении фентанила.

Дозировка и введение

Анестезию вызывает средняя доза в 0,3 мг/кг в/в. Препарат вводится в большую вену для снижения частоты боли при инъекции.

Побочные эффекты

1. *Угнетение синтеза кортизона* (см. выше).

2. *Возбуждение*. Умеренные или выраженные непроизвольные движения наблюдаются у 40% пациентов во время индукции анестезии. Частота их возникновения снижается у пациентов с опиоидной премедикацией. До 10% пациентов имеют кашель и икоту.

3. *Боль в месте инъекции*. При использовании мелких вен до 80% пациентов испытывает боль, а при введении препарата в большую вену локтевой **ямки – менее 10%** (см. табл. 9.5). Частота боли снижается при предварительном введении 10 мг лидокаина.

4. *Тошнота и рвота*. Частота тошноты и рвоты – примерно 30%. Она гораздо выше, чем при введении барбитуратов или пропофола.

5. *Психомоторное возбуждение*. Частота тяжелого возбуждения и делирия при восстановлении сознания после применения этомидата выше, чем в случае барбитуратов или пропофола.

6. *Венозный тромбоз* наблюдается чаще, чем при использовании других агентов.

Показания

Число показаний к применению этомидата мало, хотя его применяют многие анестезиологи у больных с нарушениями сердечно-сосудистой системы. Этот препарат пригоден для анестезии в амбулаторных условиях, но в настоящее время он заменен пропофолом.

Абсолютные противопоказания

1. Обструкция дыхательных путей.
2. Порфирия.
3. Надпочечниковая недостаточность.
4. Длительная инфузия.

Меры предосторожности

Они аналогичны перечисленным для тиопентала. Этомидат пригоден для поликлинической анестезии. Однако в отсутствие опиоидов отмечается неприемлемо высокая частота возбуждения; это вызывает задержку восстановления и нежелательно для большинства амбулаторных пациентов.

Элтанолон

Элтанолон (3 α -гидрокси-5 β -прегнан-20-он; также известен под названием 5 β -прегнанолон) прошел клинические испытания в качестве препарата для вводного наркоза при внутривенном введении. Как и пропофол, элтанолон плохо растворим в воде и его выпускают в виде эмульсии, содержащей 10% интралипида. Его раствор изотонический с pH 7,5. По данным предварительных исследований, многие клинические характеристики элтанолона сходны с таковыми пропофола, однако он вызывает менее выраженные болевые ощущения при инъекции и в меньшей степени угнетает дыхание.

Для вводного наркоза при при-

менении элтанолона требуется больше времени по сравнению с пропофолом. Время полувыведения составляет 1-2 ч, а клиренс – 1-3 л/кг/ч. Элтанолон метаболизируется в печени, а часть неизмененного препарата выводится, как полагают, с желчью. Выход из наркоза происходит быстро с минимальными последствиями. Частота возбуждающего действия и непроизвольных движений весьма низкая.

Введение элтанолона связано с существенным увеличением частоты сердечных сокращений, однако, как показано на добровольцах и здоровых (?) пациентах, артериальное давление не повышается или повышается очень незначительно. Но препарат снижает минутный сердечный выброс в большей степени, чем пропофол; постнагрузка на миокард изменяется мало.

Доза элтанолона для вводного наркоза составляет 0,5- 1,0 мг/кг.

Гидрохлорид кетамина

Это дериват фенциклидина, который был введен в практику в 1965 г. Он отличается от других внутривенных анестетиков по многим параметрам и вызывает скорее «диссоциативную анестезию», нежели общее угнетение ЦНС.

Химическая структура

Гидрохлорид 2-(о-хлорфенил)-2-(метиламино)-циклогексанона

Физические свойства и описание

Кетамин растворим в воде, он выпускается в виде раствора, содержащего 10 мг/мл в изотоническом хлориде натрия, а также в многодозовых флаконах по 50 или 100 мг/мл, которые в качестве кон-

серванта содержат 0,1 мг/мл хлорида бензетониума; рН раствора 3,5-5,5; pK_a кетамина-7,5.

Фармакология

Центральная нервная система. Кетамин чрезвычайно жирорастворим. После внутривенной инъекции он вызывает анестезию за 30-60 с. Однократная в/в доза приводит к потере сознания в течение 10-15 мин. При в/м введении кетамин индуцирует анестезию через 3-4 мин, которая продолжается 15-25 мин. Это сильный соматический анальгетик при субанестетической концентрации в крови. Амнезия часто продолжается до 1 ч после восстановления сознания. Вводный наркоз гладкий, но возможно возникновение делирия, который сопровождается беспокойством, дезориентацией и возбуждением. Яркие и часто неприятные сновидения или галлюцинации могут иметь место во время восстановления и в период до 24 ч. Частота делириев и галлюцинаций снижается при устранении вербального и тактильного раздражения больного в период восстановления, а также при совместном применении опиоидов, бутерофенонов, бензодиазепинов или физостигмина; однако неприятные сны могут сохраняться. У детей и пожилых пациентов ночные кошмары бывают гораздо реже.

ЭЭГ-изменения, связанные с кетаминотом, непохожи на наблюдаемые при других внутривенных анестетиках и состоят в потере альфаритма и преобладании тета-активности. В некоторых областях головного мозга возрастает уровень метаболизма и увеличиваются мозговой кровоток, мозговой объем крови и внутричерепное давление.

Сердечно-сосудистая система. Артериальное давление повышается до 25%, а ЧСС — примерно на 20%.

МОС и потребление миокардом кислорода могут повышаться. Положительный инотропный эффект может быть связан с увеличением внутреннего кальциевого тока, модулируемого цАМФ. Повышается чувствительность миокарда к адреналину. Симпатическая стимуляция периферической циркуляции снижается, что приводит к вазодилатации в тканях с преимущественной иннервацией α -адренергическими рецепторами и вазоконстрикции в тканях с преобладанием иннервации β -адренергическими рецепторами.

Дыхательная система. После в/в инъекции может возникнуть преходящее апноэ, но после этого вентиляция хорошо поддерживается и может слегка возрасти, если только дозы не будут увеличиваться. Фарингеальные и ларингеальные рефлексы, а также дыхательные пути пациента хорошо поддерживаются в сравнении с ситуацией в/в введения других анестетиков; однако их присутствие не может быть гарантировано, поэтому следует соблюдать обычную предосторожность для защиты дыхательных путей и предотвращения аспирации. Бронхиальные мышцы расслабляются.

Скелетная мускулатура. Мышечный тонус обычно повышается. Могут наблюдаться спонтанные движения, но рефлекторные движения в ответ на хирургическую стимуляцию возникают нечасто.

Желудочно-кишечный тракт. Усиливается саливация.

Матка и плацента. Кетамин легко пересекает плаценту. Его концентрация в плоде приблизительно такая же, как у матери.

Глаза. Повышается внутриглазное давление, хотя этот эффект часто бывает преходящим. Во время хирургической анестезии часто сохраняются движения глаз.

Фармакокинетика

Лишь около 12% кетамина связывается протеинами. При внутривенном введении начальный пик концентрации снижается по мере распределения препарата, однако это снижение происходит медленнее, чем при использовании других в/в анестетиков. Метаболизм осуществляется преимущественно в печени посредством деметилирования и гидроксилирования циклогексанового кольца; среди метаболитов имеется фармакологически активный норкетамин. Примерно 80% введенной дозы выделяется через почки в виде глюкуронидов; только 2,5% препарата вводится в неизмененном виде. Время полувыведения составляет примерно 2,5 ч. Распределение и элиминация протекают медленнее в случае конкурентного введения галотана, бензодиазепинов или барбитуратов.

После в/м инъекции пиковая концентрация достигается примерно через 20 мин.

Дозировка и введение

Вводный наркоз достигается при средней дозе в 2 мг/кг (в/в); некоторым пациентам могут потребоваться более высокие дозы, а пациентам с шоком или пожилым – более низкие. Во всех случаях препарат вводится медленно. Каждые 5-10 мин требуются дополнительные дозы по 1-1,5 мг/кг. Дозы в 8-10 мг/кг вводятся внутримышечно. Доза в 0,25-0,5 мг/кг или инфузия 5 мкг/кг/мин может использоваться для аналгезии без отключения сознания.

Побочные эффекты

1. Делирий, галлюцинации и кошмарные видения.
2. Гипертензия и тахикардия: это

чревато осложнениями у пациентов с предшествующей гипертензией и у больных с ишемической болезнью сердца.

3. Продолжительное восстановление.
4. Саливация: необходима антихолинергическая премедикация.
5. Повышение внутричерепного давления.
6. Аллергические реакции: описаны случаи возникновения кожной сыпи.

Показания

1. *Пациенты с высоким риском.* Применение кетамина целесообразно у пациентов с шоком. У пациентов с гиповолемией возможно снижение артериального давления, поэтому кетамин надо применять осторожно. У таких пациентов в послеоперационный период обычно проводится сильная седатация, поэтому риск ночных кошмаров сводится к минимуму.

2. *Анестезия у детей.* У детей, подвергающихся небольшим операциям, исследованиям (например, катетеризация сердца), офтальмологическим процедурам или радиотерапии, может успешно применяться внутримышечное или внутривенное введение кетамина.

3. *Особые случаи.* Кетамин успешно используется для анестезии и аналгезии на месте катастрофы или на поле боя.

4. *Аналгезия и седатация.* Целесообразно использование анальгетического действия кетамина при перевязке и обработке ран или при болезненном позиционировании пациентов перед проведением местной анестезии (например, перелом шейки бедра). Кетамин используется для седатации пациентов с астмой в БИТ.

5. *Развивающиеся страны.* Кетамин широко используется в разви-

вающихся странах, испытывающих нехватку необходимого оборудования и опытного персонала.

Абсолютные противопоказания

1. *Обструкция верхних дыхательных путей.* Хотя дыхательные пути лучше поддерживаются с помощью кетамина, чем при использовании других агентов, их потенциал не может быть гарантирован. В случае подозрения на обструкцию дыхательных путей для индукции анестезии применяются ингаляционные анестетики.

2. *Повышенное внутричерепное давление.*

Меры предосторожности

1. *Сердечно-сосудистая патология.* Применение кетамина нежелательно у пациентов с предшествующей гипертензией, ИБС или тяжелой сердечной недостаточностью.

2. *Повторное применение.* Ввиду продолжительного периода восстановления кетамин нежелателен для часто выполняемых процедур (например, длительный курс радиотерапии), поскольку это нарушает режим сна и приема пищи.

3. *Висцеральная стимуляция.* Кетамин недостаточно подавляет ответ на висцеральную стимуляцию; в случае подозрения на висцеральную стимуляцию показано дополнительное введение препаратов, например опиоидов.

4. *Поликлиническая анестезия.* Продолжительный период восстановления и явления возбуждения делают кетамин непригодным для взрослых поликлинических пациентов.

Другие препараты

Бензодиазепины и опиоиды также могут использоваться для индукции

общей анестезии. Однако для этого требуются очень большие дозы и восстановление бывает продолжительным. Их применение ограничено рядом областей (например, сердечная анестезия). Фармакология этих препаратов описана в главе 10.

ВНУТРИВЕННОЕ ПОДДЕРЖАНИЕ АНЕСТЕЗИИ

Показания к внутривенному поддержанию анестезии

Существует ряд ситуаций, при которых в/в анестезия (ВВА; применение в/в анестетика в дополнение к закиси азота) или общая внутривенная анестезия (ОВА) имеет преимущества перед традиционными ингаляционными методами. В дозах, требуемых для поддержания клинической формы анестезии, внутривенные агенты вызывают минимальное угнетение функций сердечно-сосудистой системы. По сравнению с наиболее широко используемыми летучими анестетиками **ВВА** с пропофолом (единственно доступным в настоящее время в/в анестетиком с приемлемыми фармакокинетическими характеристиками) обеспечивает быстрое восстановление сознания и достаточное восстановление психомоторной функции, хотя применение новых летучих анестетиков – десфлюрана и севофлюрана – также связано с быстрым восстановлением и минимальными неблагоприятными эффектами.

Применение **ОВА** обеспечивает высокую концентрацию вдыхаемого кислорода в тех ситуациях, когда в противном случае могла бы возникнуть гипоксемия, например при однолегочной анестезии или у тяжелобольных или травмированных пациентов; кроме того, **ОВА** дает явные преимущества при таких про-

цедурах, как ларингоскопия и бронхоскопия, когда доставка ингаляционных анестетиков в легкие бывает затруднительной. **ОВА** может также применяться в тех случаях, когда использование закиси азота противопоказано по клиническим соображениям, например при операциях на среднем ухе, продолжительных операциях на кишечнике, а также у больных с повышенным внутричерепным давлением (см. главу 8). Противопоказаний для применения **ВВА** немного при том условии, что анестезиолог хорошо осведомлен о многообразии реакций на **ВВА** (см. ниже). Для хирургического наркоза желательно либо применение закиси азота вкупе с **ВВА**, либо осуществление инфузии опиоида, а также введения в/в анестетика.

Принципы ВВА

Применение калиброванного испарителя позволяет анестезиологу создавать стабильные условия, обычно при относительно небольших изменениях подаваемой концентрации летучих анестетиков во время операции. Это объясняется главным образом тем, что концентрация в организме пациента имеет тенденцию к уравниванию с доставляемой концентрацией независимо от размеров тела пациента или физиологических вариаций; суммарная доза, поглощаемая организмом, вариабельна, но она имеет относительно небольшое значение и определяется характеристиками пациента и препарата, а не анестезиологом. Задача достижения равновесия с в/в анестетиками является более сложной, поскольку количество вводимого анестетика должно соответствовать размерам тела пациента, а также ожидаемой скорости распре-

деления препарата и уровню его метаболизма. При обычных способах доставки в/в агентов суммарная доза анестетика определяется анестезиологом и концентрация, достигаемая в головном мозге, зависит от объема, скорости распределения и относительной растворимости препарата в различных тканях, а также от скорости его выведения у конкретного пациента. Следовательно, индивидуальная вариабельность в отношении требуемой скорости инфузии в/в анестетика для обеспечения удовлетворительной анестезии в этом случае значительно больше, чем индивидуальная вариабельность вдыхаемой концентрации ингаляционного агента. По мнению некоторых анестезиологов, трудности в определении необходимой скорости инфузии анестетика для конкретного пациента могут обусловить повышение риска осведомленности у парализованного пациента.

Методы введения

Прерывистая инъекция

Некоторые анестезиологи владеют методом прерывистой болюсной инъекции в/в анестетиков, однако при этом способе введения плазменная концентрация препарата и анестезиологический эффект варьируют в широких пределах; данный метод приемлем только для проведения непродолжительных процедур у непарализованных пациентов.

Методы мануальной инфузии

Необходимая скорость инфузии для достижения определенной плазменной концентрации в/в анестетика может быть рассчитана, если известен клиренс данного препарата из

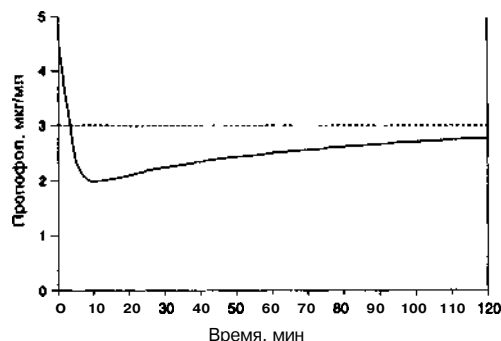


Рис. 9.4. Средняя концентрация пропофола в крови в первые 2 ч непрерывной инфузии со скоростью 6 мг/кг/ч. Видно, что даже через 2 ч равновесие концентрации препарата (3 мкг/мл) так и не было достигнуто.

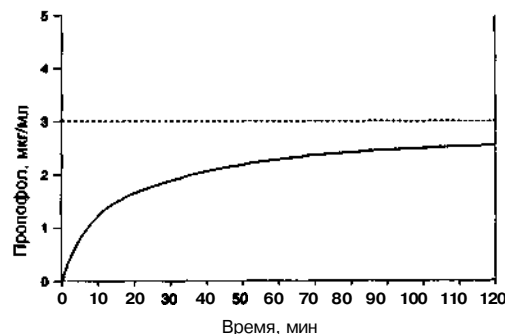


Рис. 9.5. Средняя концентрация пропофола в крови после болюсной дозы препарата с последующей непрерывной инфузией со скоростью 6 мг/кг/ч. Видно, что концентрация препарата в крови первоначально превышает необходимый уровень, а затем падает ниже этого уровня, который не достигается в течение 2 ч.

плазмы [скорость инфузии (мкг/мин) = плазменная концентрация в стабильном состоянии (мкг/мл) $\times$ клиренс (мл/мин)]. Одна из трудностей этого метода состоит в том, что клиренс variabelен и его величина может быть оценена лишь с помощью популяционной кинетики; в зависимости от того, как клиренс у пациента соотносится с его средней величиной, фактически достигаемая концентрация анестетика в плазме может быть выше или ниже намеченной.

Инфузия с фиксированной скоростью неприемлема, поскольку концентрация препарата в сыворотке возрастает очень медленно и для достижения ее стабильного состояния элиминация препарата должна в 4–5 раз превышать период его полураспада (рис. 9.4). Болюсная инъекция с последующей непрерывной инфузией первоначально приводит к избыточной концентрации (с увеличением частоты побочных эффектов), после чего следует продолжительное падение ниже ее намеченного уровня в плазме (рис. 9.5). Для достижения достаточно постоянной концентрации в плазме (иной, чем

при очень продолжительных процедурах) необходимо использовать многоступенчатую схему инфузий, которая аналогична применяемой при введении ингаляционных агентов с избыточным давлением. В случае пропофола часто используется следующая схема: после введения болюсной дозы 1 мг/кг осуществляется инфузия препарата со скоростью 10 мг/кг/ч в течение 10 мин, а затем 8 мг/кг в следующие 10 мин, после чего поддерживающая инфузия проводится со скоростью 6 мг/кг/ч. При этой схеме плазменная концентрация пропофола составляет в среднем 3 мкг/мл, что обеспечивает удовлетворительную анестезию у непарализованных пациентов, которые также получают закись азота и фентанил; если последние два препарата не вводятся, то скорости инфузии пропофола должны быть выше. Указанные скорости инфузии следует считать лишь ориентировочными, их необходимо корректировать в соответствии с клиническими признаками анестезии.

Методы инфузии с применением компьютера

Введя в компьютер соответствующие фармакокинетические данные и уравнения, можно очень часто (несколько раз в минуту) рассчитывать необходимую скорость инфузии для создания желаемой концентрации препарата. При этом препарат вводится с помощью шприца-драйвера. Для обеспечения резкого повышения плазменной концентрации препарата он вначале вводится очень быстро (медленный болюс), а затем — с постепенно снижающейся скоростью (рис. 9.6). Для снижения плазменной концентрации шприц прекращает вливание до тех пор, пока компьютер не вычислит, что нужная концентрация достигнута, после чего инфузия возобновляется со скоростью, достаточной для поддержания концентрации препарата на постоянном уровне. От анестезиолога требуется лишь введение в компьютер желаемого уровня препарата с возможным последующим его изменением по клиническим показаниям (т.е. анестезиолог действует здесь точно так же, как при манипулировании работой испарителя в соответствии с клиническими признаками анестезии).

Потенциальные преимущества такой системы заключаются в ее простоте, возможности быстрого изменения плазменной концентрации препарата (особенно в сторону ее повышения) и отсутствии необходимости (для анестезиолога) производить какие-либо расчеты, что снижает вероятность ошибок. Однако фактически достигнутая концентрация препарата иногда оказывается более чем на 50% выше или ниже прогнозируемой, хотя на практике это может не иметь существенного значения при условии, что анесте-

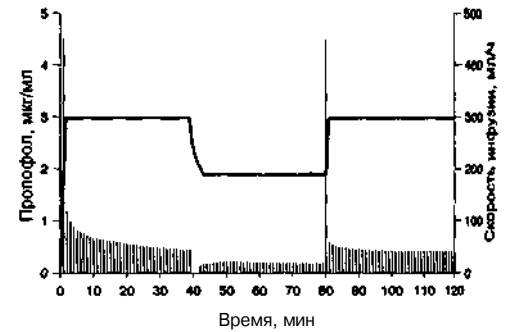


Рис. 9.6. Средняя концентрация пропофола в крови достигается при использовании инфузионной системы контроля за требуемым уровнем препарата. Тонкие вертикальные линии соответствуют скорости инфузии, которая рассчитана компьютером для достижения (а затем и поддержания) желаемой концентрации в крови. Первоначально была запрограммирована необходимая концентрация в 3 мкг/мл. При установке требуемой концентрации на уровне 2 мкг/мл инфузия прекращается, а затем возобновляется со скоростью, рассчитанной для ее поддержания на этом уровне. Далее необходимая концентрация повышается до 3 мкг/мл, инфузионный насос обеспечивает высокую скорость инфузии для достижения требуемой концентрации, а затем постепенно понижает скорость вливания для поддержания постоянной концентрации препарата в крови.

зиолог будет регулировать величину требуемой концентрации в соответствии с клиническими признаками адекватности анестезии, не рассчитывая на то, что определенная заданная концентрация всегда обеспечит желаемый эффект.

При применении данной инфузионной системы у пациенток за данная концентрация пропофола, которая требуется для предотвращения движений у 50% лиц в ответ на производимый хирургом разрез ткани (эквивалент минимальной альвеолярной концентрации), составила 6 мкг/мл при вдыхании кислорода и 4,5 мкг/мл — при вдыхании 67% закиси азота одновременно с кислородом.

Замкнутые системы

Инфузионные системы, аналогичные описанной выше, могут быть частью замкнутой системы контроля глубины анестезии. Ввиду отсутствия метода измерения концентраций внутривенных анестетиков в крови в режиме «онлайн» необходимо использовать какой-либо иной способ контроля глубины анестезии (такой как регистрация слуховых вызванных ответов; см главу 20, том 1) на входе в систему.

ПРЕПАРАТЫ, ПРЕДСТАВЛЯЮЩИЕ ИСТОРИЧЕСКИЙ ИНТЕРЕС

Пропанидид

Этот агент, полученный из эугенола (гвоздичное масло), был впервые применен в 1964 г. Длительность его действия необычайно коротка, он очень быстро метаболизируется плазменной холинэстеразой. При этом отмечается высокая частота тошноты, рвоты и мышечных движений. Он растворяется в Sremorphor EL (полиокисленное касторовое масло) и обуславливает неприемлемо высокую частоту тяжелых анафилактикоидных реакций

Гамма-гидроксимасляная кислота

Этот агент, химически связанный с нейротрансмиттером гамма-аминомасляной кислоты, вызывает медленно развивающиеся анестезию и восстановление. Он был внедрен в практику в 1962 г. В некоторых европейских странах он продолжает использоваться в качестве седативного средства.

Альтезин

Препарат представляет собой смесь двух стероидов (альфаксалона и альфадолона) и по своему анестетическому профилю весьма напоминает пропофол, но метаболизируется даже быстрее его. Он был внедрен в 1972 г. Как и пропанидид, он растворяется в Sremorphor EL; сообщается о неприемлемо большом количестве вызываемых им побочных реакций

ПОБОЧНЫЕ РЕАКЦИИ НА ВНУТРИВЕННОЕ ВВЕДЕНИЕ АНЕСТЕТИКОВ

Они могут быть представлены болью в месте инъекций, венозным тромбозом, произвольными мышечными движениями, икотой, гипотензией и послеоперационным делирием. Все эти реакции могут модифицироваться при том или ином методе анестезии.

Реакции гиперсенситивности, которые напоминают эффекты высвобождения гистамина, более редки и менее предсказуемы. Могут высвобождаться и другие вазоактивные агенты. Реакции на внутривенные анестетики обычно обусловлены одним из перечисленных ниже механизмов.

1. *Реакция гиперсенситивности I типа* Препарат взаимодействует со специфическими IgE-антителами, которые часто связываются с поверхностью тучных клеток; последние при этом дегранулируются, высвобождая гистамин и другие вазоактивные амины.

2. *Классическая реакция, опосредованная комплементом* Классический комплементарный путь может активироваться реакцией гиперсенситивности типа II (клеточный поверхностный антиген) или типа III

Таблица 9.6. Частота побочных реакций на внутривенные анестетики

Препарат	Частота
Тиопентал	14000- 1:20000
Метогекситал	1600-1:7000
Альтезин	400-1 : 11 000
Пропанидид	500-1:17 000
Этомидат	450000
Пропофол	100 000 (вычислено)

(формирование иммунных комплексов). В них участвуют IgG- или IgM-антитела.

3. *Альтернативный комплементный путь активации.* Для активации этого пути не требуется предварительного образования антител к антигену; следовательно, такие реакции могут возникать без предварительной экспозиции препарата.

4. *Прямые фармакологические эффекты препарата.* Эти «анафилактикоидные» реакции обусловлены прямым действием на тучные клетки и базофилы. Здесь могут наблюдаться лишь местные кожные проявления. При более выраженных реакциях отмечаются системные признаки высвобождения гистамина.

Клинические признаки

При выраженной реакции гиперсенситивности может наблюдаться покраснение всей верхней половины тела. Обычно имеется гипотензия, которая может быть тяжелой. Возможно развитие отека подкожной клетчатки и гортани, что приводит к гиповолемии вследствие потери жидкости из циркуляторного русла. Бронхоспазм возникает менее чем в 50% случаев. Боли в животе и рвота появляются редко.

Таблица 9.7. Лечение аллергических реакций

Цели

1. Коррекция артериальной гипоксемии
2. Восстановление внутрисосудистого объема жидкости
3. Ингибирование дальнейшего высвобождения химических медиаторов

Рутинные методы

Дыхательные пути

Ингаляция дополнительного кислорода

Адреналин (в/в или в/м в зависимости от тяжести реакции) – 0,5 мл 1 : 1000. Если основной проблемой является сердечно-сосудистый коллапс, целесообразно применение метараминила: меньше вероятность возникновения желудочковых нарушений ритма.

Жидкости: кристаллоиды (нормальный изотонический раствор хлорида натрия или раствор Гартманна) и коллоиды; первые могут быть неэффективными в некоторых случаях

Бронходилататоры в случае бронхоспазма (например, аминофиллин, 250-500 мг в/в). Если побочные реакции возникают при анестезии, возможно использование галотана, эфира или кетамина для облегчения бронхоспазма

Прерывистая вентиляция с положительным давлением в случае отека легких

Инотропные препараты для поддержания кровообращения, а также антиаритмические средства

Отсутствуют данные о благоприятном эффекте стероидов при острых аллергических анафилактических реакциях

Нет агентов, влияющих на желудочно-кишечные симптомы

Изопреналин может ухудшить артериальную гипоксемию при увеличении мертвого пространства

Антигистаминные препараты могут помочь при ангионевротическом отеке

Возможность церебральной реанимации рассматривается в случае продолжительной остановки сердца, при длительной гипотензии или артериальной гипоксемии (например, маннитол, ИВЛ при умеренной гипоксии)

Предрасполагающие факторы

1. *Возраст.* Побочные реакции в целом наблюдаются у детей реже, чем у взрослых.

2. *Беременность.* При беременности отмечается повышенная частота побочных реакций.

3. *Пол.* Различия в частоте побочных реакций у мужчин и женщин (небеременных), по-видимому, отсутствуют.

4. *Атопия.* Возможно повышение частоты реакций IV типа (отсроченная гиперсенсиitivность) у неатопичных пациентов и реакции I типа – у лиц с анамнезом atopической астмы, сенной лихорадки или аллергии к пенициллину.

5. *Предшествующая экспозиция.* Предшествующее применение данного препарата или препаратов с аналогичными компонентами оказывает гораздо большее влияние на частоту побочных реакций, чем это отмечается в случаях наличия анамнестических данных об atopии.

6. *Растворители.* Cremophor EL, используемый в качестве растворителя ряда внутривенных анестетических агентов, ассоциируется с высокой частотой реакций гиперсенсиitivности.

Частота

Частота реакций гиперсенсиitivности, связанной с в/в введением анестетиков, показана в табл. 9.6.

Лечение

Лечение аллергических реакций обобщенно представлено в табл. 9.7.

10. Дополнительные препараты, используемые при анестезии

АНАЛЬГЕТИКИ

Опиоиды

Опиоидными анальгетиками являются препараты, действующие на различные специфические рецепторы как центрально (в ЦНС), так и периферически. Иногда их называют «наркотиками», но этот термин является принятым в США юридическим определением, подразумевающим физическую зависимость, поэтому его лучше избегать. Термин «опиат» предполагает опиумное происхождение препарата, но, поскольку многие соединения, используемые в анестезиологической практике, являются синтетическими или полусинтетическими, это определение также не стоит применять.

Препараты типа морфина, которые связываются с опиоидными рецепторами и вызывают дозозависимые агонистические эффекты, называются «опиоидными агонистами». Налоксон, также связывающийся с опиоидными рецепторами, антагонизирует эффекты морфина, поэтому его называют опиоидным антагонистом. Термин «опиоидный агонист-антагонист» применим к препаратам типа налбуфина, которые обладают агонистическими эффектами в рецепторах одного типа и антагонистическими - в рецепторах другого типа. Поскольку отно-

шения доза – ответ различны для каждого типа рецепторов, клинический эффект может быть двухфазным, например антагонизм к опиоидной анальгезии при низких дозах и анальгезия при высоких. Частичные опиоидные агонисты (например, бупренорфин) проявляют морфиноподобное действие в низких концентрациях, но агонистический эффект достигает плато и дальнейшее повышение дозы становится неэффективным. В табл. 10.1 приведена классификация некоторых наиболее часто используемых опиоидов.

Эндогенные опиоиды

Существует ряд эндогенных пептидов (эндорфины и энкефалины), обладающих анальгетическими свойствами, подобными свойствами экзогенных опиоидов. Энкефалины присутствуют в большом количестве в центральном сером веществе ствола мозга и substantia gelatinosa спинного мозга, т.е. их распределение соответствует зонам высокой плотности опиоидных рецепторов. Энкефалины модулируют восприятие боли как в высших центрах, так и в спинном мозге, в последнем при помощи механизма, включающего субстанцию Р. Центральным действием обладают и энкефалины, и Р-эндорфин, но на спинальном уровне действуют только энкефа-

Таблица 10.1. Классификация наиболее распространенных опиоидов*Опиоидные агонисты*

1. Натуральные алкалоиды опия
Морфин
Кодеин
2. Полусинтетические алкалоиды опия
Диаморфин
3. Синтетические опиоиды
Петидин
Фентанил
Альфентанил
Суфентанил
Ремифентанил

Частичные опиоидные агонисты

Бупренорфин

*Опиоидные агонисты/антагонисты*Пентазоцин
Налбуфин*Опиоидные антагонисты*Налоксон
Налтрексон

лины. Структурно молекулы β -эндорфина значительно крупнее и имеют более длительное действие, но по сравнению с энкефалинами их количество в 10 раз меньше. (3-Эндорфин присутствует в больших концентрациях в гипоталамо-питуитарной системе и регулирует эндокринную функцию.

Энкефалины имеют слабую анальгетическую активность, так как они быстро инактивируются пептидазами; принципиально они являются ингибирующими нейротрансмиттерами. Напротив, крупная молекула μ -эндорфина противостоит инактивации и обладает мощной, генерализованной анальгетической активностью.

Опиоидные рецепторы

Опиоиды действуют на специфические рецепторы, разбросанные по ЦНС и являющиеся точками дейст-

вия всех опиоидов. Существует три класса рецепторов: μ (мю), κ (каппа) и δ (дельта). Рецепторы типа α (сигма) связаны с дисфорией и не являются истинными опиоидными рецепторами, так как их эффект не реверсируется даже большими концентрациями налоксона. К препаратам, взаимодействующим с σ -рецепторами, относятся пентазоцин, налбуфин и кетамин. Недавно μ -рецепторы были подразделены на два типа: μ_1 – с высоким аффинитетом (опосредование анальгезии) и μ_2 – с более низким аффинитетом (опосредование депрессии дыхания). В табл. 10.2 показаны эффекты фармакологической стимуляции различных рецепторов. Опиоидные рецепторы существуют и за пределами ЦНС – в дистальных окончаниях некоторых С-волокон. Это дает возможность нового подхода к устранению боли.

Влияние некоторых опиоидных препаратов на три основных типа рецепторов показано в табл. 10.3. Теоретически опиоиды с частично агонистическими эффектами в μ -рецепторах или со смешанным агонистическим и антагонистическим действием могут продуцировать анальгезию, эквивалентную морфиновой, но с меньшим угнетением вентиляции. Однако ни один из разработанных до настоящего времени препаратов не достигает этой цели.

Фармакокинетика и фармакодинамика

Хотя клинический эффект некоторых опиоидов определяется характером их связывания с рецепторами, различия в действии μ -агонистов в значительной мере обусловлены фармакокинетическими и фармакодинамическими факторами. Принципы распределения препаратов изложены в главе 7. Начальное распределение опиоида в ЦНС зависит

Таблица 10.2. Эффекты фармакологической стимуляции различных опиоидных рецепторов

	μ ₁	μ ₂	б	к
Центральный анальгетический эффект	Да	-	Только в высоких дозах	
Спинальный анальгетический эффект	Да	-	Да	Да
Поведение	Эйфория	-	-	Седатация
Вентиляция		Депрессия	-	Депрессия
Зрачки	Миоз	-		Миоз
Зависимость	Да		Да	
Кишечник		Ингибирование	Эндотоксический шок	

Таблица 10.3. Влияние некоторых опиоидов на три типа опиоидных рецепторов

Препарат		δ	κ
Морфин	Агонист	-	-
Петидин	Агонист	-	-
Фентанил	Агонист	-	-
Бупренорфин	Частичный агонист	-	-
Налбуфин	Антагонист		Частичный агонист
Налоксон	Антагонист	Антагонист	Антагонист
Налтрексон	Антагонист	-	-
Пентазоцин	Ан гагонист	-	Агонист
DADL (D-Ala ² -D-Leu ⁵ -enkefalin)		Агонист	

от степени ионизации препарата в крови и жирорастворимости его неионизированной части. Препараты с меньшей жирорастворимостью (например, морфин) достигают рецепторов медленнее, чем более жирорастворимые агенты (например, фентанил). Следовательно, препараты с низкой жирорастворимостью имеют более позднее начало действия. Концентрация препаратов в

ЦНС снижается медленно, по мере его метаболизма и выведения из организма. Напротив, жирорастворимые опиоиды с коротким периодом полураспределения действуют быстро, так как они легко попадают в ЦНС с высоким начальным градиентом концентрации кровь – мозг. Их действие бывает непродолжительным вследствие быстрого снижения их концентраций в крови

и мозге после перераспределения в другие хорошо васкуляризированные ткани. Однако в случае введения большой дозы эффект препарата снижается только при уменьшении концентрации в результате элиминации; длительность действия препарата обычно связана с периодом его полувыведения. Экстракция опиоидов печенью во время общей анестезии снижается вследствие уменьшения печеночного кровотока и ухудшения печеночного клиренса.

Другим фактором, влияющим на клиническое действие препарата, является присутствие активных метаболитов. Наиболее значимым из них является формин-6-глюкуронид, являющийся еще более мощным μ -агонистом, чем сам морфин. Хотя водорастворимые метаболиты морфина экскретируются достаточно быстро, известно, что они аккумулируются у пациентов с почечной недостаточностью, что может привести к увеличению длительности их действия. После перорального введения опиоидов их метаболиты присутствуют в высоких концентрациях в результате метаболизма первого прохождения.

Для минимизации риска послеоперационной депрессии дыхания и при подборе оптимальной дозы опиоида для интраоперационного применения следует учитывать ряд факторов.

1. *Возраст.* У пожилых людей отмечается повышенная чувствительность к опиоидам.

2. *Длительность операции.* Предлагаемая длительность анальгетического действия избранного опиоида должна быть сопоставима с продолжительностью операции.

3. *Другие препараты-депрессанты.* Анестетики и седативные препараты могут усиливать эффекты опиоидов.

4. *Легочные заболевания.* Угнетающее действие опиоидов на дыхание может вызвать дыхательную недостаточность, поэтому особого внимания требуют пациенты с хроническим обструктивным заболеванием дыхательных путей. Противокашлевое действие опиоидов может нарушать послеоперационное дренирование легочного или бронхиального секрета. При применении опиоидов у пациентов с ожирением или другими состояниями, ограничивающими легочную экскурсию (например, тяжелый кифоз), возможно развитие дыхательной недостаточности. Воздействие морфина на гладкую мускулатуру бронхов может усилить бронхоспазм у пациентов, страдающих астмой; в подобных случаях может быть предпочтительным применение петидина, хотя его действие менее длительное.

5. *Эндокринные нарушения.* При гипотиреозе и болезни Аддисона чувствительность к опиоидам повышена.

6. *Заболевание печени.* Возможно повышение чувствительности к некоторым опиоидам вследствие снижения их метаболизма, особенно при циррозе и инфекционном гепатите.

7. *Внутричерепная патология.* Введение опиоидов весьма затрудняет оценку уровня сознания. Возможен рост внутричерепного давления вследствие вторичной гиперкапнии, обусловленной депрессией дыхания.

8. *Прочее.* Чувствительность к опиоидам повышена у ослабленных пациентов, а также у лиц с хроническими инфекционными процессами. У пациентов с поздними стадиями злокачественных заболеваний возможна толерантность и, как следствие, необходимость в очень больших дозах.

Вопреки распространенному

мнению, доза и выраженность действия **ОПИОИДОВ** у взрослых не связаны с массой тела.

Взаимодействие с ингибиторами моноаминоксидазы

Назначение петидина пациентам, получающим лечение ингибиторами моноаминоксидазы (МАО), может повлечь за собой жизнеугрожающие осложнения. Описано возникновение судорог, комы, гипертонического криза и гиперпирексии. Эта ситуация менее очевидна с другими опиоидами, но при возможности у таких пациентов их не следует применять.

Морфин

Хотя морфин можно синтезировать, коммерчески он производится из высушенного сока семенной коробочки мака *Papaver somniferum*. Морфин является третичным амином и слабым основанием. Он легче растворяется в воде, чем большинство опиоидов, применяемых в анестезиологической практике. Хотя морфин имеет ряд нежелательных побочных эффектов, он является отличным анальгетиком и принят в качестве золотого стандарта, в сравнении с которым оценивается действие всех остальных опиоидов. Препарат обычно представлен сульфатом морфина; 10 мг сульфата морфина содержат 8,5 мг обезвоженного морфина.

Действие

Действие морфина может классифицироваться как центральное и периферическое (табл. 10.4); препарат оказывает как угнетающее, так и стимулирующее действие на ЦНС.

Аналгезия

Устраняются боли соматического и висцерального происхождения. Однако при тупых и длительных болях морфин более эффективен, чем при острой и перемежающейся боли. Болевой порог повышается, а психологический и эмоциональный компоненты боли (см. главу 4, том 2) уменьшаются. Эти эффекты усиливаются эйфорией и сонливостью, которые при увеличении дозы могут прогрессировать до уровня сна или даже наркоза, с выраженным угнетением рефлекторной возбудимости и глубокой депрессией дыхания.

Дыхательная система

Депрессия дыхания обусловлена прямым угнетением медуллярного респираторного центра. Кривая вентиляторного ответа на двуокись углерода смещается вправо, ее наклон уменьшается (рис. 10.1). Снижение частоты дыхания и уменьшение дыхательного объема при в/в введении морфина наблюдаются через 2–5 мин, а при в/м введении – несколько позже.

После введения морфина или его дериватов отмечается угнетение кашлевого рефлекса.

Сердечно-сосудистая система

Влияние морфина на артериальное давление у здоровых лиц в положении на спине незначительно. Однако у пациентов, имеющих гиповолемию или получавших препараты с сосудорасширяющими свойствами (например, фенотиазины), возможно развитие гипотензии, так как морфин может вызвать периферическую артериолярную и венозную дилатацию в результате централь-

Таблица 10.4. Характеристика действия и побочных эффектов морфина*Центральные*

Депрессивные

- Аналгезия
- Седатация
- Угнетение кашлевого рефлекса
- Угнетение респираторного центра
- Снижение уровня метаболизма (гипотермия)
- Угнетение вазомоторного центра

Возбуждающие

- Эйфория, галлюцинации
- Судороги (при очень высоких дозах)
- Миоз (стимуляция глазодвигательного центра)
- Тошнота и рвота (стимуляция хеморецепторов рвотной триггерной зоны)
- Брадикардия (стимуляция вагуса)
- Высвобождение АДГ и других гормонов гипофиза

Периферические

Антиноцицептивные

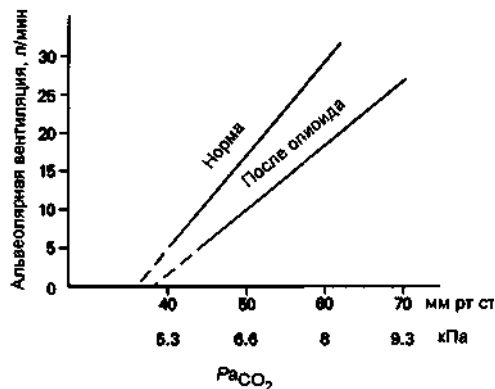
- Повышение тонуса гладкомышечной мускулатуры
- Высвобождение гистамина
- Бронхоспазм
- Гипотензия
- Эритема
- Ощущение жара, прилив крови к лицу

ной депрессии вазомоторного центра, снижения вазоконстрикторного тонуса и выброса гистамина.

Иногда наблюдается брадикардия, обусловленная стимуляцией вагуса.

Пищеварительная система

Тошнота и рвота. Эти раздражающие и неприятные симптомы являются предметом наиболее типичных жалоб пациентов после операции. Морфин стимулирует хеморецепторы триггерной зоны дна четвертого желудочка, что может вызывать тошноту и рвоту (или только тошноту) в течение 6–8 ч после введения. Этот побочный эффект производит впечатление допаминоподобного, так как препараты с допаминблокирующим действием, например бутирофеноны и фенотиазины, являются эффективными противорвотными средствами при рвоте, спровоцированной опиоидами. Однако при вызванной морфином рвоте существует и вестибулярный компонент, поэтому вероятность проявления этого побочного эффекта у амбулаторных пациентов выше. Рвотный эффект морфина аналогичен таковому других опиоидов при эквивалентных дозах.

**Рис. 10.1.** Вентиляционный ответ на P_{aCO_2} в норме и после введения морфина. Отмечается не только смещение кривой ответа вправо, но и уменьшение ее наклона

добного, так как препараты с допаминблокирующим действием, например бутирофеноны и фенотиазины, являются эффективными противорвотными средствами при рвоте, спровоцированной опиоидами. Однако при вызванной морфином рвоте существует и вестибулярный компонент, поэтому вероятность проявления этого побочного эффекта у амбулаторных пациентов выше. Рвотный эффект морфина аналогичен таковому других опиоидов при эквивалентных дозах.

Гастроинтестинальная моторика.

В гастроинтестинальной системе морфин ослабляет перистальтику, но усиливает неперистальтическую сократимость. Эвакуация желудочного содержимого замедляется, что может способствовать возникновению рвоты. При пероральном введении препаратов их абсорбция ухудшается, а при их длительном назначении часто отмечаются запоры. Повышение неперистальтической сократимости кишечника может привести к несостоятельности анастомозов толстого кишечника. Усиливается сокращение гладких мышц

сфинктера Одди, мочеточников и сфинктера мочевого пузыря. Следует избегать назначения морфина при печеночных и почечных коликах. Будучи примененным для премедикации перед холецистэктомией, морфин способен вызвать спазм желчных путей с болями.

Глаза

Миоз (сокращение зрачка) является результатом стимуляции ядер Эдингера-Вестфала окуломоторного центра и может затруднять оценку глубины анестезии.

Другие эффекты

Выброс гистамина. Он ответствен за приливы крови и ощущение тепла, которые возникают после внутривенного введения морфина, а также за появление эритемы в месте инъекции или вблизи него. Иногда имеет место бронхоспазм, ввиду чего применение морфина у астматиков должно осуществляться с особой осторожностью.

Эндокринные эффекты. Они включают выброс АДГ из переднего гипофиза и ингибирование выброса АКТГ, ФСГ и ЛГ. Эти эффекты аналогичны наблюдаемым у эндогенных опиоидов.

Метаболизм. Большие дозы морфина могут привести к гипотермии вследствие снижения мышечной активности и уровня основного метаболизма, а также в результате увеличения теплопотери при вазодилатации.

Распределение и элиминация

После в/в введения 35% морфина связывается белком. Остальное количество препарата распределяется; период его полувыведения составляет 20-25 мин (табл. 10.5). Его плаз-

Таблица 10.5. Физические и фармакокинетические данные о некоторых часто применяемых опиоидах

Препарат		$t_{1/2\alpha}$, мин	$T_{1/2\beta}$, ч	Cl, л/мин	Жирорастворимость
Морфин	200	25	3,5	1,2	14
Метадон	420	10	36	0,15	116
Петидин	250	8	3,5	0,8	40
Фентанил	375	3	4	1,0	810
Альфентанил	36	2	1,5	0,3	130
Суфентанил	98	1	2,5	0,75	1800

Примечание. V_{ss} – объем распределения в устойчивом состоянии; $T_{1/2\alpha}$ – период полураспределения, $T_{1/2\beta}$ – период полувыведения, Cl – клиренс. Жирорастворимость выражена коэффициентом разделения октанол/вода. Фармакокинетические данные представлены средними значениями у взрослых, отмечается значительная индивидуальная вариабельность.

менная концентрация зависит последовательно от метаболизма, обратного перераспределения в сосудистый компартмент, экскреции и, возможно, внутрипеченочной рециркуляции. Метаболизм осуществляется главным образом в печени; препарат инактивируется при дезалкилировании, оксидации и конъюгации с глюкуронидом. Период полувыведения морфина составляет 2-4 ч. Однако один из его основных метаболитов, морфин-6-глюкуронид, активен и присутствует в больших концентрациях. Следовательно, длительность клинического эффекта морфина может превосходить ожидаемую на основании времени его полувыведения, особенно у пациентов с нарушением функции почек, которые неспособны к нормальной экскреции водорастворимых метаболитов.

Морфин пересекает плаценту и может вызвать глубокую респираторную депрессию плода.

Дозировка и пути введения

После в/в введения аналгезия достигает пика через 15–20 мин. Частое введение дробных доз без точного учета интервала времени, необходимого для наступления действия препарата, может привести к передозировке. Выбор дозы морфина для интраоперационного применения зависит от типа премедикации, предполагаемой длительности операции и общего состояния пациента.

У здорового взрослого вполне применима однократная болюсная доза в 10–15 мг в/в или дробное введение 2–5 мг препарата с 20-минутными интервалами.

В послеоперационный период морфин традиционно назначается внутримышечно в дозе 5–20 мг; пик эффекта наблюдается через 60–90 мин после введения, однако здесь отмечается весьма значительная индивидуальная вариабельность. Длительность действия препарата как при внутримышечном, так и при внутривенном введении составляет 3–4 ч.

После обширных операций стандартным лечением становится аналгезия, контролируемая пациентом (см. ниже).

Для лечения хронической боли морфин назначается перорально в виде таблеток сульфата морфина. Биодоступность морфина при пероральном введении составляет лишь 20–30% из-за метаболизма первого прохождения в кишечной стенке и печени, ввиду чего требуются более высокие дозы препарата. Но при этом и метаболит морфин-6-глюкуронид имеет более высокую концентрацию, чем в случае в/в или в/м введения. Таким образом, при пероральном назначении морфин эффективен в дозе 20–40 мг. В ранний послеоперационный период морфин

не следует применять перорально ввиду ухудшения эвакуации желудочного содержимого.

Диаморфин

Диаморфин (диацетилморфин) является полусинтетическим производным морфина с аналогичным действием и сходными побочными эффектами. Он примерно вдвое мощнее морфина и имеет более быстрое начало действия благодаря большей жирорастворимости. Диаморфин быстро подвергается деацетилированию, сначала до моноацетилморфина (активный опиоид), а затем (очень быстро) до морфина. Считается, что он вызывает большую эйфорию, оказывает более сильное противокашлевое действие, меньше угнетает дыхание и в меньшей степени провоцирует тошноту и рвоту, чем морфин; это, однако, не подтверждается расширенными клиническими испытаниями. Ввиду наличия активных метаболитов – моноацетилморфина и морфина – диаморфин может рассматриваться как пропрепарат. Обычно он назначается в виде 5–10 мг в/в или в/м (пожилым пациентам – на 50% меньше).

Папаверетум

Это частично пурифицированный экстракт опиума, который содержит 50% обезвоженного морфина. Остальную его часть составляют другие алкалоиды (в основном кодеин, носкапин, наркотин и папаверин) со смешанными анальгетическим и гладкомышечным эффектами. Следовательно, папаверетум вызывает спазм гладкой мускулатуры в меньшей степени, чем морфин в чистом виде. Комитет по безопасности в медицине запретил применение папаверетума у женщин детородного

возраста ввиду наличия в его составе носкапина, но в настоящее время доступна новая форма препарата без носкапина.

Петидин

Петидин является синтетическим опиоидом, анальгетическая сила которого составляет приблизительно $\frac{1}{3}$ силы морфина. Он обладает умеренными холинергическими эффектами и расслабляет гладкую мускулатуру. Препарат вызывает седацию и легкую эйфорию. По степени угнетения дыхания петидин аналогичен морфину в эквивалентных дозах, но он не оказывает специфического влияния на кашлевой рефлекс.

В отличие от морфина петидин обладает умеренными хинидиноподобными эффектами, которые могут снижать возбудимость миокарда и частоту желудочковых аритмий. Это может быть связано с локальным анальгетическим действием петидина. Артериальное давление обычно не изменяется, но у пациентов с гиповолемией может наблюдаться гипотензия вследствие венозной и артериальной дилатации.

Петидин имеет тенденцию к релаксации тонуса гладкой мускулатуры желудочно-кишечного и почечного трактов, препарат полезен при почечной колике, но он также снижает моторику. Частота тошноты и рвоты такая же или несколько выше, чем в случае использования морфина.

Петидин вызывает меньшее высвобождение гистамина, чем морфин, и его применение предпочтительно у пациентов с бронхиальной астмой.

Петидин может применяться в дозе 25–50 мг в/в или 100–150 мг в/м у здоровых взрослых людей. Длительность его действия состав-

ляет 2–3 ч. Препарат проникает через плаценту и может вызывать угнетение дыхания у плода; однако дыхательная депрессия бывает менее продолжительной, чем в случае использования морфина. Один из его метаболитов, норпетидин, вызывает повышенную возбудимость и судороги; норпетидин может аккумулироваться в случае применения больших доз петидина у пациентов с почечной недостаточностью.

Бупренорфин

Бупренорфин – синтетический анальгетик, полученный из опиумного алкалоида тебаина и по своей структуре тесно связанный с морфином. Это частичный агонист для μ -рецепторов: следовательно, его анальгетическое действие имеет определенный потолок. Бупренорфин имеет низкий потенциал для физической зависимости и в настоящее время не является субъектом законодательного контроля лекарственных средств. У него замедленное начало действия, и хотя период полувыведения препарата составляет 2–4,5 ч, он имеет более продолжительное действие (6–8 ч) из-за медленной диссоциации с μ -рецепторами. Это сильный агент: в дозе 0,4 мг бупренорфин эквивалентен анальгетическому эффекту 10 мг морфина.

Эйфория и дисфория наблюдаются нечасто, но достаточно выраженная седация и сонливость типичны для пожилых пациентов, что ограничивает ценность препарата. Респираторная депрессия может иметь отсроченное начало, но большую продолжительность, и хотя теоретически существует потолок анальгетического действия препарата, момент его достижения неочевиден. Даже при помощи больших доз налоксона бывает нелегко справиться с возникшей респираторной

депрессией; в подобной ситуации, по-видимому, предпочтительно использование неспецифического дыхательного стимулятора доксапрама.

Доза 0,3-0,6 мг в/в или в/м является оптимальной для взрослых пациентов. Существующие сублингвальные таблетки по 0,2 мг эффективны после обширных операций, хотя из-за медленного развития анальгетического действия бупренорфина вначале может потребоваться его парентеральное введение. Бупренорфин подвергается метаболизму «первого прохождения» в высокой степени, поэтому при пероральном введении он имеет низкую биодоступность. Следовательно, при случайном проглатывании сублингвальной таблетки риск передозировки невелик даже при повторном применении.

Бупренорфин вытесняет другие опиоидные агонисты из μ -рецепторов и может антагонизировать предварительно вызванную (например, морфином) аналгезию. Следовательно, если бупренорфин предполагается использовать для обеспечения послеоперационной аналгезии, то именно он и должен применяться во время анестезии, когда требуется интраоперационная аналгезия.

Фентанил

Фентанил – синтетический опиоид, структурно близкий к петидину. Его анальгетический потенциал примерно в 100 раз выше, чем у морфина. Препарат очень легко растворяется в жирах и очень быстро достигает опиоидных рецепторов. Поэтому его действие начинается через 1-2 мин. После однократной дозы длительность действия фентанила ограничена (20-30 мин) вследствие перераспределения, но в больших дозах или после инфузии его эф-

фекты могут продолжаться в течение 2-5 ч и заканчиваются по мере элиминации препарата; у пожилых его действие может сохраняться до 9 ч.

Дыхательная система

Дозы, превышающие 50 мкг, в сочетании с анестетиками могут привести к угнетению дыхания в течение нескольких минут. Большие дозы или инфузия фентанила должны использоваться только в том случае, если планируется проведение ИВЛ.

Отсроченное угнетение дыхания может наблюдаться после болюсной в/в дозы. Это может быть связано с секвестрацией в желудочном соке и последующей абсорбцией из тонкого кишечника; данный феномен имеет место у большинства опиоидов, но пиковая концентрация в крови быстро проявляется усилением эффектов фентанила в ЦНС благодаря его высокой жирорастворимости.

Сердечно-сосудистая система

Влияние фентанила на сердечно-сосудистую систему незначительно. Может наблюдаться некоторое снижение артериального давления, а также уменьшение частоты сердечных сокращений вследствие вагусной стимуляции.

Другие эффекты

Фентанил имеет относительно слабые седативные эффекты по сравнению с морфином или петидином. Частота тошноты и рвоты такая же, как при использовании других опиоидов.

После больших доз фентанила может наблюдаться ригидность грудной клетки, что затрудняет искусственную вентиляцию легких.

Вызываемый фентанилом выброс гистамина незначителен.

После умеренных доз фентанила возникает спазм сфинктера Одди, что имитирует наличие камней желчного пузыря при интраоперационной холангиографии.

Дозировка

Наиболее часто фентанил используется в качестве дополнительного анальгетика во время анестезии. Дозы в 50–100 мкг могут вводиться внутривенно пациентам со спонтанным дыханием. Большие дозы (200–800 мкг в/в) подходят для применения с ИВЛ; выбор дозы определяется предполагаемой длительностью операции. При обширных операциях фентанил вводится в очень больших дозах (например, 50 мкг/кг) во избежание применения ингаляционных анестетиков. Такие высокие дозы могут полностью подавлять метаболические эффекты анестезии и операции (повышение плазменных концентраций глюкозы, кортизола, GH, АКТГ и т. д.). Однако действие препарата очень пролонгировано, и пациенты могут нуждаться в ИВЛ в течение нескольких часов после операции; даже если спонтанная вентиляция выглядит адекватной, необходимо наблюдение в БИТ в течение суток после операции.

С некоторым успехом фентанил применялся трансдермально для послеоперационной аналгезии и в онкологической практике. Для достижения терапевтической плазменной концентрации вначале требуется в/в нагрузочная доза. Скорость циркуляции препарата зависит от поверхности мембраны, соприкасающейся с кожей, и кожного кровотока. Для успешного использования этого пути введения необходимо применять

достаточно мощные препараты с высокой жирорастворимостью.

Альфентанил

Это синтетический дериват фентанила с высокой жирорастворимостью; при в/в введении он действует в пределах времени одного цикла циркуляции рука-мозг. Препарат имеет небольшой объем распределения и короткий период полувыведения; следовательно, его действие бывает непродолжительным даже при введении больших доз. Таким образом, по сравнению с фентанилом он более пригоден для постоянной в/в инфузии во время операции, поскольку в этом случае менее вероятно послеоперационное угнетение дыхания. Он в меньшей степени, чем морфин, накапливается в тканях при его назначении в виде длительной инфузии пациентам с острой почечной недостаточностью.

Альфентанил в большей степени, чем фентанил, угнетает сердечно-сосудистую систему, особенно у пожилых и у пациентов, относящихся к III или IV классу по ASA.

Угнетение дыхания часто наблюдается в первые несколько минут после введения альфентанила, поэтому препарат следует применять лишь при наличии необходимого оборудования для ИВЛ.

Дозы, приближающиеся к 500 мкг, можно вводить пациентам со спонтанным дыханием; продолжительность действия составляет всего 5–10 мин. Начальная болюсная доза альфентанила с последующей длительной инфузией (30–60 мкг/мин) подходит для пациентов, получающих ИВЛ.

Инфузия альфентанила может быть предпочтительнее морфина у пациентов, находящихся в блоке интенсивной терапии и имеющих почечную недостаточность.

Аналгезия, контролируемая пациентом (АКП)

Этот метод в/в введения опиоидов в настоящее время вытесняет традиционный в/м путь и показан после обширных операций, когда ожидаются значительные боли. Хотя устройства для проведения АКП имеют некоторые различия, в их основе лежат общий принцип и все они имеют идентичную систему управления. Пациент запрашивает определенную дозу опиоида нажатием кнопки, которая в свою очередь приводит в действие либо шприц-насос, либо простой резервуар (баллонного типа) под давлением, откуда препарат поступает через внутривенную канюлю. Устройство сконструировано таким образом, что максимальная доза, предопределяемая анестезиологом, выдается одним болюсом. Анестезиологом устанавливается и длительность интервала, в течение которого невозможно получение пациентом (путем нажатия кнопки) дополнительного количества анальгетика. Максимальная доза иногда устанавливается для более длительного периода, и система может работать с фоновой инфузией (или без нее) избранного опиоида. Подобные меры безопасности делают передозировку опиоида маловероятной при условии адекватного подбора доз и необходимых интервалов (с холостой подачей препарата).

В типичной схеме, имеющей множество приверженцев, используются дробные дозы морфина (1 мг) с 5-минутным интервалом (холостая подача) и без фоновой инфузии. Хотя эта схема фармакокинетически безупречна, на практике она обеспечивает превосходную аналгезию и, вероятно, большую безопасность, нежели прерывистые внутримышечные инъекции. Однако для того

чтобы этот метод был эффективным, анестезиолог сначала должен установить контроль над любым проявлением боли с помощью внутривенного введения соответствующих доз опиоидов. Только затем система может быть передана под контроль пациента. Крайне важно донести до пациента, что с этого момента именно он контролирует собственную аналгезию и может в заданных пределах титровать количество получаемого им опиоида. В системах АКП успешно использовались и другие опиоиды, в частности фентанил и петидин.

Наблюдение за подобными системами обезболивания осуществляется специальной бригадой по борьбе с острой болью. Медсестры и молодые доктора, повседневно занимающиеся этой работой, должны понимать принцип метода и хорошо знать устройство и функционирование систем этого типа. Для обеспечения стандартизации их эффективного применения и исключения осложнений, особенно респираторной депрессии и обструкции дыхательных путей, чрезвычайно важно наличие протоколов проведения аутоаналгезии. Безусловно, некоторые пациенты будут не в состоянии использовать эти приборы в силу нарушений сознания, ослабленности или возрастных расстройств мышления. Некоторые больные предпочитают традиционные способы обезболивания, положившись на внимание медсестер.

Аутоаналгезия может осуществляться и при подкожном введении диаморфина или других опиоидов для снятия боли у лиц с терминальными стадиями заболеваний.

Серьезная степень вентилаторной депрессии является нетипичным (чтобы не сказать непредсказуемым) последствием АКП, и нет сомнений в том, что с точки зрения пациента

наиболее беспокоящим и неприятным побочным эффектом являются тошнота и рвота. Несмотря на многообразие применяющихся противорвотных средств (см. выше), включая антагонисты $5HT_3$, все еще нет единого мнения относительно наиболее эффективного и экономичного среди них.

После операции иногда применяется постоянная инфузия морфина. Доза 1-2 мг/ч обычно бывает достаточной, но ее необходимо корректировать в соответствии с индивидуальной реакцией пациента. Ввиду риска кумуляции и вентилаторной депрессии постоянная внутривенная инфузия опиоидов должна осуществляться только в условиях блока интенсивной терапии или блока высокой зависимости.

Спинальные опиоиды

(см. также главу 4, том 2)

В 1976 г. было продемонстрировано присутствие опиоидных рецепторов в спинном мозге, что обуславливает возникновение анальгезии в случае их локального блокирования при введении опиоидных препаратов. Многие последующие работы подтвердили, что субарахноидальное или экстрадуральное введение опиоидов продуцирует анальгезию без побочных кардиоваскулярных эффектов, наблюдаемых при спинальном применении местных анестетиков. Во многих исследованиях показано превосходство анальгетического эффекта субарахноидального или экстрадурального введения опиоидов в комбинации с местным анестетиком (обычно бупивакаином) над обычными внутримышечными инъекциями опиоидов. В то время как субарахноидальный путь особенно удобен при ортопедических операциях на нижних конечностях, экстраду-

ральный путь имеет более широкое применение.

Почти все опиоиды вводятся одним или двумя спинальными путями. В целом препараты с низкой жирорастворимостью могут применяться в меньших дозах (относительно системной дозы), чем более жирорастворимые агенты (табл. 10.6; см. также табл. 10.5); следовательно, при этом наблюдается меньшее количество побочных эффектов, приносящих высоким концентрациям препарата в циркуляции; кроме того, они имеют более длительное действие. Однако большая часть менее жирорастворимых агентов остается в СМЖ, что может обусловить более высокую степень распространения анальгезии. Это происходит из-за диффузии в СМЖ и циркуляции самой СМЖ, в результате чего препарат переносится к сегментам спинного мозга вдали от места инъекции, что повышает риск достижения опиоидами ствола мозга, где они могут вызвать респираторную депрессию через несколько часов после введения («отсроченная респираторная депрессия»).

Спинальное введение опиоидов целесообразно после обширных операций, если нет противопоказаний для использования субарахноидальных и экстрадуральных методов (см. главу 5, том 2). Болюсное введение через экстрадуральный катетер приводит к анальгезии в течение 6—12 ч, а постоянная инфузия с добавлением местного анестетика (или без него) применяется для непрерывного обезболивания в течение 48 ч или более. Субарахноидальное введение опиоидов обеспечивает длительную анальгезию при дозах, значительно меньших, чем это требуется при системном применении. Длительность анальгезии, частота и выраженность побочных эффектов зависят от дозы препарата.

Таблица 10.6. Дозы опиоидов, применяемых интратекально и экстрадурально

Препарат	Способ введения	Доза	
		болюс	инфузия
Морфин	Интратекально Экстрадурально	0,1~0,5 мг 2-5 мг	0,5-2 мг/кг/ч
Петидин	Интратекально Экстрадурально	0,1 мг/кг 0,75 мг/кг	-
Диаморфин	Интратекально Экстрадурально	0,5-1,0 мг 1-5 мг	0,4-0,8 мг/кг/ч
Фентанил	Экстрадурально	1-2 мкг/кг	1-2 мкг/кг/ч
Суфентанил	Экстрадурально	0,05 мг	-
Бупренорфин	Экстрадурально	0,3 мг	-

Побочные эффекты

1. *Вентиляторная депрессия.* Ее наибольшая частота отмечается при использовании жиронерастворимых препаратов, например морфина, но потенциально риск депрессии существует при спинальном введении любого опиоида. Депрессия может возникнуть внезапно в период до 12 ч после введения препарата. Хотя серьезная депрессия наблюдается нечасто, она более вероятна у пожилых или в случае одновременного системного введения опиоидов. Частота дыхания не является надежным индикатором вызванной опиоидами вентиляторной депрессии; пациенты, получившие опиоиды спинально, *должны* наблюдаться в условиях блока высокой зависимости (где есть необходимое оборудование для проведения мониторинга периферического насыщения кислородом и ЭКГ) опытным персоналом по крайней мере в течение 12 ч после введения последней дозы опиоида.

2. *Задержка мочи.* Она имеет место приблизительно у 90% мужчин. После субарахноидального введения препаратов она наблюдается чаще, чем при их экстрадуральном применении.

3. *Зуд.* Он возникает у 70-80% пациентов, получающих морфин экстрадурально, хотя беспокойство при этом отмечается лишь в 5-10% случаев.

При применении других опиоидов зуд наблюдается реже.

4. *Тошнота и рвота.* Как и в случае использования опиоидов для АКП, они, несомненно, являются наиболее раздражающими побочными эффектами при спинальном введении опиоидов. Среди всех испытанных противорвотных средств прохлорперазин, по-видимому, способен обеспечить хороший контроль без собственных неприятных побочных эффектов.

В настоящее время спинальное применение опиоидов не может рассматриваться как рутинный метод обеспечения послеоперационной аналгезии у большинства пациентов ввиду высокой частоты побочных эффектов и необходимости тщательного сестринского наблюдения. Однако эти методы хороши у пациентов, подвергающихся очень болезненным операциям, таким как протезирование коленного сустава или восстановление передней крестовидной связки, когда другие формы болевого контроля либо недостаточ-

но эффективны, либо связаны с еще более нежелательными побочными эффектами.

Другие опиоиды

В некоторых случаях при анестезии применяется ряд других опиоидов.

Суфентанил

Этот препарат близок к фентанилу и в 600-700 раз сильнее морфина. Он легко растворяется в жирах и имеет более быстрое начало действия, чем фентанил; длительность его действия несколько меньше. Он представляет собой неплохую альтернативу фентанилу при интраоперационном применении в дозе 5-10 мкг у пациентов со спонтанным дыханием и 25-30 мкг – у пациентов на ИВЛ. Однако препарат имеет очень высокий терапевтический индекс, и дозы в 10-30 мкг/кг используются во время операции для достижения гипнотического и анальгетического эффектов.

Трамадол

Этот препарат, лишь недавно введенный в анестезиологическую практику в Великобритании, но используемый уже несколько лет в некоторых других странах Европы, обладает активностью агониста μ -рецепторов. Он также ингибирует норадреналин, потребление 5-гидрокситриптамина и высвобождение серотонина.

Трамадол, как полагают, вызывает меньшее угнетение дыхания, чем другие μ -агонисты, и его анальгетический эффект не всегда опосредуется опиоидными рецепторами. Создается впечатление, что при экстрадуральном введении вызываемая им аналгезия недостаточно эффективна.

Метадон

По силе действия метадон равен морфину, но имеет более длительный период полувыведения (35 ч) из-за ограниченной возможности печени метаболизировать этот препарат. Он не рекомендуется для повторного применения. Аналгезия сохраняется приблизительно 20 ч.

Налбуфин

Это синтетический опиоид агонист-антагонист, сходный с налоксоном. Он обладает эффектом «потолка» в отношении вентильаторной депрессии, но его анальгетические эффекты также ограничены. Его мощность составляет 0,5-0,75 мощности морфина. Налбуфин снижает работу сердца, однако его влияние на артериальное давление и частоту сердечных сокращений минимально.

Пентазоцин

Пентазоцин является синтетическим опиоидом со свойствами агониста и антагониста. Вызываемая им депрессия дыхания достигает потолка. Его анальгетическая сила составляет треть силы морфина. Привыкание к пентазоцину не отмечается, но у некоторых пациентов препарат вызывает выраженную дисфорию. Он может назначаться перорально, внутримышечно или внутривенно.

Опиоидные антагонисты

Эти препараты действуют как конкурентные антагонисты на опиоидных рецепторах как в ЦНС, так и в периферических тканях. Некоторые из антагонистов обладают также внутренней агонистической активностью и имеют различное сродство к различным типам рецепторов. Поэтому они могут вести

себя как конкурентные антагонисты на одном рецепторе и как агонисты – на другом. Только налоксон и налтрексон являются препаратами с чистой антагонистической активностью в отношении всех опиоидных рецепторов.

Налоксон

Это опиоидный антагонист, структурно сходный с оксиморфином. Он хорошо переносится и редко вызывает какие-либо побочные эффекты. Действие препарата начинается не позднее чем через минуту после в/в инъекции и продолжается приблизительно 30 мин. Такая относительно небольшая продолжительность может обусловить возврат дыхательной депрессии, вызванной опиоидом более длительного действия. Следовательно, при применении этого препарата необходим тщательный контроль за пациентом в течение соответствующего периода времени.

Все эффекты системно введенных опиоидов, которые возникают в ЦНС, в том числе аналгезия, антагонизируются налоксоном. В низких дозах налоксон антагонизирует вызванные опиоидами респираторную депрессию и чрезмерную седацию, не влияя на анальгетический эффект. Поэтому препарат следует титровать медленно в соответствии с клиническим эффектом во избежание появления чрезмерной боли. Аналгезия, вызванная спинальным введением опиоидов, антагонизируется только очень большими дозами налоксона. После применения налоксона может повышаться артериальное давление, но обычно это является скорее результатом снижения степени седации или возникновения боли, нежели прямым эффектом. Налоксон эффективен в устранении вызванного опиоидами спазма сфинктера Одди.

Респираторная депрессия, индуцированная бупренорфином, относительно устойчива к налоксону из-за очень высокого сродства бупренорфина к μ -рецепторам. Налоксон неэффективен в реверсии седации или вентиляторной депрессии, вызванной неопиоидными препаратами, например барбитурами или бензодиазепинами.

Налоксон является препаратом выбора для антагонизирования индуцированной опиоидами респираторной депрессии у новорожденных.

Средняя доза налоксона для взрослых составляет 200-400 мкг в/в; ее следует вводить дробно по 50-100 мкг; дополнительные дозы могут потребоваться через 20-30 мин.

Налтрексон

Это аналог налоксона со сходными фармакологическими свойствами (см. табл. 10.3), хотя в отличие от налоксона он может назначаться перорально. Он имеет длительное действие (до 24 ч) и применяется в основном для лечения опиоидной зависимости.

Другие опиоидные антагонисты

Налорфин

Этот препарат связан с морфином. Он антагонизирует эффекты морфина в μ -рецепторах, но проявляет агонистическую активность в других местах.

Леваллорфан

Этот агент близок к леворфанолу и (как и налорфин) обладает агонистической и антагонистической активностью в различных опиоидных рецепторах.

Оба эти агента были вытеснены налоксоном и больше не применяются в Англии.

Неопиоидные анальгетики

Эти препараты могут быть полезными после небольших хирургических вмешательств, а после обширных операций они используются для обеспечения аналгезии в более поздний восстановительный период. Они применяются также в дополнение к опиоидной аналгезии после некоторых типов операций. Нестероидные противовоспалительные препараты, как правило, эффективнее других неопиоидных анальгетиков после операции или травмы благодаря их противовоспалительным свойствам.

Нестероидные противовоспалительные препараты

Нестероидные противовоспалительные препараты (НСПВП) вызывают аналгезию посредством периферического действия и эффективны при болях – от слабых до умеренно интенсивных. Снижая активность фермента циклооксигеназы, они ингибируют синтез и высвобождение простагландинов, простациклинов и тромбоксана, которые сенсбилизируют болевые рецепторы к механической стимуляции или другим медиаторам боли. Препараты различаются по точности их действия на циклооксигеназу и спектру их аналгетической, антипиретической и противовоспалительной активности.

Простагландины синтезируются слизистой оболочкой желудка; их ингибирование нестероидными препаратами может привести к эрозии или изъязвлению желудка. Кроме того, их длительное применение иногда становится причиной

папиллярного почечного некроза и хронического интерстициального гепатита. В редких случаях и разовые дозы могут спровоцировать острую почечную недостаточность, особенно при наличии дегидратации или предшествующей почечной дисфункции. **НСПВП** снижают адгезивность тромбоцитов и могут увеличить кровопотерю во время операции и после нее. Они могут также способствовать гастроинтестинальному кровотечению. У астматиков **НСПВП** могут спровоцировать бронхоспазм.

Основная область применения **НСПВП** – лечение ревматоидных состояний и костно-мышечных болей. Однако, несмотря на значительное количество потенциальных побочных эффектов, некоторые препараты данного типа, особенно диклофенак-натрий и кеторолак, весьма успешно используются для обеспечения аналгезии после операции или в случае травмы. Эти препараты применяются также в комбинации с опиоидами для обеспечения сбалансированной аналгезии с целью усиления аналгетического эффекта с одновременным снижением частоты побочных эффектов, вызываемых опиоидами.

Хотя существует немало различных классов **НСПВП**, количество хорошо контролируемых сравнительных исследований их эффективности и токсичности представляется недостаточным. Некоторые исследователи полагают, что эти препараты лучше всего назначать заблаговременно перед операцией, учитывая их способность эффективно ингибировать синтез простагландинов; однако веские доказательства этого отсутствуют.

НСПВП противопоказаны в качестве дополнения к анестезии в следующих случаях: почечные нарушения, пептические язвы, грыжа пищеводного отверстия диафрагмы,

диспепсия, астма, геморрагический/тромботический диатез, терапия стероидами или антикоагулянтами, во время беременности.

Ацетилсалициловая кислота (аспирин)

Ацетилсалициловая кислота иногда применяется при умеренных болях, сохраняющихся в течение 3-4 дней после обширных операций, но чаще она используется в качестве антипиретика. Относительно высокая частота желудочных побочных эффектов при пероральном введении снижается в случае использования растворимой формы препарата. К сожалению, применение ацетилсалициловой кислоты у детей до 12 лет несет в себе риск возникновения синдрома Рея при энцефалопатии и печеночной недостаточности.

Диклофенак

Этот препарат может назначаться перорально, ректально или внутримышечно. По имеющимся данным, он снижает количество опиоидов, необходимых при абдоминальных операциях. После артроскопической менискэктомии он обеспечивает обезболивание, эквивалентное анальгезии фентанилом. Его применение в анестезиологической практике ограничивается отсутствием формы, пригодной для внутривенного введения.

Кеторолак

Препарат доступен в форме, пригодной для в/в или в/м введения. Высокая частота почечных осложнений после стандартной в/в дозы (30 мг) побудила Комитет по безопасности в медицине к ограничению (в рекомендательном порядке) в/в дозы 10 миллиграммами. Неяс-

но, имеет ли кеторолак достаточный анальгетический эффект в более низких дозах.

Индометацин

Он применяется в комбинации с опиоидами для лечения боли после торакотомии или ортопедических операций, а также у пациентов с переломами ребер. Ввиду гастроинтестинальных побочных эффектов и замедления эвакуации желудочного содержимого вследствие введения опиоидов ректальное применение индометацина обычно бывает наиболее приемлемым.

Парацетамол

Это анальгетический и антипиретический препарат, не обладающий противовоспалительными свойствами НСПВП. Однако он эффективен при послеоперационных болях умеренной интенсивности; его основным преимуществом является отсутствие гастроинтестинальных побочных эффектов. При передозировке он может привести к молниеносной печеночной недостаточности.

БЕНЗОДИАЗЕПИНЫ

Первоначально эти препараты использовались как седативные и гипнотические средства, хотя в больших дозах они индуцируют анестезию. Кроме того, они вызывают слабую мышечную релаксацию и обладают противосудорожными свойствами. Ввиду широкой вариабельности индивидуальной реакции на введенную дозу расчет доз для взрослых на основе массы тела ненадежен.

Место и способ действия

Бензодиазепины воздействуют на полисинаптические проводящие пу-

ти спинного и головного мозга, в частности в ретикулярной формации среднего мозга (влияние на бодрствование) и амигдалльной области лимбической системы (передача выражения эмоций, включая тревогу).

Механизм действия связан со стимуляцией активности ингибирующего трансмиссера гамма-аминомасляной кислоты, что обуславливает пресинаптическое ингибирование в этих областях.

Центральная нервная система

Седатация. Существует прогрессивный дозозависимый переход от седатации через гипноз к бессознательному состоянию. При больших дозах индуцируется анестезия, однако отмечается широкая межличностная вариабельность необходимой дозы, а также замедленная утрата сознания. В низких дозах бензодиазепины снижают МАК ингаляционных анестетиков (см. начало главы 8 этого тома). Диазепам при в/в введении может вызвать переходящую анальгезию, но другие бензодиазепины не обладают анальгетическими свойствами.

Амнезия. После введения диазепама наблюдается дозозависимая антероградная амнезия вследствие влияния на раннюю фазу консолидации процесса запоминания. Хотя предполагалось, что некоторые бензодиазепины вызывают ретроградную амнезию (т.е. для событий, имевших место перед введением препарата), это ни разу не было продемонстрировано.

Антифобическое действие. Бензодиазепины эффективны в облегчении острых и хронических состояний боязни и широко используются для этой цели. Данное свойство делает эти препараты полезными при пре-

медикации в анестезиологической практике.

Противосудорожный эффект.

Большинство бензодиазепинов обладают противосудорожными свойствами. Препараты не влияют на судорожный фокус, но предотвращают подкорковое распространение судорожной активности. Применение диазепама и клоназепама (в/в инъекция) целесообразно при лечении эпилептического состояния; клобамам назначается перорально как вспомогательное средство при постоянной противосудорожной терапии.

Дыхательная система

Большие в/в дозы бензодиазепинов вызывают вентиляторную депрессию через прямое угнетение респираторного драйва в ответ на гипоксемию и гиперкапнию, а также некоторое снижение активности дыхательных мышц. Тяжелая респираторная депрессия может возникнуть у пожилых или ослабленных пациентов после в/в введения препаратов. При нарушении сознания может наблюдаться обструкция дыхательных путей. При в/в применении бензодиазепинов для седатации во время верхней желудочно-кишечной эндоскопии может иметь место клинически значимое снижение кислородного насыщения.

Сердечно-сосудистая система

Большие дозы бензодиазепинов снижают минутный объем и системное артериальное давление, особенно при применении в комбинации опиоидами; при этом часто наблюдается рефлекторная тахикардия. Гипотензия более вероятна у пациентов с гиповолемией. Бензодиазепины потенцируют эффекты ганглио-

блокаторов и других препаратов, используемых для индукции гипотензии.

Мышечная релаксация

Бензодиазепины вызывают релаксацию гладких мышц посредством угнетения полисинаптической передачи в спинном и головном мозге, а также путем легкого угнетения моторного нерва и мышечной функции. Этот эффект представляет ценность при лечении тетануса и спастических состояний. Продуцируемая мышечная релаксация недостаточна для операции; нет существенного потенцирования деполяризующих и недеполяризующих миорелаксантов. Однако центральные эффекты бензодиазепинов могут снижать потребность в миорелаксантах.

Другие эффекты

Наблюдается быстрое проникновение препаратов через плаценту, что может вызвать депрессию плода. Хроническое применение бензодиазепинов может привести к психологической и физической зависимости

Показания к применению бензодиазепинов в анестезиологической практике

1. *Премедикация.* Диазепам, темазепам и лоразепам для премедикации обычно назначаются перорально; эти препараты могут использоваться и как ночные гипнотики. Мидазолам также применим как в/м агент для премедикации.

2. *Эндоскопия.* В/в введение диазепама или мидазолама обеспечивает удовлетворительную седацию и амнезию во время гастроинтестинальной или трахеобронхиальной

эндоскопии. До проведения процедуры пациенты не должны принимать пищу, так как возможна потеря ларингеальных рефлексов. Могут иметь место обструкция дыхательных путей и угнетение дыхания, поэтому необходимо введение дополнительного количества кислорода. Контроль должен включать пульсоксиметрию.

3. *Стоматология.* Диазепам или мидазолам могут применяться в/в в небольших дозах для обеспечения седации и кооперации с беспокойными пациентами во время коротких стоматологических процедур, проводимых под местной анестезией. Пероральное введение темазепама за 1 ч до процедуры является хорошей альтернативой.

4. *Кардиоверсия.* При проведении этой процедуры может использоваться диазепам или мидазолам для индукции седации и амнезии; однако восстановление происходит медленно.

5. *Седация в БИТ.* Диазепам, лоразепам и мидазолам могут вводиться в/в для седации и амнезии у пациентов, требующих ИВЛ в БИТ. Анальгетики следует применять, если пациент испытывает боль. Основным недостатком бензодиазепинов у пациентов, находящихся в критическом состоянии, является пролонгированная седация в результате аккумуляции препарата или его метаболитов.

6. *Дополнение анестезии.* Бензодиазепины иногда применяются для индукции анестезии у пациентов, подвергающихся операциям на сердце. В некоторых центрах они используются для дополнения сбалансированной анестезии во время других процедур. Имеется предположение, что их амнестический эффект снижает частоту осведомленности больных во время общей анестезии. Однако необходимые доказательства

ва отсутствуют, поэтому данные препараты *не следует* применять в первую очередь для этой цели.

Побочные эффекты

1. Остаточная сонливость, ментальные нарушения, дизартрия и атаксия.

2. Вентиляторная депрессия после в/в введения препаратов.

3. Иногда возникают мышечная слабость, головная боль, тошнота и рвота, головокружение, суставные и грудные боли.

Частота этих эффектов выше у пожилых и ослабленных пациентов, если не применяются сниженные дозы.

Диазепам

Этот бензодиазепин относительно жирорастворим и нерастворим в воде. При в/м введении абсорбция бывает замедленной, мигрирующей и неполной, поэтому препарат следует применять только перорально или в/в. Диазепам доступен для в/в применения в виде вязкого раствора, содержащего органические растворители (пропиленгликоль, этанол и бензоат натрия в бензойной кислоте) или в виде эмульсии соевого масла (диаземульс); обе формы содержат 5 мг/мл диазепама. Препарат выпускается для перорального применения в виде таблеток или сиропа; существуют также его ректальные формы. Его биодоступность при пероральном введении составляет 100%.

Диазепам эффективен через 30–45 мин после перорального введения и имеет длительность действия 4–6 ч. После в/в болюсной дозы он вызывает седацию через 1–2 мин. Период его полувыведения чрезвычайно велик (20–90 ч) (табл. 10.7);

Таблица 10.7. Период полувыведения четырех наиболее часто используемых бензодиазепинов

Препарат	Период полувыведения, ч	Активные метаболиты	Период полувыведения метаболитов, ч
Диазепам	36	Да	100
Мидазолам	2	Нет	–
Темазепам	8	Нет	–
Лоразепам	15	Нет	–

отчасти это обусловлено кишечнo-печеночной рециркуляцией. Кроме того, один из его метаболитов, N-десметил-дiazepam, фармакологически активен и имеет более длительный период полувыведения.

Дозировка

1. *Премедикация:* 10–15 мг перорально (1–5 мг у детей).

2. *Седация:* 7–15 мг при медленной в/в инъекции; у пожилых пациентов дозу следует уменьшить на 50%.

3. *Интенсивная терапия:* болюсные дозы в 5–15 мг в/в. Ввиду пролонгированного периода полураспада диазепама показаний для инфузии препарата не существует. При столбняке могут потребоваться ежедневные дозы до 5 мг/кг.

4. *Эпилептический статус:* 10–20 мг в/в в течение 5 мин; при необходимости повторить через 30–60 мин.

Предостережения и побочные эффекты

Пациента следует проинформировать (письменная инструкция) относительно опасности приема алкоголя, вождения автомобиля или работы на станках в течение 24 ч.

Внутривенное применение диазепама в органических растворителях обусловило высокую частоту тромбозов (50-60%). Этого осложнения можно избежать при использовании диаземульса.

Мидазолам

Это водорастворимый бензодиазепин, который в качестве в/в седативного средства практически вытеснил диазепам. Препарат не рекомендуется к применению в качестве антиконвульсанта. Он выпускается в 2-миллилитровых ампулах, содержащих 5 мг/мл, а также в 5-миллилитровых ампулах, содержащих 2 мг/мл; последняя форма (более разведенный раствор) предпочтительна для в/в инъекции, так как доза может титроваться более точно.

При в/в введении мидазолам начинает действовать несколько быстрее диазепама; длительность его действия короче. Период полувыведения составляет 1,5-2,5 ч. Его метаболиты неактивны. У некоторых пациентов в критическом состоянии метаболизм замедляется, что приводит к пролонгированию периода полувыведения (до 21 ч) и значительному замедлению восстановления сознания.

Дозировка

1. *Седатация:* 2,5-7,5 мг в/в у взрослых; максимальная доза у пожилых пациентов – 2,5 мг. Соотношение силы мидазолам : диазепам находится где-то между 1,5 : 1 и 2 : 1. Зарегистрировано несколько смертельных случаев вследствие применения мидазолама в качестве в/в седатива в дозах, рекомендованных для диазепама. Мидазолам *должен* вводиться медленно; начало его клинического эффекта может быть от-

сроченным, поэтому в тех случаях, когда препарат вводят слишком быстро, не дожидаясь поддающихся клинической оценке эффектов, существует опасность передозировки.

2. *Премедикация:* 5 мг в/м (2,5 мг-у пожилых).

3. *Интенсивная терапия:* болюсная доза 5-10 мг/в с последующей в/в инфузией; потребность широко варьирует – от 1 до 20 мг/ч. Инфузии не следует поддерживать в высоких дозах, так как вероятно аккумуляция препарата.

Преимущества

Действие мидазолама менее продолжительное, чем у диазепама, поэтому остаточные умственные расстройства бывают менее выраженными. Препарат ассоциируется с низкой частотой возникновения тромбозов.

Недостатки

Как и диазепам, он может вызывать вентиляторную депрессию, особенно у пожилых пациентов. У пациентов с гиповолемией может иметь место сердечно-сосудистая депрессия. Восстановление пролонгировано у некоторых пациентов в критическом состоянии.

Темазепам

Это бензодиазепин короткого действия, который продуцирует незначительные остаточные эффекты. При пероральном применении 20 мг за час до операции является ценным агентом для премедикации, который индуцирует гипнотический и анксиолитический эффекты. В дозе 30 мг он эффективен так же, как в/в мидазолам, для продуцирования седатив-

ции и анксиолизиса у пациентов, подвергающихся зубоврачебным процедурам. Для перорального применения препарат выпускается в таблетированной форме, а также в капсулах и в растворе. Его крайне низкая растворимость во всех видах растворителей не позволяет разрабатывать препарат для парентерального применения.

Лоразепам

Он имеет длительное действие (период полувыведения составляет 10-20 ч). Его применение для премедикации в дозах 2-5 мг обычно сопровождается амнезией, продолжающейся несколько часов.

Флюмазенил

Флюмазенил антагонизирует центральные эффекты бензодиазепиновых агонистов, конкурентно связывая бензодиазепиновые рецепторы. В очень высоких дозах он обладает в некоторой степени агонистическими свойствами, а в более низких дозах может иметь умеренные прямые эффекты инвертированного агониста.

Препарат метаболизируется в печени; период его полувыведения менее 1 ч.

Все центральные эффекты бензодиазепиновых агонистов антагонизируются флюмазенилом; результаты психометрических тестов восстанавливаются до нормы, а явления амнезии смягчаются. Как показывают ЭЭГ-исследования, антагонистическое действие начинается через 1 мин. Длительность действия зависит от дозы: после небольшой, но эффективной дозы амнезия и седация могут возвратиться через 30 мин.

Показания

Антагонизм седатации. Непреднамеренная передозировка или чрезмерная чувствительность к эффектам бензодиазепиновых агонистов может антагонизироваться флюмазенилом. Однако возможно повторное проявление седативного действия, поэтому за пациентом следует тщательно наблюдать в течение нескольких часов. Рутинное применение флюмазенила для антагонизирования остаточных эффектов в/в седатации не рекомендуется. Продолжительная седатация вследствие кумуляции бензодиазепинов у больных в критическом состоянии обычно поддается реверсии флюмазенилом. Однако без повторных доз или длительной инфузии препарата возврат седативных эффектов и респираторной депрессии вполне вероятен. Проведение седатации пациентов БИТ при помощи препарата с коротким периодом полувыведения может быть более адекватным, нежели использование для этой цели антагонизирования долгодействующего бензодиазепина путем введения короткодействующего антагониста.

Самоотравление. Преднамеренная передозировка может привести к длительной потере сознания и вентиляторной депрессии с последующим развитием ателектазов легких и инфекций. Флюмазенил восстанавливает сознание, но требуются повторные дозы или продленная инфузия флюмазенила до тех пор, пока не снизится концентрация агониста в плазме.

Предостережения

Флюмазенил может вызвать синдром отмены у пациентов, получающих бензодиазепины в течение длительного времени.

БУТИРОФЕНОНЫ

Эти препараты обладают многими общими свойствами и некоторым структурным сходством с фенотиазинами. В анестезиологии они применяются главным образом как нейролептические агенты. Нейролепсия—это медикаментозно индуцированное состояние угнетения спонтанных движений при сохранности центральных и спинномозговых рефлексов. При этом отмечаются отсутствие инициативы, безразличие к окружению, слабое проявление эмоций и ограничение диапазона аффекта. Умственные способности остаются без изменений.

Термин *«нейролептаналгезия»* используется при описании совместного применения нейролептического агента с сильным анальгетиком, обычно с фентанилом. Большие дозы могут вызывать глубокую вентиляторную депрессию, не затрагивая при этом сознания. Может индуцироваться состояние, при котором у пациента развиваются гипоксемия и цианоз, но вместе с тем сохраняется сознание, как и способность дышать по команде (состояние, сходное с синдромом проклятия Ундины). Такая комбинация нейролептика и опиоида используется в умеренной дозировке для обеспечения седатации во время небольших хирургических вмешательств, обычно в дополнение к локальному анестезиологическому блоку, например при глазных операциях.

Термин *«нейролептанестезия»* используется при описании применения больших доз в дополнение к анестезии закисью азота. Этот метод применяется в некоторых центрах при нейрохирургических процедурах и операциях на сердце.

Помимо влияния на поведение, бутирофеноны оказывают сильное противорвотное действие. Они ан-

тагонизируют опосредуемую допамином синаптическую передачу в ЦНС, скорее всего за счет связывания с ГАБА-рецепторами. Предположительно это является основным механизмом, опосредующим их терапевтическое действие. Базальные ганглии богаты допаминопосредуемыми синапсами, и главный побочный эффект бутирофенонов состоит в продуцировании дискинетических бессознательных (экстрапирамидных) движений. Частота экстрапирамидных расстройств снижается, если бутирофеноны применяются в комбинации с опиоидом.

Бутирофеноны не имеют специфического анальгетического действия, но они могут увеличивать продолжительность действия опиоидов.

Дроперидол

Это наиболее широко применяемый в анестезиологической практике бутирофенон. При одиночном введении он вызывает транквилизацию, при этом пациент выглядит умиротворенным. Однако в последующем могут предъявляться жалобы на неприятные ощущения ментальной неуспокоенности и ажитации; этого можно избежать путем совместного введения опиоида или бензодиазефина.

Дроперидол начинает действовать через 3–10 мин после в/в инъекции; длительность его действия может превышать 12 ч. Большая часть введенной дозы метаболизируется в печени, поэтому пациентам с заболеванием печени необходимы сниженные дозы. Приблизительно 10% препарата выделяется в неизмененном виде с мочой.

Сердечно-сосудистая система

Дроперидол обладает α-блокирующим действием средней силы, что

может вызвать снижение АД. Это редко имеет место при пероральном или в/м введении, но после в/в инъекции может привести к значительной гипотензии, особенно у пациентов с гиповолемией. Дроперидол обладает некоторым протективным эффектом, защищая сердце в отношении развития катехоламин-индуцированных аритмий.

Центральная нервная система

Дроперидол вызывает умеренную церебральную вазоконстрикцию и снижение давления СМЖ. Его нейролептические свойства проявляются через несколько минут после в/в введения и могут сохраняться в течение 6—12 ч. Поэтому здесь возможен возврат неприятных субъективных ощущений, если препарат применяется совместно с опиоидом короткого действия. Экстрапирамидные побочные эффекты могут наблюдаться в течение суток или более после введения. В тяжелых случаях они могут устраняться проциклидином; при умеренной выраженности симптомов обычно эффективен прометазин (12,5 мг в/в + 12,5 мг в/м).

Хотя дроперидол обладает незначительной внутренней седативной активностью, он может потенцировать действие анестетиков и седативных препаратов, что обуславливает задержку восстановления сознания.

Другие эффекты

Общее потребление кислорода организмом снижается. Отмечается слабое влияние на вентиляцию.

Дозировка

1. *Премедикация:* 1,25–2,5 мг перорально или в/м совместно с бензодиазепином или опиоидом. По не-

которым данным, при дозах, превышающих 2,5 мг, противорвотный эффект не усиливается. Не следует применять дозы, превышающие 5 мг, так как эффекты препарата пролонгируются, но седатация при этом не улучшается.

2. *Нейролептаналгезия/анестезия:* до 10 мг в/в с фентанилом. Производится смесь дроперидола и фентанила (таламонал), которая содержит 50 мкг/мл фентанила и 2,5 мг/мл дроперидола.

Галоперидол

Этот препарат применяется в анестезиологии менее часто. По своим эффектам он напоминает дроперидол, однако его действие более длительное (до 24 ч); препарат практически не имеет а-адренергической активности. При его использовании отмечается высокая частота экстрапирамидных побочных эффектов.

α_2 -АДРЕНЕРГИЧЕСКИЕ АГОНИСТЫ

Клонидин

Открытие факта снижения клонидином МАК ингаляционных анестетиков и уменьшения потребности в аналгезии пробудило интерес к роли адренорецепторов в анестезии. Клонидин активирует периферические и центральные α_2 -рецепторы, ингибируя таким образом выброс норадреналина из нервных окончаний как центральных, так и периферических нейронов. Он не вызывает значительного моторного блока, но имеет выраженный седативный эффект. Препарат обладает анальгетическим эффектом при системном, экстрадуальном и интратекальном введении, но обычно он применяется в комбинации с местным анестетиком или опиоидом. Будучи введен-

ным интратекально с петидином, клонидин обеспечивает регионарную анестезию при протезировании тазобедренного сустава несколько не хуже, чем бупивакаин.

Независимо от применяемого метода гипотензия является частым осложнением, выраженность которого вполне достаточна, чтобы сделать рутинное использование клонидина нежелательным.

Клонидин применяется при лечении синдромов симпатически поддерживаемой боли в тех случаях, когда введение опиоида длительного действия представляется неприемлемым.

Дексмететомидин и мететомидин

Эти α_2 -адренергические агонисты избирательны для α_2 -рецепторов, тогда как клонидин предположительно обладает смешанными агонистическими и антагонистическими свойствами в α_2 -рецепторах и α_1 -агонистическими эффектами. Таким образом, оба эти соединения дают возможность улучшения анальгетической эффективности при меньшем количестве нежелательных побочных эффектов. В Англии ни один из этих препаратов не является коммерчески доступным.

ФЕНОТИАЗИНЫ

Это менее мощные нейролептические препараты, чем бутирофеноны. Они используются в анестезиологии главным образом для предупреждения или устранения тошноты и рвоты. Как и бутирофеноны, фенотиазины обладают специфическим влиянием на хеморецепторы триггерной зоны, а в больших дозах оказывают прямое угнетающее действие на рвотный центр (см главу 13). Кроме того, некоторые фенотиазины имеют седативные свойства

и полезны для премедикации. Их основные побочные эффекты аналогичны наблюдаемым у бутирофенонов: экстрапирамидные расстройства, гипотензия, вызываемая блокадой α -рецепторов, и центральное угнетение симпатической активности.

Хлорпромазин

Этот фенотиазин широко применяется в психиатрической практике, но некоторые его свойства используются в анестезиологии. Хлорпромазин обладает седативным действием и применяется для премедикации и успокоения пациентов с маниакальными проявлениями или чрезмерно возбужденных пациентов в БИТ. Он может применяться внутривенно в небольших дозах для достижения α -рецепторной блокады. Хлорпромазин угнетает терморегуляцию и уменьшает озноб; это свойство вместе с вазодилатацией, вызываемой α -блокадой, позволяет применять препарат в качестве адъюванта при активной гипотермии в нейрохирургии. Кроме того, он обладает противорвотным действием.

У 0,5% пациентов, получающих хлорпромазин, развивается желтуха вне зависимости от дозы или длительности лечения.

Дозировка

1. *Премедикация:* 25-50 мг в/м за час до операции.
2. *Вазодилатация:* дробные дозы по 2,5 мг в/в после разведения (25 мг в 10-20 мл).

Прометазин

Среди фенотиазинов этот препарат имеет наиболее выраженные антигистаминные (H_1) свойства. Кроме того, он обладает атропиноподобным действием, вызывая бронходи-

латацию и снижение секреции в ротовой полости и бронхах. Он оказывает спазмолитическое действие на ЖКТ. Его седативные эффекты сильнее, чем у хлорпромазина.

В анестезиологической практике прометазин используется главным образом для премедикации, обычно в комбинации с опиоидом. Комбинация 25 мг прометазина и 50-100 мг петидина (в/м) является наиболее подходящей, особенно у пациентов с астмой или бронхитом.

Применение фенотиазинов для лечения тошноты и рвоты обсуждается в главе 13 этого тома.

СТИМУЛЯТОРЫ ДЫХАНИЯ

Эти препараты играют ограниченную роль в лечении дыхательной недостаточности у пациентов с хроническим обструктивным заболеванием дыхательных путей, а также у пациентов с остаточной сонливостью или седацией после анестезии. Они действуют путем стимуляции центров продолговатого мозга, а также посредством влияния на периферические хеморецепторы. Они эффективны только при в/в введении и имеют короткий период действия. Все эти препараты являются неспецифическими стимуляторами ЦНС, которые могут вызвать возбуждение, клонические движения и судороги. При введении очень высоких доз наблюдается угнетение коры и продолговатого мозга, что приводит к дыхательной недостаточности и кардиоваскулярному коллапсу.

Применение стимуляторов дыхания у пациентов с ХНЗЛ противоречиво. Хотя минутный объем серд-

ца возрастает, в результате стимуляции мышечной активности повышаются также потребление кислорода и продукции CO_2 . Однако клиренс секретов может при этом улучшиться.

Доксапрам

Среди analeптиков этот препарат наиболее специфичен благодаря своей способности стимулировать дыхание без развития других признаков стимуляции ЦНС. Дыхательный объем и (в меньшей степени) частота дыхания повышаются примерно в течение 5 мин после медленного в/в введения болюсной дозы 1-1,5 мг/кг. В случае достижения удовлетворительного эффекта доксапрам вводится в виде инфузии со скоростью 0,5-4 мг/мин и титруется по эффекту. Побочные эффекты включают кашель, тошноту, рвоту, беспокойство, гипертензию, тахикардию, сердечные аритмии и мышечную ригидность.

Существует предположение, что однократная болюсная доза доксапрама в ранний послеоперационный период снижает частоту легочных осложнений после абдоминальных операций, однако убедительных доказательств этого нет.

11. Нейромышечная блокада

За последние 50 лет применение препаратов, блокирующих нейромышечную передачу, стало неотъемлемой частью анестезиологической практики. Впервые они были применены в Монреале в 1942 г., когда Griffith и Johnson использовали интокострин, биологически стандартизованную смесь алкалоидов растения *Chondrodendron tomentosum*, для улучшения релаксации при циклопропановой анестезии. До этого при общей анестезии использовались только ингаляционные анестетики (закись азота, эфир, циклопропан и хлороформ), что затрудняло хирургический доступ при некоторых операциях из-за недостаточной релаксации мышц. Для достижения значительной мышечной релаксации приходилось углублять анестезию, что нередко приводило к сердечно-сосудистым и респираторным осложнениям. Единственной альтернативой была местная аналгезия.

Вначале мышечные релаксанты применялись лишь изредка и в небольших дозах, в качестве дополнительного средства для облегчения ведения пациентов в трудных случаях; они не использовались рутинно. Интубация трахеи не была обязательной, не было ни ИВЛ, ни рутинной реверсии остаточного блока; все это обусловило высокий уровень летальности и осложнений, как показало широко известное ретроспек-

тивное исследование Beecher и Todd (1954). К 1946 г., однако, ожидалось, что использование препаратов типа кураре в повышенных дозах позволит проводить менее глубокую анестезию; предполагалось также, что при длительных операциях применение дробных доз будет предпочтительнее углубления анестезии – совершенно новая для того времени концепция. Позднее методы трахеальной интубации и ИВЛ стали применяться рутинно.

В 1946 г. в Ливерпуле Gray и Halton сообщили о своем опыте применения очищенного алкалоида тубокурарина более чем у 100 пациентов, получавших различные виды анестезии. В течение последующих 6 лет они составили полное описание необходимых ингредиентов любой анестезиологической техники; наиболее важными среди них были наркоз, аналгезия и мышечная релаксация – анестезиологическая триада. Контролируемое апноэ в качестве четвертого составляющего было добавлено позднее с целью подчеркнуть необходимость полностью контролируемой вентиляции, снижающей количество требуемого релаксанта. В современной анестезиологической практике эта концепция служит основой использования препаратов, блокирующих нейромышечную проводимость. В частности, она позволяет осуществлять слож-

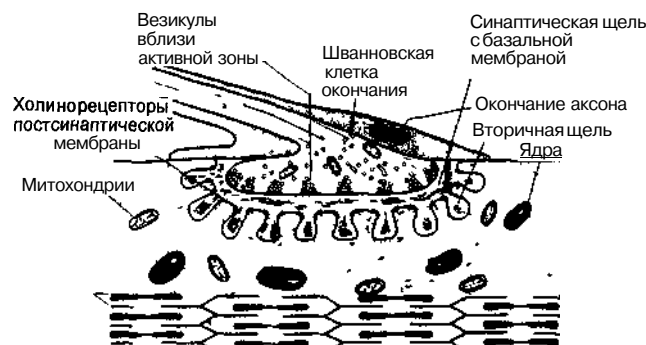


Рис. 11.1. Нейромышечное соединение с терминалом аксона содержит везикулы с ацетилхолином. При поступлении потенциала действия нейротрансмиттер высвобождается, пересекает синаптическую складку и стимулирует постсинаптические рецепторы, располагающиеся на боковых поверхностях вторичных складок.

ные операции у тяжелобольных пациентов с обеспечением безопасной анестезии и послеоперационного ведения в блоке интенсивной терапии.

ФИЗИОЛОГИЯ НЕЙРОМЫШЕЧНОЙ ПЕРЕДАЧИ

Ацетилхолин, нейротрансмиттер нейромышечного сочленения, высвобождается из пресинаптических нервных окончаний при поступлении к ним по аксону нервного импульса (потенциала действия). Нейротрансмиттер синтезируется из холина и ацетилхолинэстеразы при помощи фермента холинацетилтрансферазы и хранится в везикулах нервного окончания. Потенциал действия деполяризует нервное окончание, что приводит к высвобождению нейротрансмиттера; необходимой составляющей этого процесса является вход ионов Ca^{2+} . При поступлении потенциала действия везикулы перемещаются в активные зоны у аксональной мембраны, где они сливаются с ее стенкой, высвобождая ацетилхолин (рис. 11.1). В каждом нервном окончании

имеется около тысячи активных точек, и поступление любого потенциала действия приводит к высвобождению 200–300 везикул. Кроме того, небольшие кванты ацетилхолина, предположительно эквивалентные содержимому одной везикулы, вскрываются в синапс спонтанно, вызывая мини-потенциалы концевой пластинки (МПКП) на постсинаптической мембране, однако этого недостаточно для генерирования мышечного потенциала действия.

Точки активного выброса располагаются точно напротив ацетилхолиновых рецепторов на складках постсинаптической мембраны, лежащей на поверхности мышцы. Синаптическая щель (пространство между нервным окончанием и мышечной мембраной) имеет ширину всего 60 нм. В ней содержится фермент ацетилхолинэстераза, которая ответственна за окончательное разрушение ацетилхолина. Этот фермент присутствует также (в более высоких концентрациях) в складках постсинаптической мембраны (см. рис. 11.1). Холин, высвобождающийся

при разрушении ацетилхолина, проходит через пресинаптическую мембрану назад для повторного использования при синтезе транмиссера.

Никотиновые ацетилхолиновые рецепторы, находящиеся на постсинаптической мембране, организованы в дискретные кластеры на поверхности синаптических складок (см. рис. 11.1). Каждый кластер (около 0,1 мкм в диаметре) содержит несколько сотен рецепторов. Каждый рецептор состоит из пяти субъединиц, две из которых- α (мол. масса 40000 дальтон)- идентичны. Остальные три (несколько больших размеров)- β -, γ - и ϵ -субъединицы. В мышцах плода ϵ -субъединица замещена δ -субъединицей. Каждая субъединица рецептора является гликозилированным протеином (цепочкой аминокислот), закодированном тем или иным геном.

Рецепторы представляют собой цилиндр, пронизывающий мембрану, с центральным (обычно закрытым) каналом-ионофором (рис. 11.2). Каждая α -субъединица имеет на своей экстрацеллюлярной поверхности одну зону связывания ацетилхолина. Они связывают также нейромышечные блокаторы.

Для активации рецептора обе α -субъединицы должны быть заняты; это приводит к структурному изменению рецепторного комплекса, что вызывает открытие центрального канала между рецепторами на очень короткое время- около 1 мс (см. рис. 11.2). Это обеспечивает перемещение катионов, таких как Na^+ , K^+ , Ca^{2+} и Mg^{2+} , в соответствии с их концентрационными градиентами. Основное изменение заключается в притоке Na^+ (ток в зоне концевой пластинки) с последующим оттоком K^+ . Такой ток через большое количество рецепторных каналов в итоге понижает трансмембранный потенциал зоны

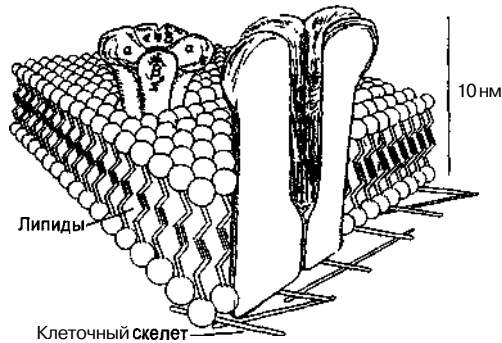


Рис. 11.2. Два постсинаптических рецептора, пронизывающих липидный слой постсинаптической мышечной мембраны. На поверхности одного из них показаны α -, β -, γ - и ϵ -субъединицы, а на разрезе другого виден ионофор. При стимуляции двух α -рецепторов двумя молекулами ацетилхолина ионофор открывается, пропуская ток концевой пластинки.

концевой пластинки в достаточной степени, обеспечивая ее деполяризацию и генерирование мышечного потенциала действия, что вызывает мышечное сокращение.

В состоянии покоя трансмембранный потенциал составляет примерно -90 мВ (отрицательный внутри). В нормальных физиологических условиях деполяризация происходит при 40 мВ, понижая потенциал с -90 до -50 мВ. Как только потенциал концевой пластинки достигает этого критического порога, он запускает потенциал действия «все или ничего», который проходит по всей сарколемме, активируя процесс мышечного сокращения посредством механизма, включающего выброс Ca^{2+} из саркоплазматического ретикула.

Каждая молекула ацетилхолина участвует в открытии одного ионного канала только до момента ее быстрого разрушения ацетилхолинэстеразой; она не взаимодействует ни с какими другими рецепторами. С количеством высвобождающегося ацетилхолина, как и с числом пост-

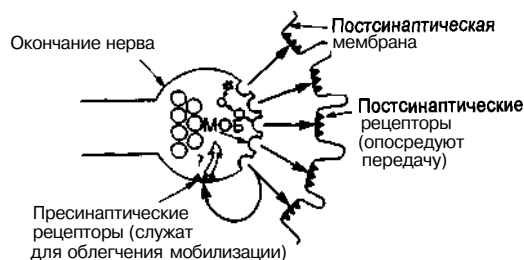


Рис. 11.3. Ацетилхолиновые рецепторы присутствуют как на постсинаптической мембране, так и на складках аксонального терминала. Стимуляция пресинаптических рецепторов мобилизует везикулы с ацетилхолином для перемещения в активную зону, где они готовы к выбросу при поступлении следующего импульса. Точный механизм неизвестен. МОБ-мобилизация.

синаптических рецепторов, связан фактор определенной безопасности процесса нейромышечной передачи. Ацетилхолин выбрасывается в значительно большем количестве, чем это требуется для запуска потенциала действия. Зона концевой пластинки деполяризуется лишь на очень короткое время (несколько миллисекунд), после чего она быстро реполяризуется, становясь способной к передаче следующего импульса.

Ацетилхолиновые рецепторы присутствуют и в пресинаптической зоне нервного окончания. Как предполагается, существует механизм положительной обратной связи для реализации последующего высвобождения ацетилхолина; некоторые из выделившихся молекул ацетилхолина стимулируют эти пресинаптические рецепторы, обуславливая дальнейшую мобилизацию трансммиттера для зон, готовых к его выбросу в момент поступления следующего нервного стимула (рис. 11.3).

У здоровых людей постсинаптические ацетилхолиновые рецепторы находятся только в **нейромышечном** синапсе, что обеспечивается меха-

низмом, включающим, в частности, наличие активных нервных окончаний. При многих болезненных состояниях, затрагивающих нейромышечное соединение, такой контроль утрачивается и ацетилхолиновые рецепторы развиваются на прилегающей поверхности мышцы. Избыточный выброс ионов калия из больных или отечных мышц при введении суксаметония, по-видимому, является результатом стимуляции этих внесинаптических рецепторов. Они появляются при многих состояниях, включая полинейропатии, тяжелые ожоги и мышечные расстройства.

Физиология нейромышечной передачи детально описана Bowman (1992).

ФАРМАКОЛОГИЯ НЕЙРОМЫШЕЧНОЙ ПЕРЕДАЧИ

Нейромышечные блокаторы, постоянно используемые анестезиологами, классифицируются как *деполяризующие* (или *неконкурентные*) и *недеполяризующие* (или *конкурентные*).

Деполяризующие нейромышечные блокаторы

Единственным деполяризующим релаксантом, доступным сегодня в клинической практике, является суксаметоний (известный в США как сукцинилхолин). В Великобритании долгие годы клинически применялся декаметоний, но в настоящее время он доступен только для исследовательских целей.

Суксаметоний хлорид

Это четвертичное аммониевое соединение сравнимо с двумя ацетилхолиновыми молекулами, связанными вместе (рис. 11.4). Два четвертичных аммониевых радикала $N^+(CH_3)_3$ способны связываться с каждой из

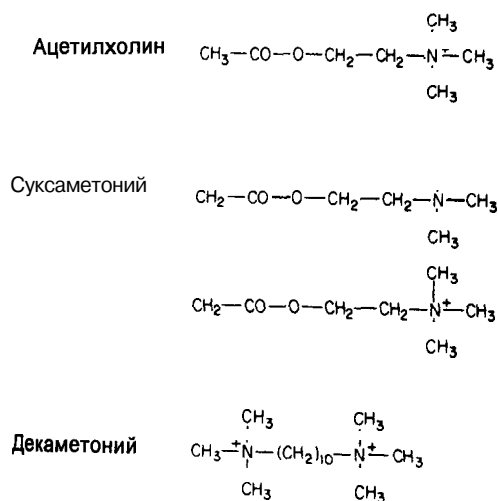


Рис. 11.4. Химическая структура ацетилхолина и суксаметония. Отмечается сходство структуры суксаметония и двух молекул ацетилхолина. Показана также структура декаметония. Четвертичные аммониевые радикалы $\text{N}^+(\text{CH}_3)_3$ связываются с α -субъединицами постсинаптических рецепторов.

α -единиц постсинаптического ацетилхолинового рецептора, изменяя структурное строение и открывая ионный канал, но на более длительный период, чем это отмечается для молекулы ацетилхолина. Таким образом, введение суксаметония приводит вначале к деполяризации и мышечному сокращению, известному как *фасцикуляция*. Но поскольку этот эффект сохраняется, последующие потенциалы действия не могут пройти через ионные каналы и мышца расслабляется; реполяризации не происходит.

Доза суксаметония, которая необходима для интубации трахеи у взрослого, составляет примерно 1,0-1,5 мг/кг. При такой дозе наблюдается наиболее быстрое начало действия любого из доступных в настоящее время мышечных релаксантов, а также возникновение глубокого блока в течение 1 мин.

Суксаметоний, таким образом, особенно хорош в тех ситуациях, когда необходима быстрая интубация трахеи, как, например, у пациента с полным желудком или в акушерской практике. Он также показан в случае предполагаемой трудной интубации (по анатомическим причинам), так как он обеспечивает оптимальные условия для интубации.

Препарат очень быстро метаболизируется главным образом в плазме ферментом, называемым плазменной холинэстеразой и известным также как псевдохолинэстераза. Восстановление после нейромышечного блока может начаться в течение 3 мин и полностью завершиться через 12-15 мин. Использование антихолинэстеразных препаратов типа неостигмина, которые ингибируют подобную ферментативную активность, противопоказано (см. ниже). Около 10% препарата выделяется с мочой; его метаболизм в печени очень невелик, хотя в плазме происходит некоторое разрушение препарата другими неспецифическими эстеразами.

Если плазменная холинэстераза структурно аномальна в связи с наследственными факторами или ее концентрация снижена приобретенными факторами, то длительность действия препарата может значительно изменяться.

Наследственные факторы. Точная структура плазменной холинэстеразы определяется генетически (аутосомными генами) и в настоящее время установлена полностью. Выявлен ряд аномалий в аминокислотной последовательности нормального фермента, что обычно обозначается как E_1^u . Наиболее частым является отклонение, вызываемое атипичным геном (E_1^a), встречающимся примерно у 4% населения Кавказа. Таким образом, у пациента, гетерозиготного по атипич-

ному гену (E_1^u , E_1^d), длительность действия стандартной дозы суксаметония будет больше (около 30 мин). У лиц, гомозиготных по атипичному гену (E_1^d , E_1^a), длительность действия суксаметония иногда превышает 2 ч, что может быть неудобным для анестезиолога при необходимости выполнения целого ряда операций. Установлены и другие, реже встречающиеся отклонения в структуре плазменной холинэстеразы, например флюоридный ген (E_f) и безмолвный (E_s) ген. Последний имеет очень низкую способность к метаболизму суксаметония, поэтому у гомозиготного пациента нейромышечный блок сохраняется не менее 3 ч. У таких пациентов постепенный клиренс препарата из плазмы осуществляется неспецифическими эстеразами. В подобных случаях предлагалось вводить источник холинэстеразы, такой как свежемороженая плазма, или использовать для реверсии антихолинэстеразные препараты, например неостигмин, что обычно приводит к развитию двойного блока (см. ниже).

Значительно разумнее, однако, предпринять следующее:

- 1) сохранить анестезию и продолжить ИВЛ;
- 2) тщательно контролировать нейромышечную передачу вплоть до полного исчезновения признаков остаточного нейромышечного блока.

Данное состояние не является жизнеугрожающим, однако риск осведомленности пациента при этом достаточно велик, особенно по окончании операции, когда анестезиолог, который может еще не иметь определенного диагноза, предпринимает попытки разбудить пациента. Анестезия должна продолжаться до полного восстановления нейромышечной проводимости.

Поскольку активность плазменной холинэстеразы снижается в присутствии суксаметония, не следует брать пробу плазмы для определения этой активности в течение нескольких дней после имевшего место продолжительного блока; это время необходимо для синтеза нового фермента. Пациент, у которого обнаруживаются снижение ферментативной активности и структурно аномальный фермент, должен быть снабжен предупредительной карточкой или специальным браслетом с детальным описанием его генетического статуса. Об этом же следует подробно информировать ближайших родственников пациента.

Kalow и Genest (1957) впервые описали метод определения структурно аномальной холинэстеразы. Если плазма пациента с нормальным генотипом добавляется к водяной бане, содержащей такой субстрат, как бензоилхолин, то происходит химическая реакция с плазменной холинэстеразой, при которой излучается свет с определенной длиной волны; последняя может определяться спектрофотометрически. Если в водяную баню добавить еще и дибукаин, то произойдет ингибирование наблюдаемой реакции; излучение при этом отсутствует. Относительный процент ингибирования называется дибукаиновым числом. Пациенты с нормальной холинэстеразой плазмы имеют высокое дибукаиновое число: 77–83. У пациентов, гетерозиготных по атипичному гену, дибукаиновое число составляет 45–68, а у гомозиготных – менее 30.

Если к раствору вместо дибукаина добавить флюорид, то может быть выявлен флюоридный ген. Отсутствие реакции в присутствии только субстрата означает наличие у пациента безмолвного гена.

Приобретенные факторы. В при-

веденных примерах плазменная холинэстераза структурно нормальна, однако ее активность снижена. Таким образом, речь идет об увеличении продолжительности блока скорее на минуты, нежели на часы. Причины снижения активности плазменной холинэстеразы перечислены ниже.

1 *Заболевание печени* вследствие сниженного синтеза фермента.

2 *Карциноматоз, голодание* (по той же причине).

3. *Беременность*, по двум причинам: увеличение циркулирующего объема (эффект разведения) и повышение синтеза фермента.

4. *Антихолинэстеразы*, включая используемые анестезиологами для реверсии остаточного нейромышечного блока после недеполяризующего мышечного релаксанта (например, *неостигмин* или *эдрофониум*); эти препараты ингибируют плазменную холинэстеразу так же, как ацетилхолинэстеразу. Фосфорорганическое соединение *экотиопат*, используемое местно как миотоник в офтальмологии, также обладает антихолинэстеразным действием.

5. *К препаратам, метаболизирующимся плазменной холинэстеразой* и, следовательно, снижающим ее доступность, относятся этомидат, пропанидид, эфирные местные анестетики, противораковые препараты, такие как метотрексат, ингибиторы моноаминоксидазы и эсмолол (β -блокатор короткого действия).

6. *Гипотиреозидизм*.

7. *Искусственное кровообращение, плазмаферез*.

8 *Заболевание почек*.

Побочные эффекты суксаметония

Хотя суксаметоний является весьма полезным препаратом для обеспечения быстрой интубации трахеи, он

имеет ряд нежелательных побочных эффектов, которые могут ограничить его применение.

1 *Мышечные боли*, особенно у пациентов, которым предстоит выписка вскоре после операции, например в амбулаторной хирургии. Боли, причиной которых являются, по-видимому, начальные фасцикуляции, чаще отмечаются у молодых и сохранных пациентов с большой мышечной массой. Боль возникает в таких необычных местах, как диафрагма или между лопаток, и плохо устраняется обычными анальгетиками. Она может быть уменьшена с помощью небольшой дозы недеполяризующего мышечного релаксанта, введенного непосредственно перед применением суксаметония, например 10 мг галламина (по-видимому, самого эффективного в этом отношении) или 2,5 мг атракуриума. Однако этот метод, известный как прекураризация или предлечение, снижает мощность суксаметония, что требует введения более высокой дозы для достижения такого же эффекта. С целью уменьшения мышечной боли использовались многие другие препараты, в том числе лидокаин, кальций, магния и повторные дозы тиопентала, но ни один из них не оказался достаточно эффективным.

2. *Повышение внутриглазного давления*. Как полагают, повышение ВГД отчасти обусловлено сокращением наружных глазных мышц в начале введения суксаметония, однако давление не снижается при применении прекураризации. Этот эффект сохраняется на протяжении всего нейромышечного блока, и высказывалось опасение, что он может быть достаточным для выдавливания содержимого глазного яблока у пациентов с открытой травмой глаза. Это, однако, представляется мало-

вероятным. У пациента с травмой глаза и полным желудком приоритет должен быть отдан защите дыхательных путей от попадания в них желудочного содержимого, так как его аспирация может быть жизнеугрожающей.

Возможно также, что суксаметоний повышает внутричерепное давление, хотя это еще менее определено.

3. *Повышение внутрижелудочного давления.* При нормальном функционировании нижнего пищеводного сфинктера повышение внутрижелудочного давления, вызываемого суксаметонием, обычно бывает недостаточным для регургитации желудочного содержимого. Однако у пациента с недостаточностью этого сфинктера, например вследствие грыжи пищеводного отверстия диафрагмы, регургитация может произойти.

4. *Гиперкалиемия.* Уже давно установлено, что введение суксаметония во время галотановой анестезии повышает сывороточную концентрацию калия на 0,5 ммоль/л [Paton, 1959]. Этот эффект, как полагают, обусловлен мышечной фасцикуляцией и, по-видимому, менее выражен при применении других анестезиологических методов. Аналогичный эффект наблюдается у пациентов с почечной недостаточностью, но, поскольку уровень калия у них может быть исходно повышенным, его дополнительный рост способен вызвать нарушения сердечной деятельности и даже остановку сердца.

При некоторых состояниях, когда мышечные клетки отечны или повреждены или имеет место пролиферация внесинаптических рецепторов, этот выброс калия может быть еще более выраженным. Это наиболее заметно у пациентов с ожогами, у которых отмечается повышение калия до 13 ммоль/л.

Прекураризация у таких пациентов бесполезна. В подобных случаях лучше всего избегать применения суксаметония. Гиперкалиемия вследствие введения суксаметония может усиливаться и при заболеваниях мышечных клеток или нарушениях их иннервации. К таким заболеваниям относятся мышечная дистрофия, миотоническая дистрофия и паралич. Описаны случаи смерти таких пациентов вследствие гиперкалиемии. У пациентов с подобными расстройствами суксаметоний может также спровоцировать длительное сокращение жевательной мускулатуры, что делает невозможной интубацию трахеи. От применения суксаметония лучше воздержаться у всех пациентов с нейромышечными расстройствами, включая пациентов, перенесших злокачественную гипертермию, у которых препарат был определен как триггерный фактор (см. главу 2, том 2).

Описаны редкие случаи гиперкалиемии после применения суксаметония у пациентов с распространенной интраабдоминальной инфекцией, тяжелой травмой и закрытой черепно-мозговой травмой.

5. *Кардиоваскулярные эффекты.* Как и ацетилхолин, суксаметоний имеет мускариноподобный и никотиноподобный эффекты. Прямой вагусный эффект (мускариноподобный) вызывает синусовую брадикардию, особенно у пациентов с высоким вагальным тонусом (дети и физически крепкие люди). Кроме того, это чаще наблюдается в тех случаях, когда предварительно не назначается антихолинергический препарат, например атропин, а также после введения повторных небольших доз суксаметония. В тех случаях, когда планируется введение более одной дозы суксаметония, применение антихолинергических препаратов должно быть рутинным.



Рис. 11.5. Судорожный ответ на четырехкратную пробу зарегистрирован перед введением (контроль) и после введения суксаметония (Сукс). До введения дозы суксаметония в 1 мг/кг наблюдаются четыре ответа одинаковой высоты. После введения препарата высота всех четырех ответов снижается равномерно, «истощения» при четырехкратной пробе не отмечается. Признаки ответа исчезают в течение минуты.

В наиболее экстремальных ситуациях возможно возникновение узловой или желудочковой экстрасистолы.

6. Анафилактические реакции на суксаметоний редки, хотя они могут иметь место, особенно при повторном введении препарата.

Характеристики деполяризующего нейромышечного блока

При контроле нейромышечного блока (см. ниже) может определяться ряд различий между деполяризующим и недеполяризующим блоками. После введения небольшой дозы суксаметония отмечаются нижеперечисленные реакции.

1. Определяется снижение ответа на одиночный низковольтный (1 Гц) судорожный стимул, приложенный к периферическому нерву. Тетаническая стимуляция (например, при 50 Гц) вызывает слабый, но непрерывный ответ.

2. При нанесении в течение 2 с четырех судорожных стимулов при 2 Гц (четырекратная проба) с 10-секундным интервалом перед следующей группой аналогичных стимулов высота судорожного ответа на последовательные стимулы не снижается (рис. 11.5).

3. Если после одиночного судорожного стимула производится 5-секундная тетаническая стимуляция, то последующие стимулы не приводят к потенциации высоты судорожного ответа; отсутствует *посттетаническая потенциация* (иногда называемая фасилитацией).

4. Нейромышечный блок *потенцируется* введением антихолинэстеразного препарата, например неостигмина или эдрофониума.

5. При введении повторных доз суксаметония характеристики этого деполяризующего блока меняются; появляются признаки, типичные для *недеполяризующего* блока (см. ниже). Сначала такие изменения заметны только при быстром темпе стимуляции, однако при продолжении введения дробных доз суксаметония они могут наблюдаться и при более медленной стимуляции. Этот феномен известен как *двойной блок*.

6. Мышечные фасцикуляции типичны для деполяризующего блока.

Декаметоний

Этот деполяризующий нейромышечный блокатор имеет такое же быстрое начало действия, как у суксаметония, но действует дольше (около 20 мин), поскольку он не метаболизируется плазменной холинэстеразой, а в основном экскретируется почками в неизменном

виде. Он склонен вызывать тахифилаксию (быстрое повышение доз, необходимых для поддержания того же эффекта при дробном введении), что наряду с путем экскреции ограничивает его применение. В настоящее время препарат не используется в клинической практике.

Недеполяризующие нейромышечные блокаторы

В отличие от суксаметония эти препараты не изменяют структурной конформации постсинаптических ацетилхолиновых рецепторов и, следовательно, не вызывают мышечных фасцикуляций после первого введения. Напротив, они конкурируют с нейротрансмиттером за эти зоны, обратимо связываясь с одним или двумя α -рецепторами всякий раз, когда они не заняты ацетилхолином. Следовательно, потенциал концевой пластинки, который продуцируется в присутствии недеполяризующего препарата, имеет меньшую силу; он не достигает порога, необходимого для инициации распространения потенциала действия, которое требуется для активации сарколеммы и индуцирования начального мышечного сокращения. Для того чтобы реализация мышечного сокращения стала невозможной, более 75% постсинаптических рецепторов должны быть заблокированы таким образом – важный фактор безопасности. Однако в больших дозах недеполяризующие мышечные релаксанты существенно нарушают нейромышечную передачу и вызывают глубокий нейромышечный блок.

Ни один нейромышечный блокатор не метаболизируется в нейромышечном синапсе. В конце операции концентрация релаксанта в зоне концевой пластинки снижается за

счет его диффузии по градиенту концентрации в плазму, откуда он и выводится. Таким образом, все большее количество рецепторов стимулируется нейротрансмиттером, что приводит к реверсии блока. Введенные в это время антихолинэстеразные препараты увеличивают период полувыведения ацетилхолина из нейромышечного синапса, что облегчает восстановление.

Недеполяризующие мышечные релаксанты – это высокоионизирующиеся водорастворимые препараты, распределяющиеся в основном в плазме и экстрацеллюлярной жидкости. Следовательно, объем их распределения относительно невелик. По химической структуре они подразделяются на два основных типа: *бензилизоквинолиновые соединения*, такие как тубокурарин, алкурониум, атракуриум и мивакуриум; *аминостероидные соединения*, к которым относятся панкурониум, векурониум, пипекурониум и рокурониум. Все эти препараты имеют по крайней мере одну четвертичную аммониевую группу $N^+(CH_3)_3$ для связывания с α -субъединицей на постсинаптическом рецепторе. Структурный тип препарата определяет многие из его химических свойств. Некоторые бензилизоквинолиновые соединения состоят из четвертичных аммониевых групп, объединенных тонкой цепочкой метиловых групп. Поэтому они в большей степени, чем аминостероиды, подвергаются некоторому разрушению в плазме. Кроме того, они с большей вероятностью вызывают выброс гистамина.

Недеполяризующие мышечные релаксанты обычно назначаются в самых разных эффективных дозах (ED), необходимых для индукции 95% нейромышечного блока (ED₉₅). Для обеспечения адекватных условий для надежной трахеальной ин-

тубации у всех пациентов требуется доза, равная по крайней мере $2 \times ED_{95}$.

Бензилизоквинолиновые соединения

Тубокурарин хлорид. Это мышечный релаксант; в клинической практике используется только натуральный препарат. Он изготавливается из коры южноамериканского растения *Chondrodendron tomentosum* и уже несколько столетий используется южноамериканскими индейцами в качестве яда для стрел. Он является первым недеполяризующим нейромышечным блокатором, примененным у людей Griffith и Johnson в 1942 г. в Канаде (Монреаль). Доза для интубации составляет 0,5-0,6 мг/кг. Это препарат с длительным развитием эффекта и продолжительным действием (табл. 11.1), которое усиливается ингаляционными анестетиками и предварительным введением суксаметония. Он обладает выраженной способностью индуцировать выброс гистамина и, следовательно, гипотензию с возможным развитием компенсаторной тахикардии. Эти кардиоваскулярные эффекты могут усиливаться при применении больших доз препарата, когда начинают проявляться его ганглиоблокирующие свойства. Препарат выводится в неизменном виде с мочой; частично он экскретируется с желчью. Его применение в Великобритании сокращается.

Алькурониум хлорид. Этот препарат является полусинтетическим дериватом токсиферина, алкалоида трубчатого кураре. Он в меньшей степени, чем тубокурарин, вызывает выброс гистамина и, следовательно, меньше влияет на кардиоваскулярную функцию, хотя он может оказывать определенное ваголитическое действие, вызывая умеренную

Таблица 11.1. Время 95% подавления судорожного ответа после дозы в $2 \times ED_{95}$ **нейромышечных блокаторов** (когда трахеальная интубация становится возможной), а также время 20-25% восстановления, когда антихолинэстераза может надежно использоваться для реверсии остаточного блока, вызванного недеполяризующим препаратом

Препарат	Время 95% подавления судорожного ответа, с	Время 20-25% восстановления, мин
Суксаметониум	60	10
Тубокурарин	220	80 +
Алькурониум	420	70
Галламин	300	80
Атракуриум	110	43
Доксакуриум	250	83
Мивакуриум	170	16
Панкурониум	220	75
Векурониум	180	33
Пипекурониум	300	95
Рокурониум	75	33
Цисатракуриум	150	45

тахикардию. Он также имеет продолжительное развитие эффекта; длительность его действия почти такая же, как у тубокурарина (см. табл. 11.1). Препарат почти полностью выделяется почками в неизменном виде. Доза для интубации составляет 0,2-0,25 мг/кг. До появления атракуриума и векурониума этот дешевый препарат использовался весьма широко, однако в настоящее время его популярность падает, и в Великобритании он теперь не является коммерчески доступным.

Галламин триетиодид. Этот синтетический препарат является тричетвертичным амином. Впервые он был применен во Франции в 1948 г. Доза для интубации у взрослых составляет 160 мг. Препарат имеет сходное с тубокурарином время наступления действия, но продол-

жительность его эффектов несколько меньше; он почти полностью экскретируется почками и, следовательно, не должен применяться у пациентов с нарушениями почечной функции. Будучи более жирорастворимым, чем бичетвертичные амины, он в значительной степени пересекает плаценту и поэтому не должен использоваться в акушерской практике. Галламин обладает мощным **ваголитическим** действием и вызывает в некоторой степени прямую симпатомиметическую стимуляцию. Вследствие этого он нередко повышает частоту пульса и кровяное давление.

Галламин регулярно применяется в Великобритании лишь в небольших дозах (10 мг) для премедикации перед введением суксаметония, когда предполагается, что он будет эффективнее любого другого недеполяризующего мышечного релаксанта в отношении минимизации мышечных болей.

Атракуриум бесилат. Этот препарат, введенный в клиническую практику в 1982 г., был разработан Stenlake в Стратклайдском университете. Автор выяснил, что четвертичные аммониевые соединения разрушаются спонтанно при различной температуре и разных величинах **pH-феномен**, известный более 100 лет как хофмановская деградация. Многие из подобных веществ обладают также свойствами нейромышечных блокаторов; в поисках такого агента, разлагающегося при температуре и pH тела, и был разработан атракуриум. Для ослабленных пациентов с ухудшением функции печени или почек хофмановская деградация может рассматриваться как «страховочная сетка», так как атракуриум будет выводиться из организма и в этих условиях. У здоровых пациентов наблюдается некоторая почечная экскреция препарата

(10%), как показывает эфирный гидролиз в плазме; в норме, вероятно, лишь около 45% препарата элиминируется при хофмановской деградации.

Атракуриум (как и векурониум) был получен в процессе поиска недеполяризующего препарата с более быстрым началом действия, с менее продолжительными эффектами и меньшим влиянием на кардиоваскулярную функцию по сравнению с другими препаратами. Атракуриум (0,5 мг/кг) не вызывает нейромышечной блокады так же быстро, как суксаметоний; время начала действия в зависимости от дозы составляет 2,0-2,5 мин (см. табл. 11.1). Однако его действие прекращается быстрее, чем у более старых недеполяризующих препаратов, и реверсия происходит легко через 20-25 мин после введения дозы в $2 \times ED_{95}$ (0,4 мг/кг). Препарат не оказывает прямого влияния на сердечно-сосудистую систему, но способен высвобождать гистамин (приблизительно в 3 раза меньше, чем тубокурарин) и, следовательно, может вызывать припухлость и гиперемию в месте инъекции, особенно при использовании мелких вен. Это может сопровождаться некоторым снижением кровяного давления. Метаболит хофмановской деградации — лауданозин — обладает epileptogenic свойствами, хотя сообщений о возникновении такого рода осложнений у людей никогда не было. Плазменный уровень лауданозина, который требуется для продуцирования судорог у экспериментальных животных, намного превышает уровень, достигаемый во время общей анестезии даже в случае применения больших доз атракуриума при длительных операциях, поэтому использование этого метаболита в клинической практике вряд ли должно вызывать серьезное беспокойство.

У пациентов блока интенсивной терапии с полиорганной недостаточностью, которые могут получать атракуриум в течение нескольких дней, уровень лауданозина выше, однако сообщений о возникновении церебральной интоксикации пока не было.

Цисатракуриум. Это совсем недавно введенный в клиническую практику нейромышечный блокатор, представляющий особый интерес как пример разработки специфического изомера препарата с целью получения «чистого» вещества с желаемым клиническим действием и меньшими побочными эффектами. Цисатракуриум является **R-цис-R'-цис-изомером** атракуриума, одним из 10 возможных изомеров исходного соединения. Он в 3-4 раза мощнее атракуриума (ED_{95} —0,05 мг/кг) и имеет несколько более длительное действие. Основным преимуществом этого препарата является отсутствие высвобождения гистамина; следовательно, он ассоциируется с большей кардиоваскулярной стабильностью. Как и атракуриум, он подвергается хофмановской элиминации. Поскольку этот более мощный препарат вводится в меньших дозах, лауданозин продуцируется в меньшем количестве, чем в случае применения эквивалентных доз атракуриума.

Доксакуриум хлорид. Это бичет-вертичное аммониевое соединение в настоящее время применяется в США, однако нет уверенности в том, что оно когда-нибудь сможет добраться до Великобритании. В незначительном количестве препарат метаболизируется холинэстеразой плазмы (6%), но в основном он экскретируется почками. Это наиболее мощный из доступных в настоящее время недеполяризующих нейромышечных блокаторов; его интубационная доза составляет лишь

0,05 мг/кг. Препарат имеет очень замедленное начало действия (см. табл. 11.1); длительность его эффектов велика и непредсказуема. Однако он лишен кардиоваскулярных эффектов и, следовательно, может применяться при длительных операциях, требующих сердечно-сосудистой стабильности (например, кардиохирургии).

Мивакуриум хлорид. На 88% этот препарат метаболизируется плазменной холинэстеразой со скоростью суксаметония. Его интубационная доза ($2 \times ED_{95} = 0,15$ мг/кг) имеет такое же время начала действия, как у эквивалентной дозы атракуриума, но при нормальной плазменной холинэстеразе восстановление после мивакуриума происходит значительно быстрее (см. табл. 11.1), поэтому введение антихолинэстеразного препарата может не потребоваться (если при мониторинге нейромышечной проводимости подтверждается хорошее восстановление). На полное восстановление в таких случаях уходит примерно 20–25 мин, но препарат может быть легко антагонизирован в течение 15 мин. Мивакуриум особенно целесообразен при хирургических вмешательствах, требующих мышечной релаксации, при которых даже атракуриум и векурониум представляются слишком долгодействующими, а также когда необходимо избежать побочных эффектов суксаметония, например при бронхоскопии, эзофагоскопии, лапароскопии, тонзиллэктомии. В отношении количества высвобождаемого гистамина препарат подобен атракуриуму.

При снижении активности плазменной холинэстеразы из-за наследственных или приобретенных факторов длительность действия мивакуриума может увеличиваться. У пациентов, гетерозиготных по атипич-

ному холинэстеразному гену, длительность действия мивакуриума сравнима с таковой атракуриума, что сводит на нет его преимущества. Действие препарата может быть более продолжительным и у пациентов с нарушением функции печени и почек.

Аминостероидные соединения

Все препараты этой группы недеполяризующих нейромышечных блокаторов имеют по крайней мере одну четвертичную аммониевую группу, соединенную со стероидным ядром. Они вызывают меньше неблагоприятных кардиоваскулярных эффектов, чем бензилизоквинолиновые соединения, и в меньшей степени стимулируют выброс гистамина из тучных клеток. Они экскретируются почками в неизмененном виде и подвергаются также деацетилированию в печени. Деацетилированные метаболиты могут в незначительной мере обладать свойствами нейромышечных блокаторов. Исходное соединение может также экскретироваться с желчью в неизмененном виде.

Панкурониум бромид. Этот бичетвертичный амин (первый стероидный миорелаксант, примененный в клинике) был разработан Savage и Hewitt в лабораториях фирмы Organon и появился на рынке в 1964 г. Его интубационная доза составляет 0,1 мг/кг; для развития ее максимального эффекта требуется 3–4 мин (см. табл. 11.1). Клиническая длительность действия препарата велика, особенно в присутствии мощных ингаляционных агентов или при почечной дисфункции, так как 60% препарата экскретируется в неизмененном виде почками. Он также деацетилируется в печени; некоторые из его метаболитов об-

ладают свойствами нейромышечных блокаторов.

Панкурониум не стимулирует выброс гистамина и, следовательно, может применяться у пациентов с аллергическим анамнезом. Однако он обладает прямыми ваготоническими и симпатомиметическими эффектами и может вызвать тахикардию и гипертензию. Он ингибирует плазменную холинэстеразу, потенцируя тем самым любой препарат, метаболизируемый этим ферментом, например суксаметоний, мивакуриум.

Векурониум бромид. Этот стероидный препарат был разработан с целью уменьшить кардиоваскулярные эффекты панкурониума. По структуре он весьма напоминает старый препарат, отличаясь от него лишь отсутствием метильной группы в одном из четвертичных аммониевых радикалов. Таким образом, он является моночетвертичным амином. Его интубационная доза (0,1 мг/кг) в течение 3 мин вызывает глубокий нейромышечный блок, время начала которого несколько больше, чем у атракуриума, но меньше, чем у тубокурарина и панкурониума. Эта доза обеспечивает клинический блок приблизительно на 30 мин. Векурониум редко провоцирует выброс гистамина и не оказывает прямого влияния на сердечно-сосудистую систему, хотя он и не препятствует возникновению кардиоваскулярных эффектов других анестетиков (например, брадикардия, вызываемая опиоидами). Векурониум экскретируется почками, хотя и в меньшей степени, чем панкурониум (30%), и подвергается деацетилированию в печени; у пациента с заболеванием почек или печени повторные дозы должны использоваться с осторожностью.

Пипекурониум бромид. Этот аналог панкурониума был разработан

в Венгрии в 1980 г. и в настоящее время доступен на рынке Восточной Европы и США. Его интубационная доза – 0,07 мг/кг. Время начала и прекращения действия такое же, как у панкурониума (см. табл. 11.1); значительная часть препарата (66%) экскретируется почками. В отличие от панкурониума пипекурониум отчетливо обеспечивает кардиоваскулярную стабильность, не оказывая ни вагolitического, ни симпатомиметического действия. Следовательно, он может применяться во время обширных операций у пациентов с заболеванием сердца.

Рокурониум бромид. Этот моночетвертичный амин является самым последним аминостероидом, введенным в клиническую практику. Среди недеполяризующих миорелаксантов он имеет наиболее быстрое начало действия. Он в 6–8 раз слабее векурониума, но имеет приблизительно такую же молекулярную массу; следовательно, большее количество молекул препарата может достигнуть постсинаптические рецепторы за время нескольких первых **циркуляций**, обеспечив тем самым более быстрое развитие нейромышечного блока. При введении дозы 0,6 мг/кг хорошие или отличные условия для интубации обычно достигаются через 60–90 с; это лишь несколько больше времени начала действия суксаметония. Длительность клинического действия составляет 30–45 мин.

В большинстве других аспектов рокурониум похож на векурониум. Стимулируемые препаратом выброс гистамина и кардиоваскулярная нестабильность незначительны, хотя при больших дозах проявляются его умеренные вагolitические свойства, что иногда приводит к повышению частоты сердечных сокращений. Препарат экскретируется в неизменном виде с мочой и желчью;

следовательно, при тяжелой почечной или печеночной дисфункции длительность его действия может увеличиваться.

Факторы, влияющие на длительность недеполяризующего нейромышечного блока

На длительность действия недеполяризующих миорелаксантов влияет целый ряд факторов. Наблюдаемые эффекты наиболее выражены при применении длительно действующих препаратов, таких как тубокурарин и панкурониум.

1. *Предшествующее введение суксаметония* усиливает эффекты и увеличивает продолжительность действия недеполяризующих препаратов.

2. *Одновременное введение мощного ингаляционного агента* увеличивает длительность блока. Это особенно заметно при использовании эфирных анестетиков, таких как изофлюран и энфлюран; в меньшей степени эффект отмечается в случае применения галотана.

3. *Изменения pH.* Метаболический и (в меньшей степени) респираторный ацидоз увеличивает длительность блока. У моночетвертичных аминов, таких как тубокурарин и векурониум, этот эффект обусловлен, по-видимому, ионизацией в кислых условиях второго атома азота в молекуле препарата, что повышает мощность последнего.

4. *Температура тела.* Гипотермия потенцирует блок, так как ухудшение органной функции замедляет метаболизм и экскрецию этих препаратов. Это может наблюдаться у пациентов, подвергающихся операциям на сердце; при применении искусственного кровообращения требуются меньшие дозы релаксантов.

5. *Возраст.* Как и следует ожи-

дать, действие недеполяризующих миорелаксантов, зависящих от органического метаболизма и экскреции, бывает более продолжительным у пожилых людей в связи с ослаблением у них органического функционирования. У здоровых новорожденных, у которых экстрацеллюлярный объем больше, чем у взрослых, может иметь место резистентность; если же ребенок болен или недоношен, то вследствие недоразвития нейромышечного синапса или незрелости других органических функций может наблюдаться повышенная чувствительность к препарату. У детей школьного возраста отмечается тенденция к относительной резистентности к недеполяризующим миорелаксантам, если расчет доз осуществляется на основании массы тела.

6. Электролитные изменения. Низкая сывороточная концентрация калия потенцирует **нейромышечный блок**, изменяя значение потенциала покоя постсинаптической мембраны. Снижение концентрации ионизированного кальция также потенцирует блок при ухудшении пресинаптического высвобождения ацетилхолина.

7. Миастения. При этом заболевании количество и время жизни постсинаптических рецепторов сокращаются аутоантителами, вырабатываемыми **вилочковой железой**. Следовательно, такие пациенты более чувствительны к недеполяризующим мышечным релаксантам. Может наблюдаться резистентность к суксаметонию.

8. Другие болезненные состояния. У пациентов с заболеванием печени или почек может отмечаться увеличение длительности действия миорелаксантов, что связано с изменением их фармакокинетики при таких заболеваниях, особенно если экскреция препарата зависит от этих органов.

Характеристики недеполяризующего нейромышечного блока

При введении небольших субпаралитических доз недеполяризующих нейромышечных блокаторов наблюдается ряд характерных проявлений.

1. Ослабление ответа на низковольтный (например, 1 Гц) судорожный стимул; при нанесении повторных стимулов происходит дальнейшее снижение амплитуды ответа. Этот эффект, противоположный продуцируемому депполяризующими препаратами, еще более **выражен** при применении четырехкратного судорожного стимула, а также при более высоких частотах **тетанической стимуляции**. Часто это называют «истощением» или угасанием.

2. Может быть продемонстрирована посттетаническая **потенциация**, или посттетаническое улучшение (фацилитация), судорожного ответа (рис. 11.6).

3. **Нейромышечный блок** реверсируется антихолинэстеразными препаратами.

4. Мышечных фасцикуляций не наблюдается.

Антихолинэстеразные препараты

Эти препараты используются в клинической практике для **ингибирования** действия ацетилхолинэстеразы в нейромышечном синапсе, что увеличивает время полувыведения ацетилхолина и потенцирует его эффект, особенно в присутствии остаточных количеств недеполяризующего мышечного релаксанта в конце операции. Наиболее часто используемым при анестезии антихолинэстеразным препаратом является **неостигмин**, но доступны также **эдропониум** и **пиридостигмин**. Эти карбаматные эфиры являются водорастворимыми четвертичными аммоние-

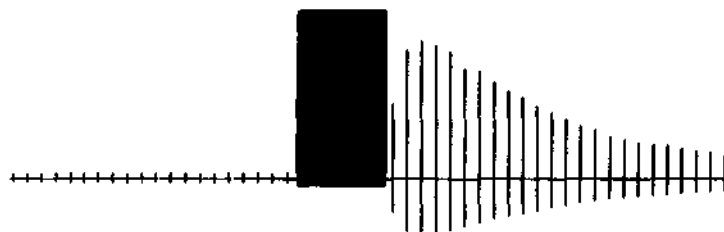


Рис. 11.6. Пятисекундный тетанический импульс (50 Гц), нанесенный после ряда единичных судорожных стимулов, вызывает преходящее увеличение высоты последующих судорожных ответов; впоследствии высота постепенно снижается до исходного уровня; это и является посттетанической потенциацией, или фасилитацией.

выми соединениями, плохо абсорбируемыми из желудочно-кишечного тракта. Более жирорастворимый третичный амин *физостигмин* имеет аналогичный эффект и более удобен для перорального применения, но он пересекает гематоэнцефалический барьер.

Фосфорорганические соединения также ингибируют ацетилхолинэстеразу, но в отличие от других препаратов — **необратимо**; восстановление происходит лишь после генерирования большого количества фермента, на что требуется несколько недель.

Антихолинэстеразные препараты назначаются перорально и пациентам с миастенией. При этом заболевании вырабатываются антитела к рецепторам постсинаптической мембраны, что снижает эффективность ацетилхолина. Предполагается, что применение этих препаратов увеличивает количество и длительность действия ацетилхолина в нейромышечном соединении, улучшая тем самым нейромышечную передачу.

Неостигмин. Этот препарат обратимо связывается с антихолинэстеразой, образуя эфирную цепочку, сохраняющуюся около 30 мин. Неостигмин в основном экскретируется почками в неизмененном виде;

время его **полувыведения** — около 45 мин. Препарат выпускается в коричневых стеклянных флаконах, так как он разрушается на свету. Неостигмин потенцирует действие ацетилхолина повсюду, где бы ни находился этот нейротрансмиттер, включая все холинергические нервные окончания; таким образом, он приводит к **брадикардии**, **саливации**, потоотделению, бронхоспазму, повышению моторики кишечника и к расплывчатости зрения. Эти холинергические эффекты могут уменьшиться при одновременном введении антихолинэргического препарата, такого как атропин или гликопирролат. Обычная доза неостигмина составляет 0,035 мг/кг в комбинации с атропином (0,015 мг/кг) или гликопирролатом (0,01 мг/кг). Для появления эффекта неостигмина требуется не менее 2 мин; максимальное восстановление после нейромышечного блока происходит через 5–7 мин.

Эдрофониум. Этот антихолинэстеразный препарат образует ионную связь с ферментом, но не вступает с ним в химическую реакцию. Следовательно, его эффект менее продолжителен, чем у неостигмина, он сохраняется лишь несколько минут. Начало действия эдрофониума более быстрое, чем у неостигмина;

первые клинические признаки восстановления наблюдаются через 1 мин. Однако его эффекты более неустойчивые: если эдрофониум вводится при глубоком нейромышечном блоке, то после начального периода восстановления степень блока может *возрасти*. Доза эдрофониума составляет 0,5–1,0 мг/кг.

Пиридостигмин. Этот препарат имеет замедленное начало действия по сравнению с неостигмином и эдрофониумом; длительность его действия также большая. Он используется для пероральной терапии пациентов с миастенией чаще, чем при анестезии.

Физостигмин. Этот антихолинэстеразный препарат, известный также как эзерин, является третичным амином; он лучше растворяется в жирах, чем другие карбаматные эфиры. Следовательно, препарат легче абсорбируется из желудочно-кишечного тракта, но он также пересекает гематоэнцефалический барьер.

Фосфорорганические соединения. Эти вещества рассматриваются как необратимые ингибиторы ацетилхолинэстеразы, так как при фосфорилировании фермента они продуцируют весьма стабильный комплекс, резистентный к реактивации и гидролизу. Для восстановления необходим синтез нового фермента. Эти препараты, включающие диизопропилфлюорофосфонат и тетраэтилпирофосфат, применяются как инсектициды и боевые отравляющие вещества. Они хорошо абсорбируются через легкие и кожу. Отравления ими нередки среди фермеров. Их мускариноподобные эффекты, такие как саливация, потоотделение и бронхоспазм, сочетаются с никотиноподобными эффектами, такими как мышечная слабость. Возможно влияние на ЦНС (наблюдаются, например, тремор и судороги), а также потеря сознания и дыхатель-

ная недостаточность. Для лечения этих форм отравления применяются реактиваторы ацетилхолинэстеразы; к ним относятся праидоксим и обидоксим. Могут потребоваться **агропин**, антиконвульсанты и ИВЛ. Хроническое отравление может вызвать полиневрит. Карбаматы типа пиридостигмина используются профилактически в случае угрозы применения боевых отравляющих веществ, содержащих эти соединения.

Экотиопат – фосфорорганическое соединение с четвертичной аминной группой; оно используется в офтальмологии в виде глазных капель : для достижения миоза при узкоугольной глаукоме. Препарат ингибирует холинэстеразу при фосфорилировании и, следовательно, потенцирует действие всех эфиров, метаболизируемых этим ферментом. В настоящее время он снят с Британского рынка.

Новое поколение фосфорорганических соединений может оказаться вполне благоприятным при болезни Альцгеймера (в настоящее время проводятся клинические испытания). В случае необходимости анестезирования таких пациентов **нейромышечные блокаторы** должны применяться с особой осторожностью.

НЕЙРОМЫШЕЧНЫЙ МОНИТОРИНГ

К сожалению, не существует клинического способа точного **определения** нейромышечной передачи в группе мышц. Следовательно, **невозможно** оценить ни количество ацетилхолина, выделенного в **ответ** на стимул, ни число **постсинаптических** рецепторов, **блокированных** недеполяризующим мышечным **релаксантом**. Однако с помощью **различных** методов во время **анестезии** можно получить грубую оценку **мы-**

шечной сократимости. Все они требуют нанесения на периферический нерв электрического стимула (ток до 50 мА) с фракцией в 1 мс (нередко 0,2 мс) и вольтажем до 300 В. Обычно используется какой-либо из легко доступных анестезиологу нервов: локтевой, лицевой или боковой подколенный. Мышечный ответ на стимуляцию нерва может оцениваться визуально или тактильно, а при более совершенных методах возможна и его регистрация.

Механомиография. Струнный трансдюсер может использоваться для измерения силы мышечного сокращения (например, большого пальца) в ответ на стимуляцию локтевого нерва в области запястья. Это измерение может быть зафиксировано с помощью регистрирующего устройства. Этим методом можно осуществить точное измерение ответа на судорожный или тетанический стимулы, хотя для получения воспроизводимых результатов рука должна быть плотно шинирована. Метод используется прежде всего для исследовательских целей.

Электромиография. С помощью данного метода измеряется мышечный ответ на такие же электрические стимулы, при этом используются электроды, аналогичные электрокардиографическим, которые помещаются над моторными точками стимулируемых мышц. Например, при стимуляции локтевого нерва регистрирующие электроды располагаются над моторной точкой п. adductor pollicis большого пальца (рис. 11.7). Возможна и регистрация потенциала действия группы мышц. Хотя этот метод используется главным образом для исследовательских целей, в настоящее время имеется ряд несложных клинических приборов (например, релаксограф фирмы Datex), осуществляющих аналогичную



Рис. 11.7. Положение руки, которое необходимо для записи электромиографического ответа п. adductor pollicis на стимуляцию локтевого нерва. Заземляющий электрод помещается вокруг запястья. Два регистрирующих электрода размещаются над мышцей на руке; дистальный электрод лежит над моторной точкой.

(правда, менее точную) запись. Фиксированная позиция руки при электромиографии не столь важна, как при механомиографии.

Акселерография. При этом методе осуществляется определение акселерации сокращения в большом пальце в ответ на стимуляцию нерва; сила сокращения может быть вычислена по формуле: Сила = Масса $\times$ акселерация. Существует клиническое оборудование (например, акселерограф), позволяющее получить количественную оценку, например, высоты ответа на судорожный стимул в сравнении с контрольной регистрацией.

Виды стимуляции

С целью получения достаточно чувствительного индекса нервно-мышечной функции могут использоваться различные скорости стимуляции нерва. Как полагают, необходимо, чтобы все наносимые стимулы были супрамаксимальные; для этого следует повышать силу элект-

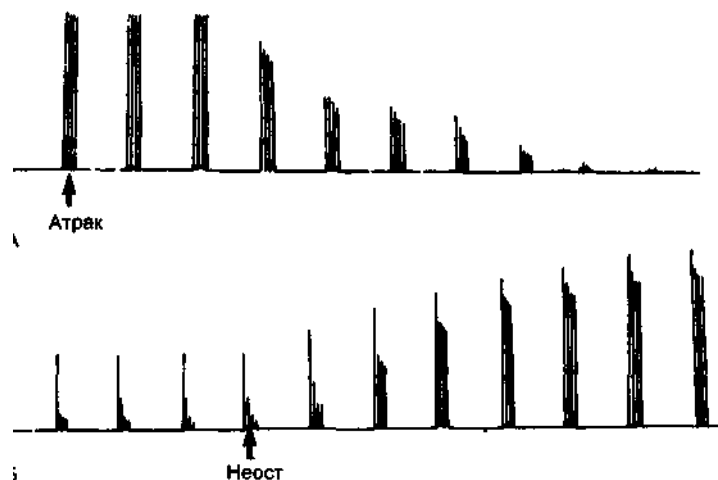


Рис. 11.8. **А**—после введения недеполяризующего мышечного релаксанта (в данном случае атракуриума в дозе 0,5 мг/кг) снижение высоты четвертого судорожного ответа на четырехкратную пробу более заметно, чем снижение высоты третьего ответа, которое более выражено, чем снижение второго ответа, которое в свою очередь превышает снижение первого. Этот эффект называется «истощением». В течение 2 мин ответ на четырехкратную пробу полностью исчезает. **Б**—при восстановлении первый судорожный ответ появляется первым, за ним следуют второй, третий и, наконец, четвертый. Наблюдается выраженное истощение, однако после введения антихолинэстеразного препарата происходит быстрое восстановление всех четырех судорожных ответов.

рического стимула до уровня, не вызывающего дальнейшего усиления ответа, а затем увеличить ее еще на 25%.

Судорожный стимул

Квадратно-волновой стимул короткой длительности (0,1—0,2 мс) наносится на периферический нерв. В изолированном виде такой стимул имеет ограниченную ценность, однако при повторном нанесении (например, до и после введения дозы мышечного релаксанта) он позволяет получить грубую оценку эффекта препарата. Преимущество стимуляции, проводимой с такой скоростью, в ее безболезненности, что немало важно при восстановлении пациента после анестезии.

Ответ на четырехкратный судорожный стимул

С целью клинической оценки степени нейромышечного блока Ah, Utting и Grey (1971) описали развитие судорожного ответа, который, как рассчитывали авторы, должен быть чувствительнее ответов на повторные одиночные судорожные стимулы. Четыре стимула (каждый около 2 Гц) наносятся в течение 2 с; интервал между этими **четыре**кратными пробами составляет 10 с. После введения небольшой дозы недеполяризующего миорелаксанта может наблюдаться «истощение» **че**тырекратных проб. Отношение четвертого судорожного ответа к **пер**вому называется «отношением **че**тырекратной пробы». При большей

дозе того же препарата **четвертый** судорожный ответ исчезает первым, затем отмечается исчезновение третьего, второго и, наконец, первого (рис. 11.8, А). При восстановлении после нейромышечного блока первым появляется первый судорожный ответ, за ним следует второй (при восстановлении первого примерно до 20% контрольной величины), затем третий и, наконец, четвертый (рис. 11.8, Б).

Как обычно полагают, по крайней мере три из четырех судорожных ответов должны отсутствовать, чтобы блок можно было считать достаточным для начала операции в верхних отделах брюшной полости. Для надежного восстановления реверсию остаточного блока антихолинэстеразным препаратом предпочтительно проводить лишь после появления второго судорожного сокращения. После реверсии хороший мышечный тонус (клинически оцениваемый по способности пациента кашлять, удерживать голову над подушкой не менее 6 с, показать язык и пожать руку) может ожидать, когда отношения четырехкратной пробы достигнет примерно 0,7.

Понятно, что, хотя количество судорожных ответов, определяемых при четырехкратной пробе во время глубокого нейромышечного блока, может легко оцениваться визуально или тактильно, оценка отношения четырехкратной пробы этими методами невозможна даже для эксперта. Кроме того, визуальное или тактильное определение какого-либо истощения четырехкратной пробы невозможно, если ее отношение превышает 50%. Таким образом, наблюдаемое отсутствие истощения при применении нейростимулятора не всегда гарантирует адекватность реверсии. Предпочтительна регистрация ответа.

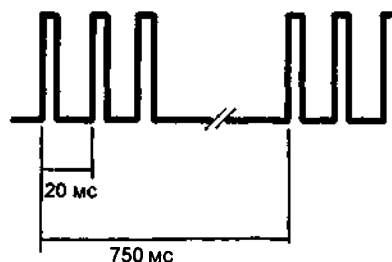


Рис. 11.9. Двухимпульсная стимуляция. Показана группа из трех тетанических импульсов по 50 Гц с интервалами в 20 мс, которая повторяется каждые 750 мс.

Тетаническая стимуляция

Это наиболее чувствительный метод нейромышечной стимуляции. Частоты 50-100 Гц, применяемые при стимуляции периферического нерва, позволяют определить даже незначительную степень остаточного нейромышечного блока; таким образом, тетаническое истощение может иметь место и при нормальном судорожном ответе. Тетанические скорости стимуляции могут применяться у анестезированного пациента; у бодрствующего пациента они нетерпимы. Более того, при восстановлении после анестезии, во время которой применялась тетаническая стимуляция, пациента может беспокоить некоторый дискомфорт в области нанесения стимулов.

Посттетаническая потенция, или фацилитация

Этот метод был разработан с целью получения инструмента оценки более высоких степеней нейромышечного блока, вызываемого недеполяризующими нейромышечными блокаторами. Если ответ на одиночный судорожный стимул нерва незначителен или вовсе отсутствует, то нанесенный после 5-секундной задержки тетанический импульс в 50 Гц

длительностью 5 с обусловит усиление ответа на последующий судорожный стимул уже через 3 с (см. рис. 11.6). При наличии глубокого блока повторные одиночные судорожные стимулы, наносимые после тетануса вплоть до исчезновения ответа, могут быть сосчитаны; это и есть так называемый посттетанический счет. Увеличение судорожного ответа, как полагают, обусловлено пресинаптической мобилизацией ацетилхолина вследствие простимулированной нанесенным тетанусом положительной обратной связи.

Двойная импульсная стимуляция (ДИС)

При разработке клинического средства, позволяющего более точно оценить визуальные или тактильные признаки истощения судорожного ответа после введения недеполяризующего препарата, Viby-Mogensen и его коллеги (1982) предложили применение 2 или 3 коротких тетанических импульсов по 50 Гц, каждый из которых состоит из 2–3 импульсов, разделенных интервалом в 750 мс. Каждый квадратноволновой импульс длится 0,3 мс (рис. 11.9). При сравнении записи истощения ответов на ДИС и на четырехкратную пробу отмечается их большое сходство, однако есть основания полагать, что визуальная оценка ДИС точнее.

Показания к нейромышечному мониторингу

Нейромышечный мониторинг предпочтителен во всех случаях, когда при анестезии используются миоре-

лаксанты, но он особенно показан при следующих обстоятельствах:

- 1) во время длительной анестезии, требующей повторных дробных доз нейромышечных блокаторов;
- 2) при применении инфузии мышечных релаксантов (в том числе в БИТ);
- 3) при наличии почечной или печеночной дисфункции;
- 4) у пациентов с нервно-мышечными расстройствами;
- 5) у пациентов с анамнестическими данными о повышенной чувствительности к миорелаксантам или о замедленном восстановлении после блока;
- 6) при неожиданно замедленном реверсировании нейромышечного блока.

РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

- АН Н.Н., Utting J.E., Gray T. C., 1971, Quantitative assessment of residual antidepolarising block (Part II). *British Journal of Anaesthesia* 43: 478-484.
- Beecher H.K., Todd D.P., 1954, A study of the deaths associated with anaesthesia and surgery. *Annals of Surgery* 140: 2-34.
- Bevan D.R., Bevan J.S., Donati F., 1988, *Muscle relaxants in clinical anaesthesia*. Year Book Medical Publishers Inc, Chicago.
- Bowman W.C., 1992, *Pharmacology of neuromuscular function*. John Wright and Sons, Bristol.
- Gray T.C., Halton J., 1946, A milestone in anaesthesia? (d-tubocurarine chloride). *Proceedings of the Royal Society of Medicine* 39: 400-410.
- Kalow W., Genest K., 1957, A method of detection of atypical forms of human pseudocholinesterase. *Canadian Journal of Biochemistry and Physiology* 35: 339-346.
- Paton W.D.M., 1959, The effects of muscle relaxants other than muscle relaxation. *Anesthesiology* 29: 453-463.
- Viby-Mogensen J., 1982, Clinical assessment of neuromuscular transmission. *British Journal of Anaesthesia* 54: 209-223.

12. Медикаментозное воздействие на автономную нервную систему

АВТОНОМНАЯ НЕРВНАЯ СИСТЕМА

Термин «автономная нервная система» (АНС) определяет нервные и гуморальные механизмы, модифицирующие функционирование «автономных», или «автоматических», органов. Эти органы или функции включают ЧСС и силу сокращения, калибр кровеносных сосудов, сокращение и расслабление гладкой мускулатуры кишечника, желчного пузыря и бронхов, зрительную аккомодацию и размеры зрачка, секрецию экзокринных и других желез. АНС может подразделяться на симпатическую и парасимпатическую системы на основании анатомических и фармакологических критериев. Для понимания действия лекарств на АНС необходимо сначала дать краткое описание этих подсистем.

Парасимпатическая система

Нейронные компоненты парасимпатической системы происходят из тел клеток моторных ядер черепных нервов III, VII, IX и X в стволе мозга, а также из крестцового отдела спинного мозга. Преганглионарные волокна идут почти до иннервируемого органа и синапсируют в ганглиях внутри органа, давая начало постганглионарным волокнам, которые иннервируют соответ-

ствующие ткани. Ганглионарные клетки могут быть хорошо организованы, как, например, в чревном сплетении кишечника, или разбросаны, как в желчном пузыре или кровеносных сосудах. Химическим трансмиттером пре- и постганглионарных синапсов является ацетилхолин (АХ). Нейротрансмиттер хранится в пресинаптических окончаниях в агранулярных пузырьках, высвобождается при деполяризации нерва и воздействует на специфические рецепторы постсинаптической мембраны. Его активность завершается диффузией от места действия и более специфично – разрушением ацетилхолинэстеразой.

На основании воздействия алкалоидов мускарина и никотина специфические рецепторные места в пределах парасимпатической нервной системы были фармакологически подразделены. Так, действие АХ на постганглионарные рецепторы имитируется мускарином и называется мускариновым, тогда как преганглионарная передача называется никотиновой. АХ является также трансмиттерной субстанцией, высвобождаемой из произвольных нервных окончаний в нейромышечном соединении. Рецепторные места в этой ситуации также являются никотиновыми; фармакология препаратов, действующих в таком рецепторном месте, описана в главе 12.

Хотя существует возможность модифицирования передачи в преганглионарном (никотиновом) рецепторном месте, препараты, активные в таком месте (ганглиоблокаторы), сейчас редко используются в клинической практике, поэтому в настоящей главе основное внимание будет уделено прежде всего препаратам, активным в постганглионарных мускариновых рецепторных местах.

Симпатическая нервная система

Преганглионарные волокна симпатической нервной системы выходят из клеточных тел в боковых рогах спинного мозга, которые связаны с сегментами T1-L2 так называемого тораколюмбального выхода. Первый синапс располагается вскоре после выхода из спинного мозга в симпатической ганглионарной цепочке и дает постганглионарные волокна, которые иннервируют эффекторные органы. АХ является трансмисмитером в никотиновых рецепторах на преганглионарных синапсах (как и в парасимпатических ганглиях). Мозговое вещество надпочечника иннервируется преганглионарными волокнами из тораколюмбального выхода, активация которого через никотиновые АХ-рецепторы высвобождает адреналин из железы. На постганглионарных симпатических окончаниях химическая передача опосредуется норадреналином, присутствующим в пресинаптических окончаниях, так же как и в мозговом слое надпочечников. Адреналин в незначительном количестве находится в нервных окончаниях и в основном высвобождается как циркулирующий гормон из мозгового слоя надпочечников. Адреналин и норадреналин основаны на базисной кольцевой структуре с группами ОН в 3-й и 4-й позициях

в связи с боковой цепочкой, заканчивающейся аминной подгруппой (рис. 12.1). Оба катехоламина синтезируются из незаменимой аминокислоты фенилаланина, проходя множество стадий, включающих образование допамина, который при экзогенном применении может действовать как предшественник адреналина и норадреналина (см. ниже). Действие норадреналина, освобожденного из гранул в пресинаптических окончаниях, заканчивается диффузией от места действия, повторным поступлением в пресинаптическое нервное окончание и местным метаболизмом при помощи фермента катехол-о-метилтрансфераза.

Действие катехоламинов опосредуется специфическими рецепторами на постсинаптической поверхности. В 1948 г. Ahlquist предложил фармакологическое подразделение рецепторов на две группы (а и В) на основании эффектов адреналина в периферических рецепторных местах. Первоначально они соответственно назывались возбуждающими и угнетающими ввиду их общей тенденции вызывать такие эффекты при стимуляции, но поскольку было обнаружено немало исключений из этого правила, их теперь определяют только как а- и В-адренорецепторы. Современное первоначальное описание рецепторов Ahlquist было предложено дальнейшее подразделение обеих рецепторных систем по функциональным и анатомическим признакам. Так, опосредованные В-адренорецепторами эффекты в сердце (β_1 -эффекты; повышение силы и частоты сокращений) были дифференцированы с эффектами рецепторов, которые опосредуют расслабление гладкой мускулатуры в бронхах и кровеносных сосудах (β_2 -эффекты). Аналогично этому, опосредованные а-адренорецепторы постсинаптически

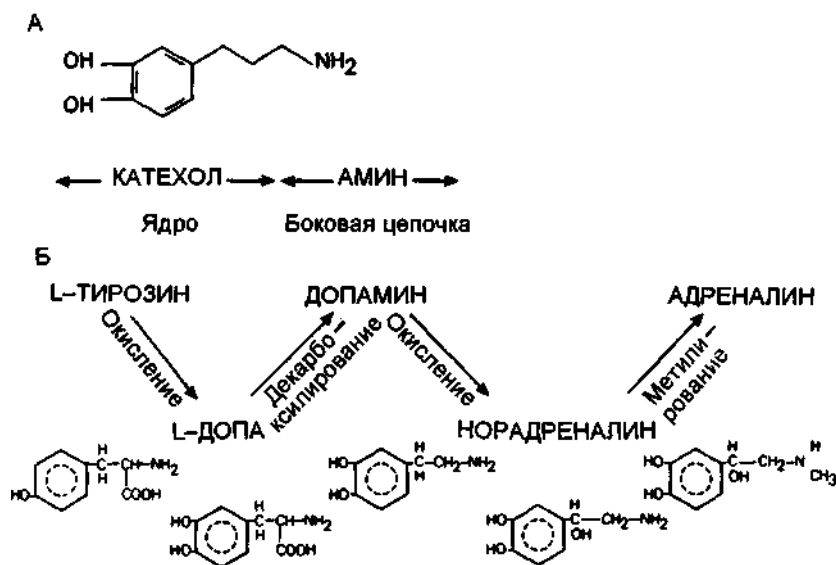


Рис. 12.1. **А** - стандартная молекулярная структура катехоламинов строится из «катехолового кольца» при замене OH в 3-й и 4-й позициях относительно «аминной боковой цепочки» **Б** - промежуточный метаболизм натуральных катехоламинов из незаменимой аминокислоты L-тирозина

кие события (например, вазоконстрикция) были названы α_1 -эффектами для их дифференциации с ингибированием обратной связи норадреналином их собственного высвобождения из пресинаптических окончаний через α_2 -адренорецепторы на пресинаптической мембране. Эти вариации суммированы в табл. 12.1.

На основании более поздних детальных фармакологических исследований ясно, что анатомическое подразделение адренорецепторных подтипов является сверхупрощением. Так, большинство органов и тканей содержит как β_1 -, так и β_2 -адренорецепторы, которые могут даже «обслуживать» одну и ту же функцию. Дифференциация подтипов Р-рецепторов в настоящее время основывается более прямо - на иерархической силе различных агонистов катехоламинов (изопреналин, адреналин и норадреналин) и оце-

нивается на основании функционального или биохимического ответа адренорецепторов в различных тканях. Так, на β_2 -адренорецепторы изопреналин действует сильнее, чем адреналин, который между тем мощнее норадреналина. Напротив, адреналин и норадреналин являются эквипотентными на β_1 -адренорецепторах. Вполне вероятно, что постсинаптические β_1 -адренорецепторы в тканях тесно связаны с норадренергическими нейронами и отвечают на высвобождение норадреналина, тогда как β_2 -адренорецепторы располагаются вдали от нервных окончаний и контролируются циркулирующим адреналином. Кроме того, сейчас установлено, что α_1 - и α_2 -адренорецепторы располагаются постсинаптически и обслуживают функции вазоконстрикции резистивных сосудов, контролирующей артериальное давление и тканевую перфузию.

Таблица 12.1. Ответы основных эффекторных органов на автономные нервные импульсы

Орган	Подтип рецептора	Адренергический	Холинергический
Сердце	β_1 (? β_2)	↑ Т ЧСС ↑ Сила сокращения и автоматичность проведения	↓ ЧСС ↓ Сила сокращения и скорость проведения
Артерии	α_1 (? α_2)	Констрикция Дилатация	Дилатация
Вены	α_1 (? α_2) β_2	Констрикция ++ Дилатация +	
Легкие			
Бронхиальные мышцы	β_2	Расслабление +	Констрикция ++
Бронхиальные железы	?	(? Угнетение)	Стимуляция +
ЖКТ			
Моторика	β_2 (? α_2)	Снижение	Повышение ++
Сфинктеры	a	Сокращение	Расслабление
Почки	β_2	Секреция ренина	
Желчный пузырь			
Расширитель	β_2	Расслабление	Констрикция ++
Сфинктер	a	Сокращение	Расслабление +
Печень	β_2 , α	Гликогенолиз ++ Глюконеогенез +	? Синтез гликогена
Матка	β_2 , α	Сокращение беременной (a) Расслабление небеременной (P)	

Однако в целях общего обсуждения препаратов, действующих на синаптическую нервную систему, будет использоваться первоначальное анатомическое подразделение и указаны важные отправные пункты этой схемы там, где это уместно. Важнейшие действия подтипов АНС на различные эффекторные органы суммированы в табл. 12.1.

Система вторичных передатчиков

Стимуляция катехоламиновых рецепторов на экстрацеллюлярной поверхности клеточной мембраны приводит к активации внутриклеточных

событий при генерировании так называемых вторичных передатчиков. Так, стимуляция β -адренорецепторов приводит через сцепление фермента аденилатциклазы к генерированию внутриклеточного циклического аденозинмонофосфата (цАМФ). В свою очередь цАМФ через активацию внутриклеточного ферментного пути вызывает изменение клеточной функции (например, повышение силы сокращения сердечной мышцы, гликогенолиз в печени, расслабление гладких мышц бронхов). Концентрация внутриклеточного цАМФ также модулируется ферментом фосфодиэстеразой, которая разрушает цАМФ до неактивной формы. Так,

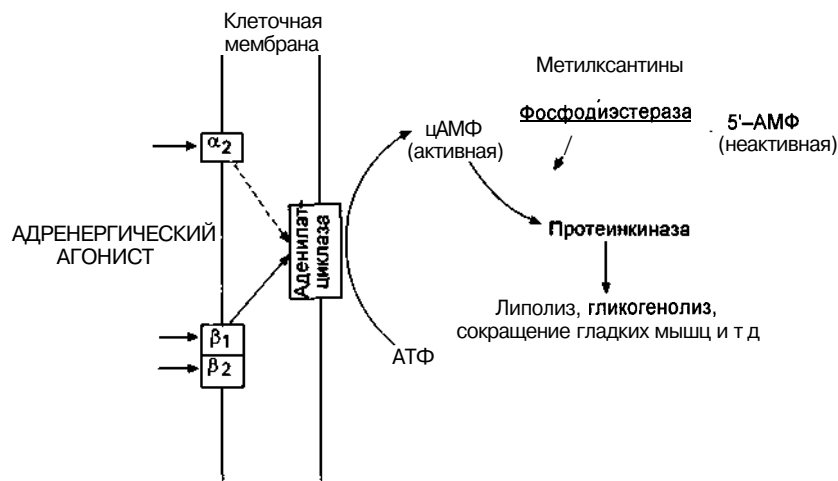


Рис. 12.2. Взаимосвязь адренергических агонистов и продукции цАМФ. Связывание агониста с адренорецепторами на клеточной поверхности мембраны активирует стимуляцию ($\rightarrow \beta_1, \beta_2$) или угнетение ($\rightarrow \alpha_2$) фермента аденилатциклазы с катализированием превращения АТФ в цАМФ, которая в свою очередь инактивируется внутриклеточным ферментом фосфодиэстеразой. Циклическая АМФ взаимодействует с цитоплазматической протеинкиназой для инициирования различных клеточных функций.

баланс между продукцией и разрушением цАМФ является важной регулирующей системой для клеточной функции. Несколько упрощенная схема событий представлена на рис. 12.2. Механизм передачи сигнала от Р-адренорецептора через клеточную мембрану к ферменту аденилатциклазе еще полностью не раскрыт, но почти точно установлено вовлечение специализированного внутримембранного протеина, который взаимодействует с нуклеотидом гуанином.

После повышения продукции цАМФ (3-адренорецепторной стимуляцией их ассоциация с ферментом аденилатциклазой называется «положительным сопряжением». Напротив, рецепторная активация, приводящая к понижению внутриклеточного цАМФ, называется «отрицательным сопряжением» для аденилатциклазы; это происходит при стимуляции α_2 -адренорецепторов

(см. рис. 12.2). Подобное отрицательное сопряжение наблюдается при α -адренорецепторном опосредовании агрегации тромбоцитов, которая связана с уменьшением тромбоцитарного содержания цАМФ. Сложное взаимодействие ингибирующих и стимулирующих эффектов цАМФ в отдельной клетке еще полностью не раскрыто.

α_1 -Адренорецептор не влияет на уровень цАМФ в клетке прямо. Активация этого рецептора вызывает изменения проницаемости мембраны для Ca^{2+} и внутриклеточного связывания Ca^{2+} , что приводит, например, к сокращению гладких мышц. Механизм, посредством которого α_1 -адренорецепторы изменяют трансмембранный ионный поток, связан, вероятно, с рецепторактивируемыми изменениями фосфолипидного содержимого мембраны и модулированием кальциевых каналов.

МЕДИКАМЕНТОЗНЫЕ ЭФФЕКТЫ В СИМПАТИЧЕСКОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЕ

Препараты, которые частично или полностью имитируют эффекты стимуляции симпатических нервов или секреции из мозгового слоя надпочечников, называются симпатомиметиками. Множество разнообразных препаратов обладают симпатомиметической активностью; они могут быть разделены на группы препаратов, действующих следующим образом:

- 1) прямо на **адренорецептор**, например катехоламины адреналин, норадреналин и изопреналин;
- 2) непрямо, вызывая высвобождение норадреналина из нервных окончаний, например амфетамин, эфедрин;
- 3) по обоим механизмам, например допамин.

Основные клинические эффекты этих препаратов продуцируются через α - и(или) β -адренорецепторы (допамин действует и через допаминовые рецепторы – см. ниже); их возможная классификация дана ниже.

Сердечно-сосудистые эффекты

Калибр кровеносных сосудов

Сокращение и расслабление гладкой мускулатуры в стенке кровеносных сосудов определяет калибр просвета и, следовательно, сопротивление кровотоку. Сокращение гладких мышц вызывает вазоконстрикцию, повышает периферическое сопротивление и опосредуется α -адренорецепторной стимуляцией. Это включает физиологически нормальный норадренергический вазоконстрикторный тонус кровеносных сосудов. И на-

против, расслабление артериальных гладких мышц вызывает расширение сосудов через активацию β_2 -адренорецепторов и физиологически опосредуется циркулирующим адреналином.

Сердечное сокращение

Стимуляция силы и частоты сердечных сокращений (соответственно инотропный и хронотропный эффекты) опосредуется β -рецепторами в сердечной мышце, физиологически стимулируемой как адреналином, так и норадреналином. Хотя β_1 -адренорецептор классически ассоциируется с этой активностью, последние биохимические и функциональные исследования показали также роль присутствующих в сердечной мышце β_1 -адренорецепторов в этих эффектах симпатомиметиков.

Минутный объем сердца

Среднее влияние катехоламинов на МОС зависит от взаимодействия влияния на ЧСС и сократимость, а также от изменений периферического сопротивления сосудов. Так, адреналин и изопреналин повышают МОС через положительное инотропное сопряжение с периферической вазодилатацией. Однако норадреналин, особенно в высоких дозах, снижает МОС при интенсивной вазоконстрикции, несмотря на одинаково эффективное влияние на сердечную сократимость.

Артериальное давление

Влияние на артериальное давление зависит от баланса МОС и периферического сопротивления и варьирует при действии различных симпатомиметических агентов. Препараты, повышающие периферическое сопротивление, помимо сердечной

сократимости, наиболее эффективны в увеличении артериального давления, однако эта интенсивность может дорого обойтись и привести к повреждающей вазоконстрикции.

Гладкие мышцы, лишенные сосудов

Несосудистые гладкие мышцы, как правило, расслабляются симпатомиметиками. Эффект является генерализованным и опосредуется β_2 -адренорецепторами. Так, гладкие мышцы в стенке желчного пузыря и более важные маточные гладкие мышцы могут расслабляться этими препаратами. Последний эффект более выражен в эстрогендоминантной матке, поэтому симпатомиметики применяются для снижения сократительной способности матки при угрозе преждевременных родов. Наиболее важное значение имеет бронходилатация; препараты, избирательно активирующие β_2 -адренорецепторы (β_2 -агонисты), являются сильными бронходилататорами (см. главу 13, том 1), помимо того, что они обладают сосудорасширяющими свойствами.

Метаболические эффекты

Метаболические эффекты симпатической нервной стимуляции связаны с влиянием на глюкозу и метаболизм липидов. Высвобождение инсулина частично контролируется симпатической нервной системой и стимулируется через активацию β_2 -адренорецепторов. Аналогично этому вызываемый адреналином гликогенолиз в печени и мышцах опосредуется β_2 -адренорецепторами. Таким образом, физиологический ответ на высвобождение адреналина включает повышенное высвобождение инсулина и обеспечение достаточного субстрата для его действия.

Стимуляция β_2 -адренорецепторов

на адипоцитах вызывает мобилизацию и выделение свободных жирных кислот, что приводит к повышению их концентраций в крови.

Гиперсенситивность I типа

Высвобождение медиаторов анафилаксии (гистамин, SRS-A) из тучных клеток угнетается препаратами, вызывающими повышение уровня цАМФ в тучных клетках, включая некоторую активацию симпатомиметических соединений через β_2 -адренорецепторы на поверхности тучных клеток. Данный эффект может быть уместным в случае использования этих препаратов при острой астме и особенно при анафилаксии.

ПРЕПАРАТЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА СИМПАТИЧЕСКУЮ НЕРВНУЮ СИСТЕМУ

Мы рассмотрим наиболее часто используемые симпатомиметики в связи с классификацией их эффектов и наиболее частым клиническим использованием при шоке, гипотензии и сердечной недостаточности. Применение β_2 -агонистов как бронходилататоров обсуждается в главе 13 первого тома.

Катехоламины

В эту группу входят естественные и синтетические соединения, имеющие сходную молекулярную структуру на основе катехолового ядра и аминовой боковой цепочки, как показано на рис. 12.1. Их эффекты продуцируются при взаимодействии на специфических катехоламиновых рецепторах (α , β и допамин).

Адреналин

Адреналин имеет как α -, так и β -адренорецепторные эффекты. Он

используется главным образом как дилататор бронхов и как средство лечения острых аллергических (анафилактических) реакций. За исключением экстренных ситуаций, в/в введение не используется ввиду риска развития нарушений ритма сердца. Подкожное введение вызывает вазоконстрикцию и пролонгирующий эффект при снижении абсорбции.

Адреналин может использоваться в аэрозольных ингаляторах при бронхиальной астме, но его применение в этой области было в значительной мере вытеснено новыми β_2 -агонистами (см. главу 13, том 1). Внутривенное введение адреналина применяется при остановке сердца для индуцирования фибрилляции желудочков, так что в случае возникновения асистолии может быть инициирована электрическая дефибриляция. Значительный интерес был вызван применением адреналина через трахеальный путь в экстренных ситуациях. В отличие от успешных опытов на животных у людей абсорбция из легких при остановке сердца лимитирована, ввиду чего этого путь введения не рекомендуется.

Влияние адреналина на артериальное давление и МОС зависит от дозы; хотя стимулируются α - и β -адренорецепторы, вазодилатационный эффект является наиболее чувствительным. Так, в больших дозах прямое стимулирующее влияние на МОС в сочетании с сильной вазоконстрикцией (особенно в прекапиллярных резистивных сосудах кожи, слизистой оболочки и почек) вызывает быстрое повышение артериального давления. Диастолическое давление изменяется в меньшей степени из-за β_2 -вазодилатации в мышцах (характерное физиологическое распределение кровотока связано с адреналином); следовательно, возрас-

тает пульсовое давление. В низких дозах адреналин может не оказывать суммарное влияние на артериальное давление или может слегка снижать его при повышении МОС.

Норадреналин

В отличие от адреналина норадреналин действует почти исключительно на α -адренорецепторы, хотя на этих рецепторах он слабее, чем адреналин. Инфузия любых доз норадреналина повышает систолическое и диастолическое артериальное давление при вазоконстрикции артериоларных и венозных гладкомышечных волокон. Несмотря на некоторое стимулирующее влияние на сердечную сократимость, интенсивная вазоконстрикция не приводит к изменению МОС или снижает его при повышении потребности миокарда в кислороде. В высоких дозах универсальный **вазопрессорный** эффект уменьшает почечный кровоток и скорость клубочковой фильтрации.

Проблемы индуцирования сердечных аритмий, отрицательного влияния на почечную функцию и выраженной вазоконстрикции (приводящей к периферической ишемии) обусловили ограниченное клиническое использование этого агента (лишь при гипотензии и шоке).

Изопреналин

Изопреналин фактически не оказывает воздействия на α -адренорецепторы. Его основное действие направлено через β -адренорецепторы в сердце, гладкие мышцы бронхов, сосуды скелетных мышц и кишечника. Внутривенное введение снижает периферическое сопротивление главным образом в скелетных мышцах, но также в сосудах почек и кишечника. МОС повышается при увели-

чении венозного возврата к сердцу в сочетании с положительным инотропным и хронотропным действием этого препарата. Это может привести к повышению систолического артериального давления.

Гладкие мышцы в бронхах расслабляются, и этот эффект в сочетании с другим β_2 -**влиянием** на высвобождение медиаторов тучных клеток обусловил его широкое применение при астме, хотя новые специфические β_2 -агонисты, вероятно, предпочтительны ввиду меньшего риска стимуляции сердца.

Изопреналин ненадежно абсорбируется при пероральном и сублингвальном применении и обычно назначается внутривенно или в виде аэрозоля. Поскольку он является прямым стимулятором сердца, его наиболее важный эффект – **повышение частоты сердечных сокращений** при блокаде сердца через прямое хронотропное действие на второстепенные пейсмекеры; использование препарата с этой целью обычно бывает временным способом поддержки после острого инфаркта миокарда перед имплантацией постоянного водителя ритма. Его использование в качестве положительного инотропного агента при септическом и кардиогенном шоке было вытеснено новыми агентами.

Допамин

Допамин стимулирует α - и β -адренорецепторы наряду со специфическими допаминовыми рецепторами в почечных и кишечных артериях. Баланс свойств агониста, которые демонстрируются допиномом, тесно связан с дозировкой. Он применяется только внутривенно.

Допамин оказывает положительное инотропное действие на миокард через β -адренорецепторы, а также высвобождение норадреналина

на из норадренергических нервных окончаний. В низких дозах (2–5 мкг/кг/мин) главным эффектом допамина является снижение регионального артериального сопротивления в почечном и кишечном кровеносных руслах посредством действия на специфические допаминовые рецепторы. Результатом является увеличение почечного кровотока, клубочковой фильтрации и экскреции натрия. Несколько повышенные дозы (5–10 мкг/кг/мин) приводят к усилению прямого инотропного действия с очень слабым вазоконстрикторным эффектом (или даже его отсутствием). Такое сочетание повышенного МОС и почечной вазоконстрикции особенно полезно при лечении кардиогенного, травматического, септического и гиповолемического шока, когда чрезмерное применение прямых симпатомиметиков связано с существенным возрастанием физиологической симпатической активности и может привести к нарушению почечного кровотока и периферической циркуляции. На низких и умеренно высоких дозах прямой сердечный хронотропный эффект обычно минимален и тахикардия возникает реже, чем при использовании других симпатомиметиков. При таких дозах допамин повышает систолическое и пульсовое давление, а также оказывает слабое влияние на диастолическое артериальное давление (или несколько повышает его). Общее сосудистое сопротивление обычно не изменяется.

В высоких дозах (> 15 мкг/кг/мин) допамин вызывает выраженную α -адренорецепторную активность с прямой вазоконстрикцией и повышением стимуляции сердца (стимулирующая инфузия норадреналина). Поэтому такие повышенные дозы лучше не применять. Иногда сочетание прямых вазодилататоров (на-

пример, нитропруссид натрия) и высоких доз допамина может использоваться при кардиогенном шоке, хотя результаты в целом не являются обнадеживающими.

Период полураспада допамина очень короток, поэтому его эффекты легко контролируются при изменении скорости инфузии.

Добутамин

Добутамин по своей химической структуре напоминает допамин, однако он является прежде всего β_1 -агонистом с незначительной или нулевой непрямой активностью. Он имеет более слабое β_2 -агонистическое действие, чем изопреналин, и не влияет на допаминовые рецепторы. Добутамин, по-видимому, более эффективен в усилении сократительной способности миокарда, нежели в повышении ЧСС. Его влияние на увеличение автоматизма синусового узла, скорость предсердного и желудочкового проведения и повышение AV-узловой проводимости меньше, чем у изопреналина. Последние эксперименты на животных и исследования у людей показали, что добутамин может вызывать некоторые из своих «специфических» инотропных эффектов через миокардиальные α_1 -адренорецепторы. Предположительно это обусловлено угнетением повышенного МОС адренергическими блокаторами и относительной селективностью активного стереоизомера добутина для α -агонистических эффектов на моделях у животных.

Инфузия добутина со скоростью 2,5-15 мкг/кг/мин вызывает прогрессивное повышение МОС. Это связано с повышенным систолическим артериальным давлением, так как периферическое сопротивление сначала не снижается. Наблюдается также снижение давления за-

клинивания в легочной артерии, что указывает на уменьшение диастолического давления заполнения левого желудочка. Возрастают объем мочи и экскреция натрия, предположительно вторично, вследствие улучшения сердечно-сосудистого статуса, так как препарат не оказывает прямого влияния на почечное сосудистое сопротивление.

Поскольку влияние добутина на ЧСС и систолическое артериальное давление минимально в сравнении с другими катехоламинами, потребность миокарда в кислороде может повышаться в меньшей степени. Так, добутамин, по-видимому, имеет теоретические преимущества перед другими катехоламинами в отношении улучшения миокардиальной функции при сердечной недостаточности с высоким периферическим сопротивлением и тахикардией; в таких условиях комбинация с вазодилататорами может повысить эффективность.

Некатехоламины

Данная группа препаратов включает большое количество симпатических аминов, которые обладают разнообразными клиническими эффектами, имитирующими эффекты катехоламинов в различных сочетаниях. Эти препараты могут оказывать прямое действие в адренергических рецепторах, вызывая высвобождение катехоламинов после первого поступления в окончания симпатических нервов.

Соединения, вызывающие высвобождение катехоламинов (например, амфетамин, эфедрин), оказывают существенное влияние на ЦНС, поэтому в настоящее время их применение в значительной мере вытеснено новыми препаратами с более специфичным и предсказуемым действием.

Соединения с прямыми эффектами в адренорецепторах могут селективно воздействовать на α - или β -адренорецепторы. Препараты с избирательным α -адренорецепторным эффектом являются сильными вазоконстрикторами (например, фенилэфрин, метоксамин). Их влияние на сердечно-сосудистую систему аналогично таковому норадреналина со всеми вытекающими отсюда последствиями (см. выше). В настоящее время фенилэфрин применяется преимущественно как средство снижения носовой отечности, мидриаза или как местный вазоконстриктор в растворе с местными анестетиками. Абсорбция фенилэфрина в слизистой оболочке иногда вызывает системные побочные эффекты. Лекарственные препараты с прямым действием на β -адренорецепторы имеют широкое клиническое применение и будут рассматриваться более детально.

Селективные β_2 -агонисты

Соединения этой группы включают сальбутамол, тербуталин, фенотерол и римитерол. Благодаря их относительной специфичности для β_2 -адренорецепторов данные препараты вызывают расслабление гладких мышц бронхов, матки и сосудов, хотя они оказывают гораздо меньшее стимулирующее влияние на сердце, чем изопреналин. Однако эти препараты являются лишь частичными агонистами, и их максимальная стимулирующая активность даже на β_2 -адренорецепторах меньше, чем у изопреналина.

Селективные β_2 -агонисты широко используются при лечении бронхоспазма (см. главу 14), что позволяет избежать прямого и, возможно, токсического влияния изопреналина на сердце. Высокие дозы этих препаратов при пероральном,

внутривенном или ингаляционном введении могут продуцировать тахикардию и тремор.

Влияние этих препаратов на сердечно-сосудистую систему в последнее время привлекает определенный интерес в связи с лечением сердечной недостаточности. Внутривенное введение сальбутамола понижает системное сосудистое сопротивление и давление заполнения левого желудочка в результате периферической вазодилатации с последующим повышением МОС у пациентов с сердечной недостаточностью. При умеренных дозах (13 мкг/мин) отмечаются небольшие изменения системного артериального давления и ЧСС. Непрямые инотропные эффекты дополняются прямым влиянием сальбутамола на сердечную функцию, вероятно, через β_2 -адренорецепторы, присутствующие в сердечной мышце. В высоких дозах сальбутамол менее селективен и оказывает также некоторое стимулирующее влияние на сердечные β_1 -адренорецепторы, которое может ограничивать его использование ввиду тахикардии. Вызываемые вазодилатацией рефлекторная тахикардия и гипотензия также могут уменьшить преимущества снижения рабочей нагрузки сердца. По этим причинам сальбутамол может быть менее полезен при кардиогенном шоке, чем допамин или добутамин.

Селективные β_1 -агонисты

Препараты с селективными β_1 -эффекторами были выделены из группы β -адренорецепторных антагонистов с внутренней симпатомиметической (частичный агонист) активностью (см. ниже). Усиление внутренней активности β -блокирующих препаратов привело к появлению

соединении, которые в низких дозах стимулируют β -адренорецепторы, а в высоких дозах действуют как чистые β -адренорецепторные антагонисты, блокируя эффекты циркулирующих в крови катехоламинов. Степень, в которой проявляются свойства агониста или антагониста, зависит от природы соединения, а также от активности симпатической нервной системы пациента. Теоретически такие препараты потенциально полезны как положительные инотропы при сердечной недостаточности. Так, в низких дозах они несколько повышают сократимость без чрезмерных хронотропных эффектов, наблюдаемых при использовании чистых агонистов типа изопrenalина. В высоких дозах можно ожидать их действия как β -блокаторов.

Препаратом этого класса, который наиболее хорошо изучен клинически, является ксамотерол, β_1 -селективный частичный агонист, обладающий примерно 45% внутренней активности изопrenalина у экспериментальных животных и у человека.

Как было первоначально установлено, ксамотерол оказывает определенное благоприятное действие у пациентов со слабой или умеренной сердечной недостаточностью, у которых низка активация симпатической стимуляционной поддержки сердца. Однако у пациентов с более тяжелой сердечной недостаточностью, у которых симпатическая стимуляция достаточно высока, ксамотерол действует скорее как полный антагонист; установлено, что его применение в этой группе больных обусловило небольшое, но весьма значимое повышение смертности по сравнению с группой, получающей плацебо.

Таким образом, место подобных препаратов в лечении сердечной

недостаточности остается неопределенным, и использование ксамотерола при таких состояниях в настоящее время не рекомендуется. Однако оно может быть целесообразным в тех ситуациях, когда применение β -блокаторов показано, но является потенциально проблематичным при наличии у пациента слабо функционирующего левого желудочка, например у пациентов со стенокардией и некоторой сердечной недостаточности. Кроме того, установлено, что ксамотерол полезен в качестве дополнения к стандартной антиаритмической терапии, например при лечении амиодароном (см. главу 13, том 1) пациентов с упорной желудочковой тахикардией, сочетающейся с дисфункцией левого желудочка.

Антагонисты β -адренорецепторов

В целом β -адренорецепторные антагонисты (β -блокаторы) по своей структуре аналогичны β -агонистам, например изопrenalину. Однако изменение молекулярной структуры (первично в катехоловом кольце) привело к появлению соединений, не активирующих аденилатциклазу и систему вторичных передатчиков, несмотря на связывающую активность для β -адренорецепторов. Эти соединения обладают высоким сродством к рецептору с нулевой или незначительной внутренней активностью, вследствие чего конкурентно угнетают эффекты естественных катехоламинов.

В настоящее время выпускается множество различных β -блокаторов для клинического применения, и выбор соответствующего агента становится все более трудным. Однако общие свойства этих лекарственных препаратов лучше рассматривать одновременно.

Таблица 12.2. Фармакологические свойства β -адреноблокаторов

Препарат	Р-Блокирующая способность относительно пропранолола (пропранолол-1)	Примерный эквивалент пероральных доз, мг	Относительная кардиоселективность	Активность частичного агониста	Мембранный стабилизирующий эффект
Ацебутолол	0,3	100	+	+	+
Атенолол	1	50	+	0	0
Бетаксолол	4	10	+	—	—
Метопролол	1	50	+	0	+
Надолол	2-4	20	0	0	0
Оксспренолол	0,5-1	40-60	0	++	+
Пиндолол	6	5	0	+++	+
Пропранолол	1	40	0	0	++
Соталол	0,3	100	0	0	0
Тимолол	6	5	0	±	0

Фармакодинамические свойства β -блокаторов

Свойства отдельных лекарственных препаратов суммированы в табл. 12.2.

Относительная сила Р-блокаторов менее важна, нежели их относительная способность избирательно антагонизировать эффекты, опосредуемые β -подтипом адренорецепторов. Выпускаются соединения, блокирующие преимущественно β_1 -или β_2 -адренорецепторы, хотя в клинической практике β_1 или так называемые кардиоселективные препараты имеют более важное значение. Однако β_1 -селективность является относительным свойством, и в больших дозах эти препараты антагонизируют β_2 -эффекты. Практолол был первым из разработанных препаратов с клинически полезной кардиоселективностью. Более поздние препараты менее кардиоселективны, например атенолол, метопролол и ацебутолол. Клиническое значение кардиоселективности будет обсуждаться позднее.

Внутренняя симпатомиметическая

активность. Первым лекарственным препаратом, показавшим свою способность к блокированию Р-адренорецепторов, был дихлоризопреналин. По своей структуре это соединение весьма напоминает изопреналин, отличаясь от последнего лишь заменой двух атомов хлора на группы ОН в катехоловом кольце. Благодаря такому сходству оно обладает некоторой стимулирующей или агонистической активностью на Р-адренорецепторах, которая эквивалентна примерно 50% соответствующей активности изопреналина, т. е. демонстрирует частичный агонизм, или внутреннюю симпатомиметическую активность (ВСА). Этот стимулирующий эффект очевиден при низком уровне симпатической активности, но при высоких уровнях симпатического выброса блокада эндогенных катехоламинов представляет главный клинический эффект. Клиническое значение ВСА является в значительной мере теоретическим, однако ВСА может иметь определенную клиническую значимость, о чем будет сказано позже.

Мембраностабилизирующая ак-

Таблица 12.3. Фармакокинетические свойства Р-адреноблокаторов

Препарат	Период полу-распада, ч	Объем рас-пределения, л/кг	Биодоступ-ность, %	Неизменен-ная часть в моче, %	Значимость эффекта первого прохода	Активные метаболиты
Ацебутолол	8	3,0	50 ^a	35 ^a	Да	Да
Атенолол	6-9	0,7	40	95	Нет	Нет
Бетаксолол	12-16	-	90	90	Нет	Нет
Метопролол	3-4	5,6	50	3	Да	Нет
Надолол	14-24	-	35	100	Нет	Нет
Окспренолол	2	1,2	40	50	Да	Да
Пиндолол	3-4	2,0	100	40	Нет	Нет
Пропранолол	2-4	3,6	30	Выше 1	Да	Да
Соталол	5-13	2,4	100	75	Нет	Нет
Тимолол	4	1,6	75	10	Да	Нет

^a Включает активные метаболиты

тивность. Некоторые р-блокаторы оказывают хинидиноподобное действие на нервную и сердечную проводящую ткань. Это может быть продемонстрировано *in vitro* как стабилизирующее влияние на сердечный потенциал действия, которое заметно снижает склон в фазе 4 и, следовательно, уменьшает возбудимость и автоматизм миокарда (см. главу 13, том 1). Как полагают, мембраностабилизирующая активность в целом имеет небольшое клиническое значение, так как она появляется при концентрациях, значительно превышающих достигаемые в плазме после введения обычных терапевтических доз.

Фармакокинетические свойства Р-блокаторов

Фармакокинетические свойства Р-блокаторов суммированы в табл. 12.3. Все р-блокаторы являются слабыми основаниями и в большинстве своем хорошо абсорбируются, создавая пиковую плазменную концентрацию через 1-3 ч после перорального введения. Влиянием присутст-

вия пищи является скорее замедление скорости, нежели снижение степени абсорбции препарата. Вряд ли имеется какое-либо значимое влияние на хроническое равновесие концентрации препарата в плазме. Важной характеристикой высокометаболизированных Р-блокаторов (например, пропранолола) является их тенденция подвергаться метаболизму первого прохода через печень, что снижает биодоступность лекарственного вещества; однако это компенсируется тем, что 4-гидроксилированный метаболит также является активным. Метаболизм первого прохода обнаруживает тенденцию к постепенному насыщению, поэтому пропорционально высокие концентрации основного препарата достигаются при более высоких пероральных дозах. Это существенно осложняет фармакокинетические исследования данных препаратов, которые должны включать определение их фармакологической целесообразности. Эффект первого прохода, кроме того, служит источником широких индивидуальных вариаций плазменных концентраций, получаемых при

одинаковых дозах. Другие высоко-метаболизируемые β -блокаторы-метопролол и ацебутолол – также продуцируют активные метаболиты.

Значительная часть атенолола, практолола, надолола и соталолола выделяется в неизмененном виде с мочой, поэтому ухудшение печеночной функции слабо влияет на эти препараты. Все Р-блокаторы широко распространяются в организме вплоть до ЦНС. Это особенно справедливо для более жирорастворимых молекул (например, пропранолола). Распределение происходит быстро (в течение 5–30 мин), так что после перорального введения р-блокаторы могут соответствовать однокомпарментной фармакокинетической модели; фаза распределения имеет небольшое клиническое значение.

Период полураспада большинства р-блокаторов составляет 2–4 ч. Наиболее жирорастворимые препараты – атенолол и практолол – имеют больший период (соответственно 6–9 и 9–12 ч), а надолол – самый продолжительный (24 ч). Хотя пропранолол зависит от почечной элиминации в меньшей степени, чем другие Р-блокаторы, следует учесть возможность аккумуляции активных метаболитов, экскретируемых почками, у пациентов с почечной недостаточностью. Плазменная концентрация неизмененного пропранолола повышается при уремии.

Индивидуальные вариации плазменной концентрации у препаратов, экскретируемых почками, меньше, чем у первично метаболизируемых. Связь «плазменная концентрация – ответ» также обнаруживает индивидуальные различия, что, возможно, обусловлено различием уровня симпатического тонуса. Р-Блокаторы имеют плоскую кривую «доза – ответ», так что при существенных из-

менениях плазменной концентрации могут отмечаться лишь небольшие изменения степени Р-блокады. Различия в формировании активных метаболитов среди высокометаболизируемых Р-блокаторов еще больше усложняют взаимоотношения «плазменная концентрация – ответ».

Сердечно-сосудистые эффекты р-блокаторов

Антиаритмическая активность. Хотя механизм антиаритмической активности Р-блокаторов неизвестен, данное свойство, видимо, присуще самим Р-блокаторам (т. е. антагонизм катехоламинового влияния на сердечный потенциал действия и мышечную сократимость). Результатом этого является уменьшение ЧСС, исходящей из синусового и какого-либо эктопического пейсмейкера, а также замедление проводимости и увеличение рефрактерного периода АВ-узла. Р-Блокаторы также замедляют проводимость в аномальных проводящих путях сердца. Мембраностабилизирующие свойства не соответствуют клиническому антиаритмическому эффекту. Большинство р-блокаторов имеют сравнимые антиаритмические характеристики при адекватных дозах, поэтому их выбор основывается на толерантности побочных эффектов. Соталол демонстрирует III тип антиаритмической активности (см. главу 13, том 1) и может проявляться более специфически при лечении аритмий сердца, особенно наджелудочковой тахикардии.

Отрицательный инотропизм. Влияние катехоламиновых антагонистов на силу сокращения сердечной мышцы антагонизируется Р-блокадой. Конечный отрицательный инотропный эффект оказывает слабое влияние на здоровое сердце, но может быть ужасным при наличии повы-

шенного симпатического тонуса, поддерживающего «ослабленное» сердце. Теоретически соединения с ВСА имеют меньший отрицательный инотропизм благодаря их частичной агонистической активности. Однако это предполагаемое преимущество не имеет практического использования при сердечной недостаточности в случае более высокого, чем в норме, симпатического напряжения.

Антиангинальная активность. Стенокардия наблюдается тогда, когда потребность сердца в кислороде превышает его доставку. Кислородная потребность левого желудочка зависит от его сократимости, ЧСС и давления внутри желудочка во время систолы. Уменьшение ЧСС вследствие р-блокады приводит к снижению работы сердца, что обуславливает сокращение потребности в кислороде. При более низкой ЧСС время диастолического наполнения увеличивается, что обеспечивает большую коронарную перфузию. Р-Блокада также снижает повышенное артериальное давление, скорость сердечного сокращения и потребление кислорода при физических упражнениях любой интенсивности.

Все Р-блокаторы (без учета других фармакологических свойств) обуславливают некоторое повышение производительности сердечной работы у пациентов со стенокардией. Все эти препараты ограничивают ЧСС при физической нагрузке, но различаются по этому эффекту в покое. Препараты с ВСА оказывают меньшее влияние на ЧСС в покое; это особенно благоприятно для пациентов с существующей низкой ЧСС, поскольку снижается риск нарушения атриовентрикулярной проводимости. Однако ВСА может теоретически повышать потребность миокарда в кислороде. На практике препараты без ВСА могут быть бо-

лее эффективными у пациентов со стенокардией в покое или с очень низким уровнем физической активности.

Антигипертензивный эффект. β-Блокаторы эффективны в контроле артериального давления у большинства пациентов с гипертензией. Механизм действия еще полностью не выяснен; вероятно, однако, участие в нем ряда факторов, описанных ниже.

1. *Прямое влияние на сердечно-сосудистую систему.* Оно включает снижение МОС, которое коррелирует с уменьшением ЧСС и сократимости миокарда. Значимость уменьшения ЧСС недостаточно ясна, так как р-блокаторы снижают МОС в покое и при дозированной физической нагрузке. При длительном пероральном применении β-блокаторов отмечается тенденция возвращения МОС к исходным значениям до лечения.

2. *Снижение нервной симпатической активности.* Оно может опосредоваться Р-блокаторами в гипоталамусе, изменяя центральный контроль симпатического тонуса. Однако различные препараты широко варьируют в отношении их липофильности и, следовательно, способности проникновения в ЦНС, но оказывают одинаковое влияние на контроль артериального давления. Таким образом, значимость центрального действия этих лекарств еще недостаточно ясна.

3. *Влияние на концентрацию ренина в плазме.* Р-Блокаторы оказывают различное влияние на высвобождение ренина в покое и на его ортостатическое высвобождение. Неселективные пропранолол и тимолол вызывают наибольшее снижение, тогда как препараты с ВСА (окспренолол, пиндолол) или В-селективностью менее эффективны.

Кроме того, отсутствует корреляция между ренинпонижающим эффектом и антигипертензивной активностью этих лекарств или дозировками Р-блокаторов.

4. Влияние на периферическое сопротивление. Р-Блокада не снижает периферического сопротивления прямо и даже может вызвать ее повышение при не встречающей сопротивлению α -стимуляции. Поскольку вазодилатационный эффект катехоламинов в скелетных мышцах β_2 -опосредован, не встречающая сопротивления α -стимуляция должна быть меньшей у кардиоселективных препаратов или лекарств с ВСА. Однако кардиоселективность снижается с дозами, и поскольку некоторым гипертензивным пациентам часто требуется большая доза Р-блокаторов, это создает небольшое реальное преимущество. Лекарства с ВСА могут не повышать периферическое сопротивление в той же степени, что и препараты без ВСА.

5. Мембраностабилизирующий эффект. Этот путь предполагался как возможно значимый в ранних исследованиях, которые установили, что антигипертензивный эффект пропранолола напоминает таковой хинидина. Однако все Р-блокаторы, видимо, снижают артериальное давление независимо от наличия мембраностабилизирующего эффекта.

Полный гипотензивный эффект Р-блокаторов достигается не раньше, чем через 2 нед после начала лечения, что показывает вовлечение нескольких механизмов. Возможно, подгонка сердечно-сосудистых рефлексов (как центральных, так и периферических) является важным фактором в развитии хронического антигипертензивного эффекта. Снижение артериального давления начинается в течение часа после введения Р-блокатора, но может потребоваться несколько дней для дости-

жения плато. При хроническом применении гипотензивный эффект β -блокаторов длится дольше, чем фармакологический период полураспада; таким образом, для лечения достаточно одного приема в день.

В противоположность этому, однако, существует более прямая связь между плазменной концентрацией и сердечной Р-блокадой, так что для достижения достаточного антиангинального эффекта плазменная концентрация должна поддерживаться в течение суток. Для достижения этого одним приемом в день требуются препараты с длительным периодом полураспада (например, атенолол, надолол) или депо-препараты (например, окспренолол-SR, пропранолол-LA, метопролол-SR). Независимо от фармакологического профиля Р-блокаторы одинаково эффективны как гипотензивные средства в покое и при физической нагрузке. Пациенты, нечувствительные к одному Р-блокатору, нечувствительны к ним всем.

Вторичная профилактика инфаркта миокарда

В настоящее время точно установлено, что снижение смертности на 25% в течение первых 2 лет после инфаркта миокарда может достигаться с помощью постоянного применения Р-блокаторов. Это возможно лишь у пациентов без противопоказаний для данных препаратов (например, сердечная недостаточность, астма). Точный механизм этого эффекта не совсем ясен, но, вероятно, он связан с антагонизацией эффекта катехоламинов на сердечных Р-адренорецепторах. Большинство Р-блокаторов считаются эффективными, хотя в исследованиях были получены доказательства наилучшего клинического эффекта у тимолола, пропранолола и мето-

пролола; лекарства с ВСА могут быть менее эффективными. Терапия Р-блокаторами, которая начинается в течение нескольких часов после появления симптоматики, может уменьшить степень инфаркта. Однако столь раннее вмешательство не улучшает длительной выживаемости в сравнении с соответствующими результатами, достигаемыми при хронической пероральной терапии.

Побочные реакции на β -блокаторы

Они могут быть разделены на несколько групп.

Реакции вследствие β -блокады.

- а. Бронхоспазм у пациентов с симпатомиметически опосредованной бронходилатацией (β_2), например у пациентов с астмой или хроническим бронхитом.
- б. Провоцирование сердечной недостаточности у пациентов с нарушенной сердечной функцией. Совместное применение с другими препаратами, ухудшающими сердечную сократимость (например, верапамил, дизопирамид, хинидин), потенциально опасно.
- в. Продуцирование холодных конечностей или ухудшение симптомов болезни Рейно и заболевания периферических сосудов.
- г. Нарушение сердечно-сосудистого и метаболического ответа на вызванную инсулином гипогликемию; снижение сердечно-сосудистого ответа (тахикардия- β_1) и печеночного гликогенолиза (β_2).
- д. Мышечная слабость, возможно, вследствие блокады опосредованной вазодилатации в мышцах при физической нагрузке.

- е. Эффект отмены может наблюдаться после длительного применения р-блокаторов с антиангинальной целью. Он может проявляться тахикардией, ухудшением течения стенокардии или преципитацией инфаркта миокарда.

2. Реакции идиосинкразии.

- а. Эффекты в ЦНС, наблюдаемые при применении некоторых Р-блокаторов, включают кошмарные сны, галлюцинации, бессонницу и депрессию. Эти эффекты более характерны для липофильных лекарств, которые более свободно пересекают гематоэнцефалический барьер (например, пропранолол, ацебутолол, окспренолол и метопролол).
- б. Глазо-слизисто-кожный синдром определяется в связи с терапией практололом. При нем поражаются глаза, слизистые оболочки и серозные мембраны.

Веские доказательства того, что какой-либо другой Р-блокатор способен вызвать аналогичную реакцию, отсутствуют. Практилол больше не выпускается.

Кардиоселективные (β_1 -селективные) препараты теоретически с меньшей степенью вероятности ухудшают бронхоспазм у пациентов с астмой, но их селективность относительна; высокие дозы все же взаимодействуют с бронхиальными β_2 -адренорецепторами, поэтому их применение не может рассматриваться как безопасное. Аналогичным образом Р-блокаторы с ВСА ошибочно анонсировались как безопасные для пациентов с умеренной сердечной недостаточностью, поскольку при высоких уровнях симпатической активности, наблюдаемой у этих

пациентов, присутствие **частичной** агонистической активности не имеет существенного значения.

Антагонисты α -адренорецепторов

Антагонисты α -адренорецепторов (α -блокаторы) применяются главным образом как вазодилататоры и релаксанты уретральных гладких мышц. Их применение ограничено ввиду распространенного эффекта блокады симпатической нервной системы; это может вызвать множество нежелательных эффектов (например, постуральную гипотензию, набухание слизистой оболочки носа, запоры, абдоминальный дискомфорт и угнетение эякуляции). Блокаторы α -адренорецепторов по-прежнему играют определенную роль в послеоперационном ведении больных с феохромоцитомой, хотя они все больше заменяются прямыми вазодилататорами, например нитропруссидом натрия (см. главу 13, том 1 и главу 16, том 2). α -Адреноблокаторы селективно связываются с α -подклассом адренорецепторов и ингибируют действие на них катехоламинов. Препараты этой группы (например, феноксибензамин) могут связываться с рецептором ковалентно (т.е. необратимо) или, как и β -блокаторы, по обратимому конкурентному типу (например, фентоламин).

Различия в относительной способности α -блокаторов антагонизировать эффекты на α -адренорецепторах двух подклассов обусловили следующую классификацию:

- 1) неселективные агенты (одинаково блокируют α_1 и α_2), например фентоламин, толазоллин;
- 2) α_1 -селективные агенты, например празозин, индорамина, феноксибензамин;
- 3) α_2 -селективные агенты, например йохимбин.

В клинической практике, по имеющимся данным, представлены только классы 1 и 2. α -Блокаторы вызывают снижение периферического сосудистого сопротивления и повышение венозного объема, что обусловлено блокадой норадренергического вазо- и веноконстрикторного тонуса.

Антигипертензивная активность может **синергически** комбинироваться с Р-блокадой для предотвращения рефлекторной симпатической тахикардии, следующей за вазодилатацией. Празозин и индорамина являются наиболее распространенными агентами этого класса, при применении которых (в сравнении с прямыми вазодилататорами, например с гидралазином, и неселективными α -блокаторами, такими как фентоламин) постуральная гипотензия наблюдается менее часто. Механизм этих изменений не вполне ясен, но он может вовлекать различие в пропорции α_1 - и постсинаптических α_2 -адренорецепторов в артериальных и венозных гладких мышцах. Таким образом, празозин и индорамина могут оказывать более сбалансированное влияние на венозную и артериальную циркуляцию. Альтернативное объяснение состоит в том, что неселективные α -агонисты блокируют отрицательную обратную связь норадреналина на его собственных пресинаптических α_2 -адренорецепторах, способствуя тем самым усилению хронотропного действия высвобождающегося из нейронов норадреналина на сердечные Р-адренорецепторы. Неселективные α -блокаторы в большей степени продуцируют постуральную гипотензию и рефлекторную тахикардию, и отмечается более выраженная тенденция толерантности к развитию их терапевтического эффекта.

Как и другие вазодилататоры, α -блокаторы могут оказывать не-

прямое положительное инотропное действие в результате снижения пре- и постнагрузки. Для получения этого эффекта используется празозин, так как он продуцирует сбалансированную вазо- и венодилатацию; следовательно, имеется меньшая вероятность рефлекторной тахикардии. К сожалению, эффекты празозина при сердечной недостаточности ограничены развитием тахикардии несколькими месяцами позже, поэтому препарат начинает вытесняться другими агентами.

Лабеталол является парентеральным антигипертензивным агентом с α_1 - и β -блокирующим действием. В острых ситуациях он может вызывать быстрое снижение артериального давления с предположительным преобладанием α -блокирующего действия. Его β -блокирующее действие может иметь более важное значение при хроническом применении. Он успешно используется в предоперационном лечении феохромоцитомы.

МЕДИКАМЕНТОЗНЫЕ ЭФФЕКТЫ В ПАРАСИМПАТИЧЕСКОЙ СИСТЕМЕ

Стимуляция холинергических синапсов в ганглиях и (что более важно) постганглионарных мускариновых холинергических рецепторов воздействует главным образом на перечисленные ниже системы организма.

Сердечно-сосудистая система

Ацетилхолин обладает тремя первичными эффектами в сердечно-сосудистой системе: вазодилатация, снижение ЧСС (отрицательный хронотропный эффект); уменьшение силы сердечного сокращения (отрицательный инотропный эффект). Сердечные эффекты характеризуют

гиперреактивность вагуса и блокируются постганглионарными мускариновыми антагонистами (например, атропином). Эти чистые эффекты часто затушевываются в организме в целом многими факторами, особенно высвобождением АХ из сердечных и внесердечных тканей, а также демпированием прямых эффектов барорецепторными и другими рефлексами.

Пищеварительная система

Все соединения, действующие на парасимпатическую нервную систему, способны продуцировать повышенный тонус, увеличивать амплитуду сокращений и перистальтическую активность пищеварительного тракта наряду с усилением секреторной активности. Это может вызвать тошноту, рвоту, спазм и дефекацию.

Мочевыводящие пути

Действие медикаментов повышает уретральную перистальтику, сокращает расширяющую мышцу мочевого пузыря и увеличивает максимальное опорожняющее давление, облегчая таким образом мочеиспускание.

Бронхиальное дерево

Под влиянием медикаментов, помимо повышенной секреции слизистой оболочки, возникает бронхokonстрикция. Такие эффекты могут представлять проблему у пациентов с астмой и аллергией, у которых холинергические препараты следует использовать с особой осторожностью. Индукция бронхоспазма рефлекторными холинергическими (вагусными) эффектами у некоторых

астматиков приводит к использованию антихолинэргических препаратов в качестве бронходилататоров.

Глаза

Наблюдаются миоз и спазм цилиарной мышцы; таким образом, глаза приспособляются к ближнему зрению. Понижается внутриглазное давление в результате повышенной реабсорбции внутриглазной жидкости.

ПРЕПАРАТЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ПАРАСИМПАТИЧЕСКУЮ НЕРВНУЮ СИСТЕМУ

Основные препараты, воздействующие на парасимпатическую нервную систему, являются парасимпатическими агонистами (например, бетанехол и антихолинэстеразы, неостигмин и пиридостигмин) и мускариновыми антагонистами (например, атропин и пропантелин).

Парасимпатические агонисты

Бетанехол применяется как стимулятор гладких мышц ЖКТ и мочевого пузыря. Он назначается подкожно или перорально при послеоперационном растяжении кишечника и задержке мочи. Бетанехол обладает в основном мускариновой активностью в парасимпатических нервных окончаниях – действие, сохраняющееся несколько часов, так как препарат не гидролизуется ацетилхолинэстеразой. Бетанехол используется также для предотвращения гастроэзофагеального рефлюкса. Как правило, он оказывает слабое влияние на сердечно-сосудистую систему, хотя у пациентов с гипертонией он может провоцировать

мерцательную аритмию. Возникновение брадикардии также может ухудшать течение ишемической болезни сердца. Покраснение, потливость и чрезмерная саливация являются предсказуемыми побочными эффектами, которые можно предупредить при тщательном расчете дозировок. Бетанехол противопоказан пациентам с острой пептической язвой или обструктивным заболеванием легких.

Антихолинэстеразные препараты (например, неостигмин, пиридостигмин) уменьшают разрушение высвободившегося АХ и оказывают парасимпатомиметическое влияние наряду с действием на мионевральное соединение. Их применение в анестезии для реверсирования нейромышечной блокады недеполяризующих миорелаксантов обсуждается в главе 11 этого тома. Влияние на автономную нервную систему чаще всего наблюдается при использовании низких доз. Антихолинэстеразные агенты могут использоваться для повышения гастроинтестинального тонуса и тонуса гладких мышц мочевого пузыря тем же путем, что и бетанехол. Их применение включает также симптоматическое лечение миастении, когда пиридостигмин, относительно долгодействующий агент, весьма полезен. Типичные антихолинэстеразы также применяются в офтальмологии как миотические агенты.

Физостигмин отличается от неостигмина и пиридостигмина своей способностью пересекать гематоэнцефалический барьер, вызывая возбуждение. Физостигмин используется для выведения больных из медикаментозной комы, особенно при отравлении антихолинэргическими агентами, кетаминном, диазепамом или трициклическими антидепрессантами, обладающими антихолинэргическими эффектами. Это потен-

циально опасно при использовании препаратов последнего класса, так как физостигмин может вызвать судороги и обострить сердечную брадиаритмию, связанную с прямым токсическим действием трициклической группы.

Парасимпатические антагонисты

Парасимпатические антагонисты действуют посредством блокады мускариновых АХ-рецепторов. Они являются третичными или четвертичными соединениями, которые различаются по своей способности пересекать биологические мембраны. Третичные амины, например атропин и гиосцин, могут воздействовать на центральные ацетилхолиновые рецепторы и вызывать седативные или стимуляционные эффекты. Аналогичные антимускариновые препараты, например бензтропин и проциклидин, полезны как антипаркинсонические агенты ввиду их преимущественно центрального действия.

Многие другие парасимпатические антагонисты являются четвертичными аминами и с меньшей вероятностью вызывают центральные эффекты, но у них отмечается тенденция к плохой абсорбции при пероральном введении.

Атропин. Это мускаринблокирующий агент с широким спектром действия на парасимпатическую нервную систему в зависимости от дозы. Нарушаются секреция слюны, ЧСС и зрительная аккомодация (перечислено в порядке появления). Возможно влияние на ЦНС (седатация или возбуждение), но в соответствующих условиях и при терапевтических дозах оно наблюдается нечасто. При анестезии центральные эффекты более вероятны, что приводит к центральному антихолинер-

гическому кризу, описанному в главе 18 первого тома и в главе 3 второго тома. Гиосцин легче пересекает гематоэнцефалический барьер и чаще вызывает помрачение сознания, седатацию и атаксию. Он также применяется как противорвотное средство.

Атропин **вводится подкожно или внутривенно** для противодействия брадикардии при наличии гипотензии или для предотвращения брадикардии, связанной со стимуляцией вагуса или использованием антихолинэстеразных агентов. Побочные сердечные эффекты атропина включают повышение работы сердца и желудочковые аритмии. Иногда после подкожного введения атропина наблюдается преходящее замедление ЧСС, по-видимому, опосредованное центральным действием. Атропин используется также для блокады слюнной и железистой бронхиальной секреции при анестезиологической премедикации (см. главу 19).

Гликопироний бромид. Это четвертичный амин, имеющий сходное с атропином антихолинергическое действие. Он используется ввиду его антисекреторных и гастроинтестинальных эффектов. Некоторые другие четвертичные амины, например пропантелин и дицикломин, имеют преимущественно периферическое парасимпатическое антагонистическое действие и используются как агенты, оказывающие антиспазматическое действие на желудочно-кишечный тракт и мочевыделительную систему. Способность этих двух агентов снижать желудочную кислотность ограничена ввиду их недостаточного действия на кислотную секрецию; необходимо избегать доз, вызывающих нежелательные эффекты, такие как сухость во рту и расстройства зрения. Антихолинэстеразные агенты также замедляют

опорожнение желудка – недостаток при наличии пептических язв. Пирензепин, недавно открытый антихолинергический агент, является более селективным для рецепторов слизистой оболочки желудка. В целом антихолинергические агенты играют небольшую (или нулевую) роль в лечении пептического изъязвления в связи с появлением гистаминовых H_2 -антагонистов (см. главу 13, том 1).

Ипратропиум полезен как топически применяемый антихолинергический бронходилататор-аэрозоль.

РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

- Breckenridge A.*, 1983, Which beta-blocker? British Medical Journal 186: 1085.
- Cruickshank J.M., Pritchard B.N.C.*, 1988 (eds), Beta blockers in clinical practice Churchill Livingstone, Edinburgh.
- Goodman L.S. and Gilman A.* (eds), The pharmacological basis of therapeutics. Macmillan, New York.
- Opie L.H.*, 1991, Drugs for the heart, 3rd edn. W. B. Saunders, Philadelphia.
- Szabadi E., Bradshaw C.M.*, 1991 (eds), Adrenoceptors: structure, mechanisms, function. Advances in pharmaceutical sciences. Birkhauser Verlag, Basel.

13. Вспомогательные препараты, применяемые при анестезии

ПРЕПАРАТЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНЫЙ ТРАКТ

Желудочно-кишечное кровотечение

Антацидная или антигистаминная терапия H_2 -антагонистами эмпирически использовалась для предотвращения кровотечений при стрессовом изъязвлении. H_2 -антагонисты эффективны как средство профилактики кровотечения при тяжелой черепно-мозговой травме и эрозивного кровотечения при молниеносной печеночной недостаточности, а также после пересадки почек. Циметидин не предотвращает повреждения слизистой оболочки; он влияет только на частоту кровотечений. Не менее эффективно внутривенное введение H_2 -антагонистов (предпочтительно в виде постоянной инфузии для достижения стабильной сывороточной концентрации), а также пероральное назначение антацидов. Как правило, требуются высокие дозы антацидов с соответствующей коррекцией по измерениям желудочного pH ($pH > 4$). Циметидин, ранитидин и фатотидин, по-видимому, одинаково эффективны в отношении их влияния на частоту кровотечений, хотя их окончательное влияние на исход при профилактике или лечении желудочно-кишечных кровотечений еще предстоит оценить и по-

казать. При использовании этих препаратов для лечения желудочно-кишечного кровотечения следует стремиться к достижению внутрижелудочного pH, близкого к 7, в течение 3 дней.

Антациды

Антациды повышают желудочный pH и ускоряют заживление язв только в случае применения больших доз, эквивалентных примерно 200 мл в сутки обычного магnezий-алюминиевого раствора. In vitro нейтрализующая способность варьирует в соответствии с используемым методом титрования и не коррелирует со способностью устранения язвенных болей. Антацидные смеси, содержащие местные анестетики, барбитураты или антихолинергические агенты, не подтвердили своих преимуществ и являются потенциально вредоносными. Не следует также применять кальцийсодержащие антациды, поскольку при отмене они вызывают повышение кислотности и гиперкальцемию.

Магnezийные соединения могут вызывать диарею, тогда как алюминевые антациды склонны вызывать запоры. Корпускулярные антациды способны вызвать пневмонит в случае аспирации и недостаточно хорошо смешиваются с желудочным содержимым. Цитрат натрия пред-

почтителен в тех случаях, когда предоперационная антацидная терапия показана пациентам с риском аспирации желудочного содержимого.

Высокое содержание натрия в некоторых антацидных смесях следует принимать в расчет при их использовании у пациентов с заболеваниями почек или сердца. Антациды могут влиять на абсорбцию лекарств, включая тетрациклины, железо, кетоконазол, дифлюнизал, хлорпромазин, преднизолон и (в больших дозах) циметидин и ранитидин. Их влиянию может подвергаться и множество других медикаментов, поэтому рекомендуется разделять всю пероральную терапию от антацидной (в высоких дозах) на 1-2 ч.

Препараты, подавляющие секрецию

Эта группа включает антагонисты гистаминовых H_2 -рецепторов (циметидин, ранитидин, фамотидин и низатидин) и ингибиторы протонных насосов (омепразол). Базальная и стимулированная секреция желудочного сока опосредуется действием местно-секретируемого гистамина на париетальные клетки желудка. Вовлекаемыми в этот процесс рецепторами являются H_2 -рецепторы, которые ответственны также за гистаминовый эффект, проявляющийся повышением частоты сердечных сокращений и противодействием сокращениям матки. На эти эффекты гистамина не влияют традиционно применяемые антигистаминные препараты, действующие на другую группу гистаминовых рецепторов (H_1 -рецепторы), которые расположены в бронхах, артериях и кишечнике.

Антагонисты H_2 -рецепторов снижают кислотность и объем желудочной секреции. Этот эффект за-

висит от дозы и коррелирует с плазменной концентрацией препарата. Такие препараты эффективны в заживлении язв желудка и двенадцатиперстной кишки при их назначении в течение 4-6 нед по 2 раза в день или при приеме однократной (на ночь) ежедневной дозы. При применении единичного курса лечения не отмечается влияния на высокую частоту рецидивирования пептических язв.

При отмене H_2 -антагонистов, по-видимому, не происходит повторного всплеска гиперсекреции, и ранние сообщения об острой перфорации после курса лечения, вероятно, отражают тенденцию пептических язв к восстановлению их первоначального состояния активности.

Множество неблагоприятных эффектов отмечается при применении циметидина. Интоксикация ЦНС у пожилых и тяжелобольных пациентов ведет к различным, быстро обратимым проявлениям, таким как спутанность сознания, возбуждение, психозы, судороги и снижение уровня сознания. Это связывают с предсуществующим нарушением функции почек или печени. Интоксикация сердечно-сосудистой системы, включая возникновение брадикардии, гипотензии и асистолии, наблюдается после быстрой внутривенной инъекции, но при длительной инфузии препарата изменения на ЭКГ не обнаруживаются.

Эндокринные эффекты длительного применения препарата включают гинекомастию, олигоспермию и импотенцию. Взаимодействие циметидина с другими лекарственными препаратами обусловлено его способностью подавлять метаболизм многих веществ. Особое значение в таких случаях приобретает контроль эффектов препаратов, несущих высокий риск интоксикации, в том числе противосудорожных

средств, аминофиллина и теофиллина, а также варфарина и лидокаина. Может потребоваться снижение доз таких препаратов на 50% или более. Другие препараты, на действие которых влияет циметидин, включают бензодиазепины, хлорметиазол, пропранолол, морфин и **хинидин**.

Ранитидин в терапевтических дозах, по-видимому, не оказывает ингибирующего влияния на метаболизм медикаментов и на эндокринную систему, но он способен вызывать нарушения ЦНС.

Омепразол вызывает сильное снижение кислотной секреции путем ингибирования ее последней стадии – переноса протонов париетальными клетками (H^+/K^+ /АТФаза). Ингибирование бывает глубоким и длительно сохраняющимся вследствие необратимости подавления; для преодоления этого эффекта требуется синтез нового фермента. Омепразол назначается перорально при рефрактерных пептических язвах и тяжелом рефлюксном эзофагите. Диарея, головная боль, сонливость и различные проявления гиперсенситивности являются возможными неблагоприятными эффектами. Омепразол подавляет метаболизм диазепама, фенитоина и варфарина.

Сукралфат

Сукралфат – это алюминиевая соль сульфосахаров; препарат практически не абсорбируется, и его неблагоприятные эффекты ограничиваются в основном абдоминальным дискомфортом и запорами. При контакте с кислой средой сукралфат приобретает повышенную вязкость и способность к связыванию с мукопротеинами. Он также подавляет активность пепсина и связывает желчные соли. Этот препарат применяется при непродолжительном

лечении язвы желудка, а также для предупреждения желудочного кровотечения у критически больных пациентов в отделении интенсивной терапии, где его часто используют вместо H_2 -антагонистов.

Противорвотные и прокинетики препараты

Противорвотные средства часто применяются в послеоперационный период. Подавление тошноты и рвоты может быть достигнуто с помощью лекарств, оказывающих депрессивное влияние на рвотный центр (антигистаминные/антихолинергические агенты), и препаратов, угнетающих хеморецепторную триггерную зону (например, фенотиазин, метоклопрамид), а также с помощью медикаментов, повышающих моторику ЖКТ (например, метоклопрамид, домперидон).

Антигистаминные агенты

Применение этих агентов наиболее целесообразно при вестибулярных расстройствах; как полагают, они действуют в основном через антихолинергический эффект, блокирующий стимуляцию рвотного центра импульсами из вестибулярных узлов. Препараты, обладающие антигистаминными свойствами и применяемые для лечения периоперативной рвоты, включают фенотиазин прометазин (см. главу 11, том 1) и пиперазиновый дериват циклизин. Среди пиперазинов циклизин наиболее эффективен и наименее токсичен. При рвоте, индуцированной опиоидами, он эффективен, как перфеназин; экстрапирамидные эффекты наблюдаются редко. Он вызывает некоторую сонливость и сухость во рту. Доза для взрослого – 50 мг (в/м).

Фенотиазины

Это наиболее полезные противорвотные агенты в послеоперационный период. Их действие опосредовано, вероятно, блокадой допаминовых рецепторов в хеморецепторной триггерной зоне. Фенотиазины более эффективны при лечении тошноты и рвоты, которые вызваны опиоидами, а не цитотоксическими препаратами или укачиванием. Седатация (антигистаминное и антихолинергическое действие), гипотензия (α-адренорецепторная блокада) и дистония (блокада допаминовых рецепторов) являются важными побочными эффектами. Седатация и гипотензия наиболее часты при использовании хлорпромазина. Соединения, основанные на пиперазиновом кольце (перфеназин, прохлорперазин, тиетилперазин и трифлюоперазин), являются наиболее сильными противорвотными средствами, однако они также обуславливают наивысшую частоту экстрапирамидных побочных эффектов, особенно при повторном применении. Острые дистонические реакции наиболее вероятны у детей и пожилых. Фенотиазины могут снижать судорожный порог, поэтому больным с эпилепсией их назначают с особой осторожностью. Как и все противорвотные средства, фенотиазины более эффективны в профилактике, нежели в лечении.

Прохлорперазин является наиболее эффективным фенотиазиновым противорвотным препаратом, в настоящее время доступным в Великобритании. Обычно он применяется в послеоперационный период в дозе 12 мг (в/м). Длительность риска экстрапирамидных побочных эффектов превышает продолжительность противорвотного действия. Кумуляция с повышением риска дистонических движений может

иметь место, если препарат дается чаще чем с 6-часовыми интервалами.

Метоклопрамид

Как и фенотиазины, метоклопрамид является антагонистом допаминовых рецепторов, который действует прямо на хеморецепторную триггерную зону и рвотный центр. Он эффективен при рвоте вследствие радиотерапии и используется в очень высоких дозах (10 мг/кг) для устранения тошноты при онкологической химиотерапии. Хотя он противодействует тошноте и рвоте, вызванным опиоидами, он менее эффективен, чем фенотиазины при устранении послеоперационной рвоты.

Метоклопрамид повышает тонус нижнего пищеводного сфинктера и усиливает моторику желудка и кишечника. Периферическое действие метоклопрамида недостаточно изучено, но, по-видимому, помимо блокады допаминовых рецепторов, он имитирует эффект ацетилхолина. Он фактически не оказывает седативного действия, но может вызывать возбуждение и беспокойство при в/в введении и в больших дозах способен вызвать экстрапирамидные расстройства; они связаны с блокадой допаминовых рецепторов и реагируют на диазепам или антихолинергические антипаркинсонические агенты, например бензтропин.

Токсические эффекты метоклопрамида иногда могут быть перепутаны с идиопатическим паркинсонизмом.

Нормальная доза метоклопрамида для взрослого составляет 10 мг в/м или в/в, но она должна снижаться при наличии умеренной или тяжелой почечной недостаточности.

Домперидон

Этот бензимидазольный дериват химически не связан с фенотиазинами. Он действует на хеморецепторную триггерную зону и рвотный центр, а также повышает тонус нижнего пищеводного сфинктера и моторику ЖКТ. Были описаны сердечные аритмии и экстрапирамидные реакции после его в/в введения, и парентеральная форма препарата была исключена из применения.

Цизаприд

Действие цизаприда, как полагают, способствует высвобождению ацетилхолина в кишечном сплетении. Препарат повышает давление нижнепищеводного сфинктера и не имеет антидопаминергической активности, что позволяет избежать многих нежелательных эффектов метоклопрамида.

5-Гидрокситриптаминовые антагонисты

Химиотерапевтические препараты, радиотерапия и стимуляция блуждающего нерва, как предполагается, вызывают высвобождение серотонина (5-гидрокситриптамина; 5НТ) в зоне postrema на дне четвертого желудочка, что способствует возникновению рвоты. Получен ряд антагонистов 5НТ-рецепторов (ондансетрон, гранисетрон, трописетрон), которые широко используются для лечения рвоты, связанной с химиотерапией. Эффективность этих препаратов отмечается также при послеоперационной тошноте и рвоте. Их главное преимущество – отсутствие побочных эффектов в центральной нервной системе. Однако ввиду их высокой стоимости они не применяются рутинно у хирургических больных, обычно они назначаются

лицам с анамнезом тяжелой послеоперационной тошноты и рвоты, а также пациентам, не поддающимся лечению стандартными методами. Ондансетрон в настоящее время является единственным препаратом этой группы, который разрешен для использования в послеоперационный период. Обычно он назначается в дозе 8 мг (перорально) или 4 мг (в/в или в/м).

БРОНХОДИЛАТАТОРЫ

Аминофиллин является самым широко применяемым бронходилататором при остром бронхоспазме. Однако его периоперативное использование весьма спорно, поскольку, по данным отдельных сообщений при анестезии наблюдаются сердечные аритмии, показывающие, что анестезируемые пациенты могут быть более чувствительными к его токсическому эффекту.

Ксантиновые бронходилататоры

Теофиллин и его более водорастворимая этилендиаминовая соль, **аминофиллин**, являются надежным бронходилататором при остром бронхоспазме. Другие ксантиновые **дериваты**, включающие ацетицифиллин, дипрофиллин, этамицифиллин и проксифиллин, не имеют **преимуществ** и являются либо **слишком долго** действующими, либо недостаточно абсорбируемыми при приеме **внутрь**.

Ксантины расслабляют гладкую мускулатуру, вызывая бронходилатацию, снижая системное сосудистое сопротивление и конечно-диастолическое давление в левом желудочке. Отмечается увеличение венозного сосудистого русла, что полезно при остром отеке легких. **Хронотропное** и инотропное влияние на сердце помимо прямого воздействия на почечные каналы, вызывает **диурез**.

ретический эффект. Влияние ксантинов на гладкие мышцы и сердце частично обусловлено угнетением **фосфодиэстеразы** - фермента, ответственного за разрушение циклической формы аденозинмонофосфата (цАМФ) внутри клетки. Потенцирование эффектов катехоламинов и кальция, по-видимому, тоже имеет место. В этом направлении фармакологическое действие ксантинов имитирует Р-адренорецепторную стимуляцию (см. главу 13, том 1). Терапевтический и токсический эффекты ксантинов усиливаются β -агонистами.

Ксантины вызывают также стимуляцию **ЦНС**. Стимуляция дыхательного центра используется при лечении апноэ новорожденных и дыхания **Чейна-Стокса**. Стимуляция ЦНС при больших дозах также вызывает тошноту, рвоту, раздражительность и судороги. В острых ситуациях аминофиллин должен применяться внутривенно, поскольку рН (9,4) исключает внутримышечный путь введения, а ректальный путь не является надежным. При в/в введении следует принять меры предосторожности, так как узкая терапевтическая широта требует внимания для выбора дозы и скорости введения. Быстрое введение аминофиллина продуцирует высокую пиковую концентрацию в крови, которая превосходит терапевтическую границу 10-20 мг/л и течение первых 15 мин или же после введения, с риском судорог, тахикардии, тошноты и рвоты. Аминофиллин вводится внутривенно в течение по крайней мере 10-15 мин для обеспечения полного распределения препарата в организме в этот период.

Вариации требуемой дозировки обусловлены изменениями метаболизма теофиллина, которые связаны с возрастом, заболеванием и куре-

нием пациента. У здоровых (некурящих) пациентов период полураспада теофиллина составляет 7-9 ч, тогда как среди **курящих** - 4-5 ч. У недоношенных новорожденных и пациентов с тяжелым циррозом период полураспада составляет 20-30 ч, в то время как у детей (1-15 лет) - 3-4 ч.

Поскольку в норме аминофиллин разрушается быстро, поддерживающее лечение лучше всего обеспечивается постоянной в/в инфузией после стандартной дозы примерно в 5 мг/кг. Начальная нагрузочная доза должна делиться пополам, если пациент регулярно принимает аминофиллин/теофиллин. Ранее рекомендованная скорость введения для поддерживающей терапии у взрослых (0,9 мг/кг в час) связывалась с фатальными исходами от судорог. Начальная скорость введения должна составлять примерно 0,5-0,6 мг/кг в час и там, где это возможно, должна титроваться по плазменной концентрации. Важно понять, что судороги могут не предвещаться другимистораживающими симптомами (например, тошнотой). Пациентам, получающим циметидин, может потребоваться снижение поддерживающей дозы на 50%. Терапевтический эффект можно ожидать при плазменной концентрации в 5-15 мг/л с небольшим дополнительным улучшением при ее повышении, но выраженным увеличением токсичности при уровне выше 20 мг/л. Другие препараты (например, кортикостероиды) не следует добавлять к инфузионной жидкости. Аминофиллин нельзя вводить через центральный катетер ввиду его кардиотоксичности.

Теофиллин можно применять перорально в форме соли (холин-теофиллинат) 3 раза в день или в виде депо-препарата дважды в день. Учитывая необходимость ин-

дивидуального титрования доз, следует избегать применения пероральных форм комбинационных продуктов теофиллина и аминофиллина (например, с симпатомиметиками).

Агонисты Р-адренорецепторов

р-Адренорецепторные агонисты химически основаны на изопреналине; их структурная модификация привела к появлению относительно долго действующих соединений, многие из которых являются эффективными при пероральном применении и большинство из которых в терапевтических дозах являются селективными агентами на внесердечных (β_2) рецепторах.

Фармакологические профили селективных β_2 -адренорецепторных агонистов идентичны; они различаются только по длительности действия. β_2 -Адренорецепторные агонисты популярны в аэрозолях. Сальбутамол и тербуталин могут также применяться в виде инъекций, с помощью небулайзера и перорально. Фенотерол, римитерол и репро-терол доступны и в виде аэрозолей. Большинство β_2 -агонистов действует в течение 5–7 ч после введения, за исключением римитерола, который действует приблизительно 2 ч. Орципреналин является неселективным агентом. Хотя эти агонисты вызывают меньший сердечный эффект, чем изопреналин или орципреналин, тахикардия может возникнуть после в/в введения или после терапии небулайзером в высоких дозах. Сердечные эффекты могут быть частично обусловлены снижением системного периферического сопротивления. Другие признаки токсичности включают тремор, головную боль и головокружение. Эти побочные эффекты могут также наблюдаться при пероральном применении. Была продемонстрирована и клинически

подтверждена измеряемая толерантность к терапевтическому эффекту при длительной системной терапии.

Относительно небольшие дозы, применяемые в виде аэрозолей или порошка (100–500 мкг на измеренную дозу), обычно не вызывают системных эффектов. Следует внимательно относиться к дозировке β_2 -агонистов, применяемых через небулайзер, поскольку количество выдаваемого препарата (2,5–10 мг) в этом случае значительно больше, чем при вдыхании аэрозолей. Абсорбция лекарства в легких избавляет от метаболизма первого прохода и, следовательно, является аналогом парентерального применения. Оптимальная начальная доза сальбутамола или тербуталина при использовании небулайзера составляет 2,5–5 мг. Если не считать удобства применения, небулайзерная терапия не более эффективна, чем аэрозольная ингаляция.

Неправильная техника аэрозольной терапии является наиболее частой причиной плохого контроля хронических обструктивных заболеваний легких. Выпускаются различные альтернативные устройства, в том числе автоматически включающийся ингалятор (римитерол «Autohaler»), порошковый инсусфлятор I (сальбутамол «Rotahaler») и аэрозольные ротовые ингаляторы (тербуталин «Spacer» и «Nebuhaler»; сальбутамол «Volumatic»).

Внутривенный сальбутамол или тербуталин не менее эффективен при обострении астмы, чем аминофиллин. Внутривенное введение аминофиллина предполагает преимущества (не доказанные) теоретического синергизма при ингалированном β_2 -агонисте. Сальметерол является длительно действующим ингаляционным р-агонистом, применяемым для профилактики приступов хронической астмы. Он не должен исполь-

зоваться для немедленного снятия острых приступов астмы; не следует заменять им уже начатую терапию кортикостероидами.

Ипратропиум бромид

Ипратропиум является антихолинергическим бронходилататором, который может применяться как аэрозоль или через небулайзер. Он действует посредством блокирования бронхоконстрикции через холинергические рецепторы и, следовательно, снижает внутриклеточный ионизированный кальций и циклический гуанозинмонофосфат - внутриклеточный медиатор бронхоконстрикции. Его эффект появляется в течение 15 мин и медленно достигает пика между 1-м и 2-м часом. Он считается менее эффективным, чем агонисты β_2 -рецепторов, у пациентов с астмой, но, по-видимому, эффективен при хроническом бронхите. При ингалировании ипратропиума отсутствуют признаки системной токсичности; препарат не нарушает клиренса мокроты. У некоторых пациентов ипратропиум может иметь дополнительный бронходилатирующий эффект в комбинации с β_2 -агонистами или аминофиллином.

ПРЕПАРАТЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТУЮ СИСТЕМУ

Диуретики

Лечение отеков может требовать планового подхода к использованию требуемых диуретиков в зависимости от ограничений отдельных агентов и ценности комбинации диуретиков, которые имеют различные точки приложения и механизмы действия.

Диуретический эффект реабсорб-

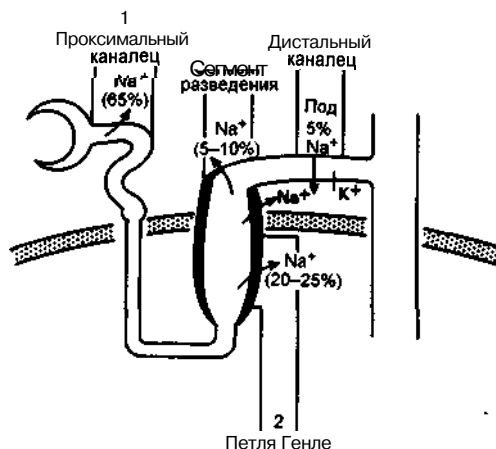


Рис. 13.1. Места действия диуретиков. Проценты показывают пропорцию внутрипросветного натрия, который абсорбируется в различных местах нефрона.

ции натрия в четырех точках почечного канальца (рис. 13.1):

1) проксимальный каналец, где блокада активной реабсорбции натрия может использоваться ограниченно ввиду развития дистальных компенсаторных механизмов;

2) восходящая часть петли Генле; действие в этой точке вызывает грубый, потенциально большой диурез даже при низком уровне клубочковой фильтрации;

3) сегмент разведения; действие в этой точке вызывает умеренный диурез;

4) дистальный каналец, где блокада обмена натрия на калий приводит к небольшому диурезу и сохранению калия.

Фармакологические свойства диуретиков показаны в табл. 13.1.

Сильные диуретики полезны при левожелудочковой недостаточности. После в/в введения непосредственный благотворный эффект фуросемида частично обусловлен увеличением емкости венозного русла

Таблица 13.1. Распространенные диуретики

Диуретик	Место действия	Путь	Начало	Длительность, ч	Примечания
Сильные					
Фуросемид	2 I	п/о	30 мин	4-6	Эффективны при низком УКФ. Вызывают гиперурикемию, гипергликемию, гипокальциемию и гипомагниезмию. Повышают экскрецию кальция. Могут вызвать ухудшение слуха, шум в ушах или головокружение после применения больших доз в/в (особенно при слишком быстром введении), слишком больших доз п/о при уремии или в сочетании с аминогликозидами
Буметанид	2 J	в/в	5 мин	2	
Этакриновая кислота	2 J				
Средние					
Тиазид	1 + 3	п/о	2 ч	6-12 (не- сколько дольше)	Неэффективны при УКФ менее 20 мл/мин. Максимальный диурез достигается после небольших повторных доз. Дополнительный эффект с сильными диуретиками. Вызывают гиперурикемию, гипокалиемию и гипомагниезмию
Мефрусид	1 + 3	п/о	2 ч	12	
Метозалон	1 + 3	п/о	2 ч	12-24	
Слабые					
Спирино- лактон	4	п/о	12 ч	24	Действует посредством угнетения альдостерона. В отсутствие нагрузочной дозы максимальный эффект наблюдается через 3 дня
Натрий кан- реноат		в/в	12 ч	24	
Амилорид	4	п/о	2 ч	10	Не зависит от альдостерона. Потенциально нефротоксичен. Задержка натрия. Избегать при почечной недостаточности
Триамтерон	4	п/о	2 ч	12-16	
Ацетаволамид	1	п/о в/в, в/м	2 ч	12	Ингибирует карбоангидразу. Метаболический ацидоз в течение первых недель приводит к толерантности через обмен $Na^{+}-H^{+}$. Синергизм с сильными диуретиками

и снижением постнагрузки. Быстрый диурез может ухудшить электролитный дисбаланс при печеночном асците. Спинолактон особенно благоприятен в том случае, когда вторичный гиперальдостеронизм способствует развитию отека (например, при печеночной или сердечной

недостаточности). Калийсберегающие диуретики потенциально опасны при наличии нарушений почечной функции в сочетании с избытком калия или введением ингибитора ангиотензинконвертирующего фермента. При необходимости применения комбинации диуретиков вызывает трудности назначение максимальной переносимой дозы каждого агента.

Сердечные гликозиды

Дигоксин и другие сердечные гликозиды улучшают МОС посредством инотропного влияния на сократимость миокарда, а их способность к угнетению проводимости полезна при контроле желудочкового ритма при суправентрикулярной аритмии, особенно при фибрилляции предсердий.

Реакция сердечно-сосудистой системы на сердечные гликозиды усложняется их непрямым действием. При явлениях сердечной недостаточности отмечается уменьшение ЧСС, в основном за счет снижения симпатического тонуса вследствие повышения МОС. Кроме того, имеется прямая стимуляция вагуса сердечными гликозидами. Наблюдается также периферическая вазодилатация благодаря снижению симпатического тонуса, но клинически значимое прямое влияние на периферическое сосудистое русло отсутствует. Хотя при использовании сердечных гликозидов могло бы ожидать повышение работы сердца и, следовательно, потребности в кислороде, работа декомпенсированного сердца часто снижается из-за уменьшения ЧСС и размеров сердца.

Механизм действия сердечных гликозидов до конца не выяснен, но его важным звеном является угнетение активного обмена натрия на

калий в мембране миокардиальной клетки. Отмечается ассоциированное повышение ионизированного кальция внутри клетки либо за счет высвобождения из внутриклеточных депо, либо вследствие увеличения притока кальция в обмен на ионы натрия. Повышение доступности внутриклеточного ионизированного кальция усиливает сцепление возбуждение-сокращение внутри миофибрилл.

Способность сердечных гликозидов угнетать проводимость в АВТ узле является основой для их использования в качестве антиаритмиков при наджелудочковых аритмиях. Улучшение МОС, таким образом, наиболее выражено в случае застойной сердечной недостаточности при наличии фибрилляции предсердий. Применение сердечных гликозидов при острой левожелудочковой недостаточности было постепенно вытеснено вазодилататорами и симпатомиметиками. Гликозиды не используются при кардиогенном шоке, и их лучше не назначать при остром инфаркте миокарда. Любое длительное благотворное влияние на застойную сердечную недостаточность при синусовом ритме по-прежнему требует полного подтверждения, ибо у многих пациентов сердечные гликозиды могут быть отменены без особого ущерба.

Отмечается повышение чувствительности к дигоксину и аналогичным сердечным гликозидам в присутствии гипокалиемии, гипомagneзиемии, гиперкальциемии, почечной недостаточности, хронического легочного или сердечного заболевания, микседемы и гипоксемии. Наблюдается снижение чувствительности при тиреотоксикозе. Хинидин и (в меньшей степени) амиодарон и верапамил имеют тенденцию к повышению плазменной концентрации дигоксина. Р-Блокаторы и вера-

памил имеют сочетанные эффекты в AV-узле. Дигоксин вводится внутривенно с особой осторожностью в тех ситуациях, когда уже имеется угнетение AV-проводимости.

Проявления токсичности сердечных гликозидов весьма разнообразны. Наиболее частым осложнением является желудочковая аритмия (особенно бигеминия и тригеминия). Могут возникать наджелудочковые аритмии, часто при некоторой степени блокады сердца. Другие симптомы практически непредсказуемы и при хронической интоксикации включают повышенную утомляемость, слабость мышц рук или ног, возбуждение, ночные кошмары, различные расстройства зрения, анорексию, а также тошноту или боли в животе. Эти симптомы могут не предшествовать сердечной интоксикации. Терапевтическая и токсическая концентрации в крови перекрывают друг друга, и определение плазменной концентрации целесообразно прежде всего при подтверждении клинической картины дигитальной интоксикации. Лечение серьезных аритмий включает осторожное применение хлорида натрия под контролем ЭКГ (особенно при наличии блокады сердца или почечной недостаточности). **Лидокаин** и **фенитоин** полезны при желудочковых аритмиях, а Р-блокаторы — при наджелудочковых. Кардиоверсия во время терапии сердечными гликозидами может привести к желудочковым аритмиям.

Дигоксин имеет длительный период полураспада (примерно 36 ч), который чувствителен к изменениям почечной функции. В отсутствие нагрузочной дозы эффективные плазменные концентрации (1–2 мкг/л) определяются после 5–7 дней при условии нормальной почечной функции. Для острого ответа требуется нагрузочная доза (дигитализация),

которая рассчитывается на базе приблизительной нормальной массы тела. При выборе поддерживающих доз дигоксина следует принимать во внимание почечную недостаточность. Хотя эффект после в/в введения начинается в течение 30–60 мин, распределение в тканях сердца происходит медленнее, в первые 6 ч после п/о или в/в введения. Максимальные ответы отмечаются через 4–6 ч после в/в введения, поэтому результаты определения дигоксина в образцах крови, взятых раньше этого 6-часового периода, не могут интерпретироваться достаточно корректно. Внутримышечное введение препарата болезненно и ненадежно в отношении его абсорбции.

Действие десланозида начинается через 10–30 мин после в/в введения и достигает максимума после 1–2 ч.

Элиминация дигитоксина в меньшей степени зависит от почечной функции. Продолжительный период его полураспада (4–6 дней) является недостатком ввиду длительного сохранения токсических эффектов.

Вазодилататоры

Препараты, расширяющие просвет артерий или вен, применяются изолированно или в сочетании с **инотропными** агентами при лечении острой левожелудочковой недостаточности. Артериальные вазодилататоры полезны также при лечении острых гипертензивных состояний и при селективной индукции контролируемой гипотензии для уменьшения кровотечения во время операций. Некоторые вазодилататоры экспериментально применяются для ограничения размеров очага инфаркта миокарда. **Основными** агентами являются нитропруссид натрия и нитраты (динитрат изосор-

бида и тринитрат глицерина). Гидралазин и диазоксид также являются эффективными парентеральными вазодилататорами, в то время как празозин, миноксидил, каптоприл и эналаприл применяются перорально при хроническом лечении левожелудочковой недостаточности, а также как агенты третьей линии при лечении гипертензии. Блокаторы кальциевых каналов также оказывают в основном артериальное вазодилатационное действие, в том числе на коронарные артерии.

Использование вазодилататоров при левожелудочковой недостаточности основывается на их способности снижать пред- и постнагрузку. При сердечной недостаточности рефлекторное повышение симпатического тонуса обуславливает повышение системного сосудистого сопротивления. При снижении сопротивления (постнагрузка) работа сердца и его потребность в кислороде уменьшаются. Вазодилататоры, способные действовать на венозную часть сосудистого русла, повышают венозное сопротивление, снижают венозный возврат к сердцу и таким образом уменьшают давление наполнения левого желудочка (преднагрузка). Снижение давления наполнения в левом желудочке уменьшает степень растяжения миофибрилл, улучшает миокардиальную сократимость и снижает потребление кислорода миокардом в соответствии со степенью произведенной внешней работы сердца.

Вазодилататоры могут разделяться на две группы: действующие прямо на артериальные гладкие мышцы (нитропруссид, гидралазин, диазоксид, миноксидил, блокаторы кальциевых каналов) и те, которые являются нейрогуморальными антагонистами (празозин и другие адренорецепторные антагонисты, а также ингибиторы АКФ). Это раз-

деление весьма важно, так как у препаратов первой группы отмечается четкая, часто чувствительная связь «доза – ответ», что требует контроля гемодинамики (предпочтительно инвазивными методами), тогда как препараты второй группы имеют относительно длительный период действия и интенсивность их эффектов менее чувствительна к изменениям дозировки).

Другой полезный путь сравнения вазодилататоров состоит в определении предпочтительной для их действия стороны сердца. Гидралазин и миноксидил воздействуют главным образом на постнагрузку. Нитропруссид, антагонисты α -адренорецепторов и ингибиторы АКФ оказывают сбалансированное влияние как на артерии, так и на вены.

Натрий нитропруссид

Препарат имеет непосредственный кратковременный эффект (длится всего несколько минут), что требует постоянной инфузии. Гладкое снижение артериального давления может достигаться титрованием скорости инфузии. Ионы нитропруссид-да ответственны за прямое действие на сосудистые гладкие мышцы и метаболизируются до цианидов в эритроцитах. Ионы цианида нейтрализуются в печени и почках до тиоцианата (требуется тиосульфат и витамин B_{12}), которые медленно выделяются с мочой.

Нитропруссид вызывает сбалансированное снижение пред- и постнагрузки. Использование больших доз (например, при индукции гипотензивной анестезии) приводит к повышению ЧСС. Отмечается дополнительный эффект при других вазодилататорах. Нитропруссид хорошо переносится пациентами; большинство симптомов неспецифично (например, сонливость, потливость,

тошнота, головокружение) и связано со слишком быстрым снижением артериального давления.

Возможна аккумуляция цианидов и тиоцианатов с риском молочного ацидоза, но это наблюдается редко в отсутствие нарушений почечной или печеночной функции, а также если общая доза не превышает 1,5 мг/кг. При длительной терапии или использовании больших доз показан контроль плазменных бикарбонатов. Концентрация плазменных цианидов или тиоцианатов также может контролироваться в случае применения препарата более 2 дней. Тиоцианат потенциально нейротоксичен и может вызвать гипотиреозидизм. Тиосульфат и специально приготовленные растворы с высоким содержанием витамина В₁₂ используются для обращения цианидной интоксикации. Нитропруссид разлагается на свету, поэтому инфузируемые растворы следует оберегать от воздействия света.

Применение натрия нитропрussa для индукции гипотензивной анестезии обсуждается в главе 16 второго тома.

Нитраты

Органические нитраты – тринитрат глицерина и динитрат изосорбидов – воздействуют преимущественно на преднагрузку и наиболее эффективны при застое в легких вследствие левожелудочковой недостаточности. Однако селективность их действия снижается с дозировкой, так что могут наблюдаться снижение артериального давления, тахикардия и головные боли. Нитраты имеют короткий период действия и могут применяться внутривенно. Скорость инфузии должна тщательно контролироваться по ЧСС и гемодинамическим эффектам. Действие нитра-

тов при левожелудочковой недостаточности усиливается некоторыми агентами (в том числе гидралазином), уменьшающими преимущественно преднагрузку.

Нитраты абсорбируются резиной и пластиком (особенно в инфузионных системах ПВХ), так что наилучшим способом их введения являются шприцевые насосы. Внутривенное введение нитратов применяется также при нестабильной стенокардии. Терапевтическое влияние нитратов на миокардиальную ишемию обусловлено не только снижением преднагрузки, но и противодействием коронарного вазоспазма и перераспределением крови внутри миокарда.

Гидралазин¹, diazoxid и миноксидил

Это артериальные препараты прямого действия. Их основным действием является снижение преднагрузки с небольшим (или нулевым) влиянием на преднагрузку, а основным ограничением – рефлекторная тахикардия, хотя это менее выражено у пациентов с сердечной недостаточностью.

У пациентов с гипертензией снижение артериального давления ограничено рефлекторным повышением симпатической активности, которая склонна к увеличению МОС. Их антигипертензивное действие также ограничено тенденцией к задержке натрия и воды посредством прямого почечного механизма и активации ренин-ангиотензиновой системы. Следовательно, они часто более эффективны в сочетании с Р-адреноблокаторами и диуретиками.

Гидралазин является наиболее широко применяемым прямым вазодилатором с коротким периодом полураспада (примерно 2,5 ч), но относительно пролонгированным

антигипертензивным эффектом, что позволяет использовать его с частотой 2 раза в день.

Диазоксид имеет ограниченное применение ввиду его непредсказуемой длительности действия, которая не связана с коротким периодом его полураспада в плазме. Начальная в/в доза диазоксидов должна вводиться быстро для обеспечения максимального эффекта. Кумулятивное влияние на артериальное давление затрудняет контроль действия повторных доз. Многократные дозы диазоксидов вызывают задержку жидкости и гипергликемию.

Миноксидил выпускается только для перорального применения и имеет слишком продолжительное действие (12-24 ч), не связанное с периодом его полураспада в плазме.

Блокаторы кальциевых каналов

Блокаторы кальциевых каналов, такие как нифедипин и верапамил, использовались в качестве антиангинальных средств и лишь в последнее время стали применяться как антигипертензивные агенты. Они антагонизируют спазм коронарной артерии и расслабляют гладкие мышцы сосудов в системной сети, влияя преимущественно на артериальную циркуляцию. Верапамил целесообразен также при лечении наджелудочковых аритмий (см. ниже), поскольку он обнаруживает некоторое предпочтение для AV-узла, проводимость в котором, по-видимому, зависит от внутриклеточного притока кальция (в противоположность натрию). Антигипертензивный эффект блокаторов кальциевых каналов еще полностью не изучен, но, по-видимому, он является весьма умеренным и (по крайней мере в случае нифедипина) непостоянным.

Доступность внутриклеточных кальциевых ионов имеет важное значение для проведения сердечного потенциала действия и для электро-механического сцепления внутри гладкомышечных клеток. Препараты, влияющие на проницаемость внеклеточных и внутриклеточных мембран для кальция, способны влиять и на величину цитоплазматической доли кальциевых ионов. Такое воздействие снижает сократимость миокарда (вызывая отрицательный инотропный эффект) и сосудистый тонус. Блокаторы кальциевых каналов различаются по их селективности в отношении миокардиальной или артериальной ткани. Верапамил является более избирательным для сердечной ткани, чем нифедипин. Нифедипин представляет меньший риск снижения сократимости и не оказывает существенного влияния на AV-проводимость.

Нифедипин – более сильный препарат, чем верапамил, как системный и коронарный вазодилататор, что делает его более эффективным антиангинальным агентом. Он эффективен в противодействии спазму коронарной артерии, который, по-видимому, является важным компонентом всех форм стенокардии. Антиангинальный эффект нифедипина усиливается Р-адреноблокаторами и нитратами. Выраженное отрицательное инотропное действие верапамила представляет потенциальную опасность при его использовании в комбинации с Р-адреноблокаторами или другими кардиодепрессивными препаратами (включая дигопирамид и ингаляционные анестетики) у пациентов с ограниченным сердечным резервом. Однако влияние этих агентов на конкретного пациента непредсказуемо, поскольку на декомпенсированном левом желудочке может благоприятно сказаться снижение постнагрузки вслед-

ствие периферической вазодилатации.

Побочные эффекты нифедипина связаны с их сосудорасширяющим действием и включают покраснение, головную боль, головокружение, утомляемость и сердцебиение. Нифедипин также может вызвать отечность коленей вследствие периферической вазодилатации, не связанной с каким-либо кардиодепрессивным действием препарата.

В случае проглатывания капсулы нифедипин абсорбируется очень быстро, особенно при пустом желудке. Таблетированная форма с медленным высвобождением препарата легче переносится пациентами, так как при этом менее вероятно резкое снижение артериального давления.

К антиангинальным блокаторам кальциевых каналов относятся нитроглицерин, дилтиазем, амлодипин и фелодипин. Нитроглицерин вызывает выраженную дилатацию сосудов мозга и может применяться в виде внутривенной инфузии для предупреждения и лечения ишемии мозга и вазоспазма после субарахноидального кровоизлияния.

Другие интересные свойства блокаторов кальциевых каналов включают угнетение агрегации тромбоцитов, защиту от бронхоспазма, эффективность при синдроме Рейно и улучшение функции нижнего пищеводного сфинктера.

Антагонисты α -адренорецепторов

Фармакология α -адренорецепторных антагонистов (например, фентоламин, феноксibenзамин) обсуждается в главе 12 первого тома. Эти агенты оказывают сбалансированное влияние на емкость венозного сосудистого русла и системную артериальную резистентность. Пероральный постсинаптический (α_1)

блокирующий агент празозин широко используется как вазодилатор при хронической левожелудочковой недостаточности. Он имеет тенденцию к внезапному снижению артериального давления, поэтому его следует давать сначала в низкой дозе, предпочтительно в лежачем положении пациента. Синкопальные состояния более вероятны у пациентов, получающих нитратную терапию. Это касается того факта, что кратковременные положительные эффекты празозина при левожелудочковой недостаточности не могут поддерживаться при длительной терапии.

Как и у многих других препаратов, длительность сосудорасширяющего действия празозина (примерно 12 ч) не коррелирует с его коротким периодом полураспада в плазме (3-4 ч). Короткодействующий фентоламин и длительно действующий феноксibenзамин являются α -адреноблокаторами, которые иногда используются при парентеральном введении как вспомогательные препараты при гипертензии или левожелудочковой недостаточности.

Ингибиторы ангиотензинконвертирующего фермента (АКФ)

Ингибиторы АКФ, введенные перорально (каптоприл и эналаприл), снижают пред- и постнагрузку. Вазодилатация и снижение объема крови обусловлены блокадой ангиотензин-альдостероновой последовательности. Каптоприл имеет более быстрое начало и меньшую длительность воздействия (период его полураспада в плазме - 2 ч) по сравнению с эналаприлом (примерно 36 ч). Поскольку оба препарата способны вызывать выраженную начальную гипотензию, первая доза должна быть небольшой, особенно

у пациентов, ранее получавших диуретики.

Эналаприл дезэстерифицируется в печени до своей активной формы – эналаприлата. Каптоприл, эналаприл и их активные метаболиты накапливаются при почечной недостаточности. Ингибиторы АКФ имеют тенденцию к повышению мочевины и креатинина в плазме и могут вызывать гиперкалиемию при их введении с калийсохраняющими диуретиками. Влияние на артериальное давление и почечную функцию более выражено при наличии гиповолемии или двустороннего стеноза почечной артерии.

Другие побочные эффекты ингибиторов АКФ включают расстройство вкуса и сухой кашель. Реакции гиперсенситивности, включая протеинурию, довольно редки, но их частота повышается при использовании высоких доз и при наличии почечной недостаточности или заболевания соединительной ткани. В настоящее время доступны и другие ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента с такой же длительностью действия, как у эналаприла, хотя применение некоторых из них разрешено только при гипертонии.

Антиаритмические агенты

Целью медикаментозной терапии сердечных аритмий является предотвращение тахикардии или прекращение тахикардических всплесков. Продолжительная аритмия может контролироваться либо посредством замедления первичного механизма, либо (в случае наджелудочковых аритмий) путем уменьшения части импульсов, проходящих через АВ-узел и желудочковую проводящую систему.

Появление эктопических водителей ритма может объясняться фе-

номеном повторного входа. Аритмии повторного входа обусловлены ретроградной проводимостью по ветви в ткани, в которой антероградное проведение блокируется при заболевании. Когда ретроградное проведение достаточно медленное, оно может влиять на уже разреженные и реполяризованные клетки, вызывая следующий потенциал действия, который является преждевременным и эктопическим. Порочный круг обеспечивает превращение этого потенциала в самоподдерживающейся (круговое движение), что приводит к множественным эктопическим сокращениям, тахикардии или фибрилляции.

Основой лечения специфических аритмий в значительной мере послужили клинические наблюдения. Известные электрофизиологические свойства антиаритмиков позволяют объяснить наблюдаемые эффекты; в частности, стало очевидным, что любой препарат с антиаритмическими свойствами сам может вызывать аритмию. Следовательно, антиаритмические агенты в настоящее время чаще используются более консервативно, чем раньше.

Антиаритмики могут быть эмпирически классифицированы на основании их эффективности при наджелудочковых тахикардиях (например, дигоксин, Р-блокаторы и верапамил) или при желудочковых аритмиях (лидокаин, мексилетин, токаирид, фенитоин и бретилиям). Многие агенты (дизопирамид, амиодарон, хинидин и прокаинамид) эффективны при обоих видах аритмий.

Сердечный потенциал действия

Антиаритмические агенты традиционно классифицируются в соответствии с их влиянием на сердечный потенциал действия (рис. 13.2), включающий пять фаз, каждая из

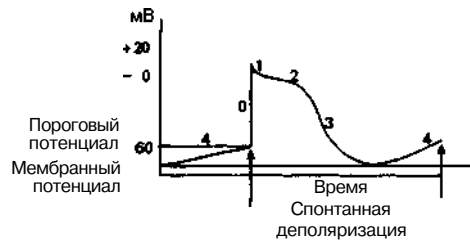


Рис. 13.2. Потенциал действия в сердце. Фаза 0 — быстрая деполяризация, связанная с быстрым вхождением Na^+ ; 1 — ранняя реполяризация, 2 — поддержание деполяризации в связи с медленным вхождением Ca^{2+} ; 3 — реполяризация, связанная с выходом K^+ ; 4 — мембранный потенциал покоя; может иметь подъем склона, представляющего медленную спонтанную деполяризацию в автоматической (пейсмекерной) ткани.

которых связана с изменением состояния деполяризации миокардиальной клетки.

Потенциал действия вызывается медленным клеточным током ионов натрия (и ионов кальция в AV-узле) вплоть до достижения порогового уровня с появлением резкого притока ионов натрия, который генерирует импульс (фаза 0). Потенциал действия начинается на реверсе (фаза 1), но поддерживается во время медленного внутреннего движения ионов кальция (фаза 2). Выход ионов калия обеспечивает реполяризацию (фаза 3) и постепенно завершает потенциал действия. После этого наступает повторное состояние равновесия ионов калия и натрия и мембранный потенциал покоя восстанавливается (фаза 4).

Фармакологическому воздействию подвергаются три важных компонента сердечного потенциала действия.

1. **Автоматизм** (тенденция к спонтанному возбуждению) клеток может снижаться. Это достигается уменьшением скорости тока натрия

(снижение склона фазы 4), повышением электроотрицательности получаемого мембранного потенциала или снижением электроотрицательности порогового потенциала.

2. **Скорость проведения** потенциала действия, как было показано, может угнетаться при снижении высоты разряда и склона фазы 0. Снижение электроотрицательности мембранного потенциала в начале фазы 0 уменьшает амплитуду и склон деполяризации фазы 0. Эта ситуация имеет место при разряде клеток перед их полной реполяризацией.

3. **Скорость реполяризации** может снижаться, что пролонгирует рефрактерный период разряжающихся клеток.

На основе этих фармакологических эффектов антиаритмические агенты могут разделяться на четыре класса (табл. 13.2). Агенты класса 1А антагонизируют прежде всего быстрый приток ионов натрия, снижая тем самым автоматизм и скорость проведения, но пролонгируя рефрактерный период. Агенты класса 1В таким же образом влияют на автоматизм, но они оказывают гораздо меньшее влияние на скорость проведения при обычных терапевтических дозах; кроме того, они уменьшают рефрактерный период. Р-Блокаторы (класс 2) угнетают автома-

Таблица 13.2. Классификация антиаритмических агентов

1. Мембранные стабилизаторы	А. Хинидин, прокаинамид, дизопирамид В. Лидокаин, мексилетин, токаирид, флекаинид, фенитоин
2. Р-Блокаторы	Все Р-блокаторы
3. Пролонгаторы потенциала действия	Амиодарон, бретилиум, соталол (также класс 2)
4. Блокаторы кальциевых каналов	Верапамил

тизм, но не оказывают специфического влияния на сердечный потенциал действия, если не считать уменьшения эффектов катехоламинов (т. е. повышение автоматизма и скорости проведения в синусовом узле и АВ-узле). Агенты 3-го класса увеличивают сердечный потенциал действия. Верапамил (класс 4), помимо угнетения автоматизма (особенно в АВ-узле), увеличивает длительность потенциала действия.

Определение основного класса действия различных антиаритмических агентов позволяет выбрать второй агент из другого класса в случае недостаточного действия первого агента или при необходимости комбинационной терапии.

Хинидин сейчас в значительной мере вытеснен новыми агентами, в том числе дизопирамидом. Его внутривенное введение может вызвать тяжелую гипотензию. Токсические эффекты могут быть связаны с дозой или идиосинкразией. При наиболее серьезной интоксикации отмечаются угнетение проводимости и риск фибрилляции желудочков. Расстройства слуха и зрения с головокружением и ЖКТ-симптомами являются признаками интоксикации. Могут наблюдаться кожные проявления, тромбоцитопения и агранулоцитоз. Хинидин усиливает токсичность дигоксина при двукратном увеличении плазменной концентрации. Он также имеет дополнительный эффект при гипотензивных агентах и препаратах с кардиодепрессивными свойствами (например, дизопирамид, р-блокаторы кальциевых каналов).

Прокаинамид по влиянию, которое он оказывает на сердце, весьма напоминает хинидин. При внутривенном введении он может вызвать гипотензию. Он применяется в основном как пероральный антиаритмик, хотя терапия ограничена его

коротким периодом полураспада (3 ч), который делает необходимым его частое введение или использование пероральных депо-препаратов. Применение *прокаинамида* обычно ограничено коротким периодом времени ввиду риска возникновения медикаментозной красной волчанки. Другие проявления гиперсенситивности включают лихорадку, высыпания, артралгию и агранулоцитоз.

Дизопирамид имеет одинаковые с хинидином и лидокаином свойства. Он полезен при наджелудочковых тахикардиях и является агентом второй линии для лидокаина при желудочковых аритмиях. Период его полураспада (8 ч) увеличивается при почечной недостаточности и после инфаркта миокарда, что требует снижения дозы. Побочные эффекты обусловлены главным образом антихолинергическим эффектом родственного агента и основного метаболита, которые могут вызывать задержку мочи и расстройства зрения. Дизопирамид является выраженным кардиодепрессантом, особенно в сочетании с Р-блокаторами, хинидином, прокаинамидом или верапамилом.

Лидокаин остается агентом первого выбора при желудочковых аритмиях. Он имеет короткий период полураспада (менее 2 ч), который увеличивается после инфаркта миокарда, при заболевании печени и во время терапии циметидином. Эффект одной нагрузочной дозы может быть кратковременным, так как лидокаин быстро распределяется после в/в болюса, что обуславливает необходимость введения повторных доз. Длительная инфузия с титрованием по ответу используется для поддержания эффекта. Тонкое титрование позволяет избежать интоксикации (спутанность сознания, растянутая речь, оцепенение, головокружение и судороги). При сердечной недоста-

точности, р-блокаде или заболевании печени должны быть показания к снижению поддерживающей дозы наполовину. Уменьшение нагрузочной дозы также необходимо при сердечной недостаточности. Гипокалиемия служит частой причиной недостаточного ответа на лидокаин.

Мексилетин является длительно действующим и эффективным при пероральном использовании аналогом лидокаина; период его полураспада - 10 ч. Он разделяет с лидокаином низкую границу безопасности, особенно при в/в введении, когда, по некоторым сообщениям, наблюдаются брадикардия и гипотензия. Наиболее частые побочные эффекты затрагивают ЦНС и включают тремор, нистагм, спутанность сознания, расстройства речи, шум в ушах, парестезии и судороги. При пероральном применении часто имеют место симптомы со стороны ЖКТ.

Токаинид - это еще один аналог лидокаина, который может применяться перорально или парентерально. Период его полураспада составляет 13 ч. Резистентные к лидокаину аритмии не поддаются терапии токаинидом. Побочные эффекты напоминают таковые мексилетина.

Флекаинид - еще один агент первого класса, который может применяться перорально или в/в. Он отличается от других препаратов своего класса определенным влиянием на рефрактерный период. Период его полураспада составляет 7-23 ч, но он может увеличиваться при почечной недостаточности.

Пропафенон является препаратом первого класса со сложными фармакологическими эффектами, включающими слабое блокирующее действие на Р-адренорецепторы, ввиду чего его применение у пациентов с обструктивным заболеванием дыхательных путей требует особой осторожности. Его взаимодействие с дигоксином может привести к по-

вышению плазменной концентрации дигоксина.

Фенитоин уникален в отношении ускорения внутривентрикулярного проведения и особенно эффективен при лечении аритмий, вызванных дигиталисом.

β-Блокаторы используются главным образом при синусовых и наджелудочковых тахикардиях, особенно вызванных эмоциональным или физическим напряжением. Их кардиодепрессивные эффекты являются недостатком при лечении аритмий после острого инфаркта миокарда. Фармакология Р-блокаторов подробно обсуждается в главе 12 первого тома.

Амиодарон - очень эффективный агент при наджелудочковых и желудочковых аритмиях. Он имеет длительный период полураспада (свыше 30 дней), поэтому при пероральном назначении даже в высоких дозах терапевтического эффекта приходится ждать в течение недели. Внутривенное введение может вызывать брадикардию, гипотензию (вазодилатация), блокаду сердца и тромбофлебиты. Он должен разбавляться раствором глюкозы. Длительная аккумуляция обуславливает обратимые микроотложения в роговице, которые обычно не влияют на зрение. Отложения в коже приводят к ее фоточувствительности и голубовато-серому окрашиванию покровов. Поскольку амиодарон является соединением йода, он может нарушать результаты функциональных тестов щитовидной железы и вызывать клинический гипертиреозидизм или (реже) гипотиреозидизм. Длительное лечение связано с легочным фиброзом и гепатотоксичностью. Амиодарон может повышать концентрацию дигоксина в **крови**.

Аденозин блокирует проведение в зависимых от кальция тканях. Он

применяется для лечения пароксизмальных наджелудочковых тахикардий. Нежелательные эффекты включают одышку, бронхоспазм и брадикардию.

Бретилиум—это четвертичный амин, предотвращающий захват норадреналина в симпатических нервных окончаниях. Он используется при реанимации в случае возникновения опасной для жизни желудочковой аритмии/фибрилляции. В начале действия отмечаются повышенное высвобождение катехоламина и положительный инотропный эффект, а также различные изменения артериального давления. Препарат может вызвать брадикардию или асистолию и усилить желудочковые аритмии, особенно обусловленные сердечными гликозидами.

Верапамил также является коронарным и периферическим дилататором, что делает его полезным при стенокардии и гипертензии. Он эффективен при пероральном и в/в введении. Он очень эффективен при наджелудочковых тахикардиях, где он действует посредством угнетения AV-проводимости и путем блокады механизма повторного входа. Таким же образом он контролирует частоту сокращения желудочков при фибрилляции предсердий. Внутривенное введение может привести к снижению артериального давления (вазодилатация), поэтому следует соблюдать осторожность при его применении у пациентов с низким выбросом, а также у тех, кто получает инотропные агенты с отрицательным действием, например дигопирамид, β -блокаторы, хинидин и прокаинамид.

ПРЕПАРАТЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ИММУННУЮ СИСТЕМУ

Основные препараты, которые используются при острых состояниях, приводящих к активации иммунных

и воспалительных механизмов, представлены кортикостероидами и антигистаминными агентами.

Кортикостероиды

Кортикостероиды используются при лечении угрожающих жизни состояний, хотя немногие рекомендации подкрепляются вескими доказательствами их эффективности. К таким состояниям относятся бактериальный и анафилактический шок, респираторный дистресс-синдром взрослых, астматические состояния и церебральный отек.

Среди множества сложных эффектов фармакологических доз кортикостероидов следует отметить эффекты, затрагивающие клеточный и микроваскулярный компоненты воспалительного ответа, в большей степени связанные с благоприятным терапевтическим результатом, достигаемым у критически больных пациентов. Эти фармакологические эффекты, по-видимому, параллельны глюкокортикоидным свойствам отдельных кортикостероидов, показанных в табл. 13.3.

Противовоспалительное действие кортикостероидов вовлекает снижение проницаемости капилляров для внутриклеточной жидкости, протеинов и химических медиаторов воспалительного процесса. Угнетаются миграция и фагоцитоз полинуклеарных лейкоцитов. В высоких дозах кортикостероиды предотвращают повреждение ткани стабилизацией лизосомных мембран; это снижает выраженность аутолизиса и препятствует развитию местного воспалительного ответа. Применение кортикостероидов приводит к относительной лимфоцитопении, обусловленной перераспределением в ретикулоэндотелиальной системе, и к цитолитическому действию, затрагивающему прежде всего популяцию Т-лимфоцитов. Действие

Таблица 13.3. Глюкокортикоидные кортикостероиды

Препарат	Эквивалентная доза, мг	Средняя доза для угнетения ГГО ¹ , мг/день	Период полураспада в плазме, ч	Период существования фармакологического эффекта, ч
Гидрокортизон	20	15-30	1,5	8-12
Кортизон	25	20-35	1,5	8-12
Преднизолон	5	7,5 10	3+	18-36
Преднизон	5	7,5-10	3+	18-36
Метилпреднизолон	4	7,5-10	3+	18-36
Дексаметазон	0,75	1-1,5	5+	36-54
Триамцинолон	4	7,5-10	3+	18-36
Бетаметазон	0,6	1-1,5	5+ •	36-54

¹ ГГО-гипоталамо-гипофизарная ось
² На основании длительности угнетения ГГО.

на В-лимфоциты менее выражено, формирование антител нарушается при использовании больших доз.

Высокие дозы стероидов оказывают инотропное влияние на сердце и снижают системное и легочное сосудистое сопротивление. Повышается капиллярный кровоток, и происходит мобилизация интерстициальной жидкости и протеинов.

Использование кортикостероидов при септическом шоке имеет теоретическое обоснование вследствие понимания того, что воспалительный процесс на ранних стадиях включает вазодилатацию и выраженный капиллярный отток, что приводит к гиповолемии. β-Эндорфин, вероятно, тоже участвует в вазодилатации и происходит из той же молекулы-предшественника, что и АКТГ. Раннее применение высоких доз кортикостероидов предположительно может нарушить высвобождение АКТГ и Р-эндорфина. Однако результаты клинических исследований весьма спорны. Отсутствуют доказательства какого-либо благоприятного эффекта кортикостероидов при кардиогенном шоке.

Влияние на проницаемость ле-

гочных капилляров послужило теоретической базой для использования кортикостероидов при респираторном дистресс-синдроме взрослых. В эксперименте на животных стероиды продемонстрировали свою эффективность на модели РДСВ. Вполне вероятно, что препараты следует применять на ранних стадиях для достижения необходимого эффекта, что может иметь практическое значение в тех случаях, когда респираторный дистресс-синдром вызван специфическим явлением, например легочной аспирацией. Однако имеющиеся данные предполагают, что кортикостероиды не улучшают состояния пациентов с респираторным дистресс-синдромом, а их рутинное применение несет в себе риск инфекций.

При острых аллергических реакциях, в том числе при астматических состояниях, кортикостероиды применяются чаще. Интенсивная кортикостероидная терапия должна проводиться в самые короткие сроки (идеально ограничение пределами 48-72 ч). В этом случае не требуется постепенного снижения доз или же возможно очень быстрое их

уменьшение, за исключением состояний (таких, как астма), при которых осторожное снижение дозировки может быть неизбежным. При астме следует перейти на пероральный преднизолон по достижении адекватного ответа. Дозировка должна постепенно снижаться в течение 1-2 нед. Отсутствуют доказательства того, что очень высокие дозы сильных стероидов более эффективны, чем обычные дозы гидрокортизона при острой аллергии.

При отеке мозга кортикостероиды (чаще всего дексаметазон) успешно используются для снижения повышенного внутричерепного давления, связанного с опухолями мозга; симптоматическое улучшение может быть достигнуто при отеке вследствие внутричерепной гипертензии. В случае черепно-мозговой травмы кортикостероиды бесполезны. При мозговой малярии стероидная терапия вредоносна.

Потенциальная опасность кортикостероидов перевешивает ценность их использования в тех случаях, когда их эффективность сомнительна. Наиболее опасными являются инфекции вследствие угнетения воспалительного ответа. Непереносимость глюкозы и желудочно-кишечные кровотечения также представляют определенный риск, который надо учитывать, хотя точная оценка их клинической значимости отсутствует. При использовании кортикостероидов у критически больных пациентов необходимо эффективное антибактериальное прикрытие.

Антигистаминные агенты

Хотя существуют две отчетливые популяции гистаминовых рецепторов (H_1 и H_2), термин «антигистаминные агенты» используется в отношении тех препаратов, которые избирательно блокируют гистаминовые H_1 -рецепторы в бронхах, ар-

териях и кишечнике. В повседневной терапевтической практике нет соединений, способных воздействовать как на H_1 -, так и на H_2 -рецепторы.

Гистамин является всего лишь одним из медиаторов, участвующих в острой аллергической реакции. Некоторые эффекты этих субстанций (например, гипотензия и бронхоспазм) могут наиболее эффективно антагонизироваться адреналином и другими Р-адренорецепторными агонистами. Антигистаминные агенты (например, хлорфенирамин, прометазин) склонны играть лишь вторую роль в лечении острой аллергии. Они наиболее эффективны при таких симптомах, как зуд, отек и высыпания, менее эффективны при гипотензии и неэффективны при бронхоспазме, лихорадке и артралгии.

Наиболее важным побочным эффектом антигистаминных препаратов является седатация, хотя иногда они могут вызывать стимуляцию ЦНС (например, возбуждение или судороги), особенно у детей. Новое поколение антигистаминных агентов имеет меньший седативный эффект, например терфенадин.

Все антигистаминные препараты обладают антихолинергическими эффектами, которые часто приводят к сухости во рту и могут вызвать тахикардию.

РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

- DePiro J. T., Talbert R. L., Hayes P. E., Yee G. C., Matzke G. R., Posey L. M.* (eds.), 1992, *Pharmacotherapy, a pathophysiologic approach*, 2nd edn. Elsevier, New York.
- Dollery C.* (ed.), 1991, *Therapeutic drugs*, vols 1, 2 and supplement 1. Churchill Livingstone, London.
- Goodman-Gilman A., Rall T.W., Nies A.S., Taylor P.*, 1990, *The pharmacological basis of therapeutics*, 8 th edn. Macmillan, New York.
- Ritter J.M., Lewis L.D., Mant T.G.K.*, 1994, *A textbook of clinical pharmacology*, 3rd edn. Hodder and Stoughton, London.

14. Местные анестетики

Местноанестезирующие препараты действуют, вызывая обратимый блок передачи периферических нервных импульсов. Обратимый блок можно также вызвать физическими факторами, включая давление и холод. Хотя сжатие нерва представляет исключительно исторический интерес, холод (вызываемый испарением этилхлорида, прикладыванием льда или использованием криозонда) по-прежнему имеет ограниченное применение.

Многие препараты обладают местным анестетическим действием (например, Р-блокаторы и антигистаминные агенты), но все препараты, известные как местные анестетики, происходят от **кокаина** – алкалоида, кустарника, произрастающего в Южной Америке, *Erythroxylon* coca. Его местноанестезирующие свойства были впервые продемонстрированы Koller, глазным хирургом из Вены. Хотя большинство основных анестезиологических методов было описано в первые годы после открытия, местноанестезирующие препараты широко не использовались, за исключением топического агента, ввиду их системной токсичности, действия на ЦНС, привыкания и аллергических реакций.

Демонстрация физической структуры кокаина как эстера бензойной кислоты разрешила выработку бе-

зопасных агентов с одинаковой **структурой** ароматической группы, присоединенной к амину промежуточной цепочкой (рис. 14.1). Прокаин, синтезированный в 1904 г., явился первым существенным успехом, обеспечившим широкое использование анестезиологических методов с местнодействующими агентами. В практику было введено множество других препаратов, но ни один из них не заменил прокаина в качестве стандарта вплоть до открытия в сороковых годах лидокаина.

Промежуточная цепочка лидокаина содержит амидную связь, что устраняет немало проблем, связанных с эстерной группой, присутствующей в старых препаратах. Последующее производство других амидных агентов с различным клиническим профилем значительно расширило возможности современных местноанестезирующих препаратов.

Механизм действия местных анестетиков состоит в блокировании мембранной деполяризации всех возбудимых тканей. Поскольку местноанестезирующие препараты инъцируются непосредственно в месте действия, только периферические нервы подвергаются действию достаточной большой концентрации для существенного эффекта. Однако если достаточное количество агента

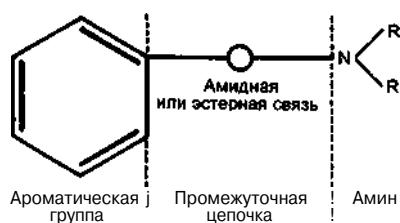


Рис. 14.1. Общая формула местных анестетиков.

достигает органов через циркуляцию, то наблюдаются более распространенные эффекты.

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ

Нервная передача (рис. 14.2)

Во время фазы покоя мембранного потенциала периферического нерва волокно нерва имеет разницу потен-

циалов в -70 мВ по сравнению с внешней стороной мембраны. При стимуляции нерва происходит быстрое повышение мембранного потенциала приблизительно до $+20$ мВ, после чего следует немедленное восстановление уровня покоя. Эта последовательность деполяризация/реполяризация длится 1-2 мс и вызывает потенциал действия, связанный с прохождением нервного импульса.

Потенциал покоя является суммарным результатом ряда факторов, затрагивающих распределение ионов через клеточную мембрану. Электрохимический и концентрационный градиенты изменяют ионную диффузию, которая впоследствии регулируется полупроницаемостью природой мембраны и действием натриево-калиевого насоса.

Деполяризация волокна является

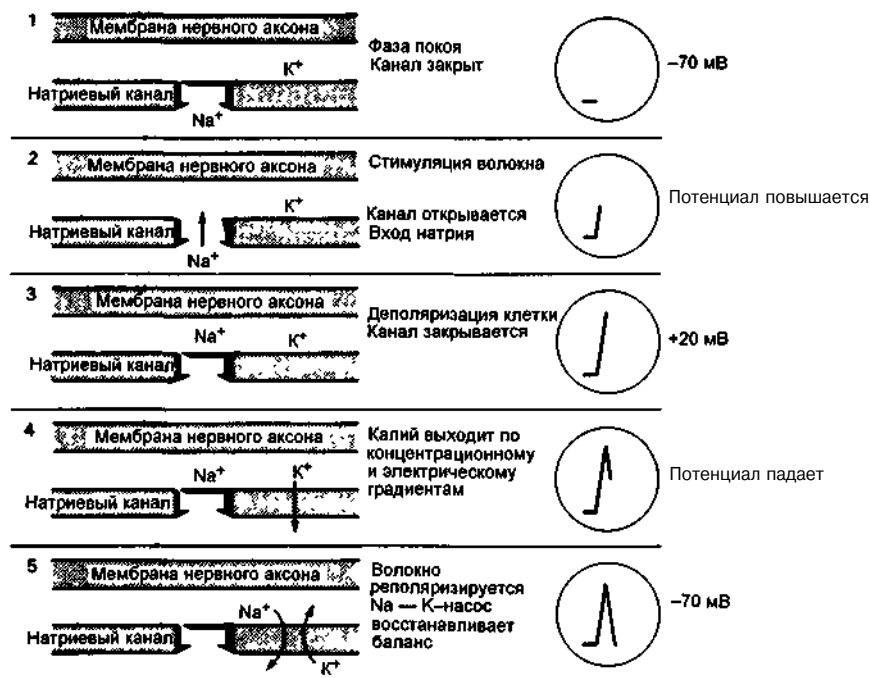


Рис. 14.2. Явления, наблюдаемые при передаче нервного импульса по аксону.

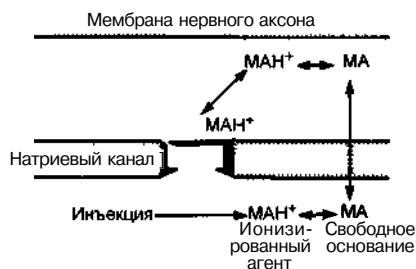


Рис. 14.3. Механизм действия местного анестетика (МА) Для пенетрации липидной клеточной мембраны агент должен быть свободным от основной формы, тогда как для появления эффекта блока должна произойти реионизация

результатом внезапного повышения проницаемости мембраны для натрия, который далее может диффундировать по электрохимическому и концентрационному градиентам. Натриевые ионы проникают в клетку через большие протеиновые мембранные молекулы (известные как каналы), которые в состоянии покоя закрыты. Стимуляция нерва изменяет конфигурацию этих протеиновых молекул таким образом, что каналы открываются, позволяя положительно заряженным ионам натрия проникать в клетку. Это повышает мембранный потенциал примерно до $+20$, когда электрохимический и концентрационный градиенты натрия уравниваются друг друга и каналы закрываются. Концентрационный и электрохимический градиенты создают благоприятные условия для перемещения ионов калия для выхода из клетки и восстановления потенциала. Относительно небольшая (в сравнении с их общим количеством) часть ионов принимает участие в этом обмене, и натриево-калиевый насос восстанавливает их распределение в фазу покоя.

В окончаниях чувствительных нервов первоначальное открытие

натриевых каналов вызывает достаточный физиологический стимул, который может в некоторых случаях химически опосредоваться. Импульсы передаются по аксону, так как имеется местный ток между деполаризуемым сегментом нерва (который имеет положительный заряд) и следующим сегментом (который имеет отрицательный заряд). Изменения вольтажа этим током вызывают конфигурационные сдвиги в натриевых каналах в следующем сегменте, и таким образом потенциал действия передается по нерву.

Эффекты местных анестетиков (рис. 14.3)

Местные анестетики обычно вводятся в кислом растворе как гидрохлоридная соль (pH около 5,0). Третичные аминные группы превращаются в четвертичные, становясь, таким образом, растворимыми в воде и пригодными для инъекций. После инъекции pH повышается в результате буферирования в тканях и часть препарата, определяемая pK, диссоциирует для образования свободного основания. Благодаря растворимости в жирах свободные основания проходят через липидную клеточную мембрану внутрь аксона, где имеет место реионизация. Реионизированная часть входит в натриевые каналы и может просто соединяться с ними, так что ионы натрия не могут проникнуть в клетку. В результате потенциал действия не генерируется или не передается, и возникает блокада проведения. Так как ионизированная часть препарата является активной, а реионизация имеет место внутри клетки, индивидуальное pK препарата оказывает небольшое влияние на скорость появления блокирующего эффекта.

Помимо диффузии в нервах в

месте инъекции, препарат проникает в капилляры и удаляется кровотоком. В конце концов тканевая концентрация падает ниже уровня в нервах, позволяя препарату диффундировать из нерва и обеспечивая восстановление нормальной функции.

Системная токсичность

Если значительное количество местного анестетика достигает тканей сердца и мозга, оно вызывает некоторый «мембраностабилизирующий» эффект, как и в периферическом нерве, что приводит к прогрессирующему угнетению функции. Самым ранним признаком системной токсичности является потеря чувствительности или покалывание в языке и в околоушной области; это обусловлено экспозицией достаточного количества препарата в области с богатым кровоснабжением. Пациент может чувствовать головокружение, возбуждение, сонливость и(или) шум в ушах. Если концентрация продолжает нарастать, происходит отключение сознания с возможным последующим (или предшествующим) развитием судорог.

Впоследствии могут развиваться кома и апноэ. Сердечно-сосудистый коллапс может быть обусловлен прямым миокардиальным угнетением и вазодилатацией, но чаще он бывает результатом гипоксемии, вторичной по отношению к апноэ.

Факторы, влияющие на токсичность

Наиболее частой причиной развития угрожающей жизни системной интоксикации является случайная внутрисосудистая инъекция, но это может быть обусловлено и абсолютной передозировкой. Изменения плазменной концентрации препарата после инъекции (рис. 14.4) зависят от

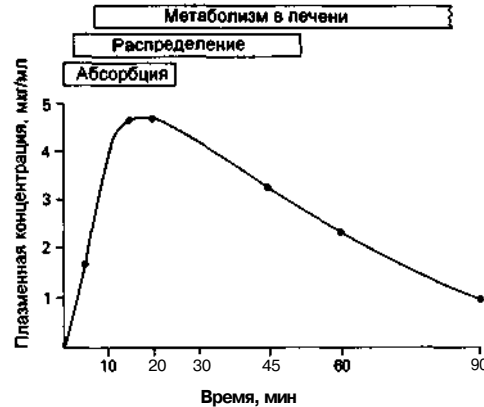


Рис. 14.4. Плазменная концентрация лидокаина. Концентрации показаны после инъекции в поясничное экстрадуральное пространство 400 мг лидокаина без адреналина. Инъекция произведена в нулевое время, указаны фазы абсорбции, распределения и метаболизма.

общей введенной дозы, скорости абсорбции, профиля распределения в других тканях и скорости метаболизма.

Абсорбция. Абсорбция в месте инъекции зависит от кровотока: чем больше кровотока, тем быстрее возрастает плазменная концентрация и тем выше ее пиковые значения. Из обычно используемых мест введения больших доз межреберные промежутки имеют наибольшее кровоснабжение; затем следуют экстрадуральное пространство, плечевое сплетение и места основных нервных блоков нижних конечностей. Наиболее медленная абсорбция наблюдается при инфильтрационной анестезии.

Внутривенная регионарная анестезия представляет особый случай. Если турникет снимается сразу после введения препарата, то большая доза очень быстро попадает в циркуляцию. Через 20 мин после наложения турникета достаточное количество препарата диффундирует из сосудов в ткани, в результате чего повышенная системная концентра-

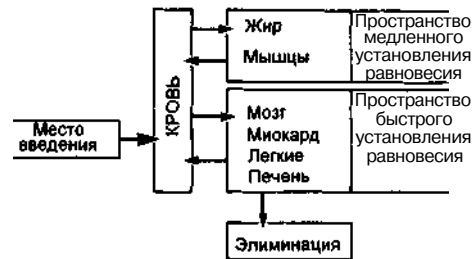


Рис. 14.5. Распределение местного анестетика после абсорбции из места введения

ция становится ниже, чем концентрация после блока плечевого сплетения.

Кровоснабжение может модифицироваться внутренними вазоактивными свойствами конкретного препарата или добавлением вазоконстрикторов к раствору. Применение последнего позволяет повысить безопасную дозу на 50-100%.

Распределение (рис. 14.5). После абсорбции местноанестезирующие препараты быстро распределяются и поступают в органы с хорошим кровоснабжением и высоким аффинитетом, например в мозг, сердце, внутренние органы и легкие. Уравновешивание в мышечных и жировых тканях с низким кровоснабжением происходит медленнее, но высокое сродство жира к этим препаратам обеспечивает поступление большого количества лекарственных веществ в ткани. Легкие секвестрируют (и, возможно, метаболизируют) местноанестезирующие препараты, предупреждая тем самым поступление значительной части введенной дозы в коронарную и церебральную циркуляцию.

Метаболизм. Как правило, эфирные препараты очень быстро разрушаются плазменной холинэстеразой, поэтому системная интоксикация возникает редко. Интоксикация может наблюдаться при использовании некоторых медленно

гидролизующихся препаратов или у пациентов с ферментопатиями (сравните с суксаметонием). Амиды метаболизируются амидазами, локализующимися преимущественно в печени. Существенному замедлению скорости метаболизма обычно предшествует тяжелое гепатоцеллюлярное заболевание, и скорость выведения препарата, как правило, в большей степени зависит от печеночного кровотока. Это имеет практическое отношение к использованию лидокаина в качестве антиаритмика при кардиогенном шоке, когда уменьшается печеночный кровоток.

Связывание протеинами. Местноанестезирующие препараты в различной степени связываются протеинами. Как иногда полагают, препараты с большей степенью связывания протеинами менее токсичны; так как лишь небольшая часть их общего количества в плазме находится в свободной форме для диффундирования в ткани и продуцирования токсического эффекта. Однако значения протеинового связывания, которые определяются в лабораторных условиях, по-видимому, мало отражают динамическую ситуацию, существующую во время фазы быстрой абсорбции. Более того, даже если препарат связывается протеином, он остается доступным для диффузии в тканях по концентрационному градиенту, так как связанная часть находится в состоянии равновесия с той частью препарата, которая растворена в плазме. Таким образом, значения протеинового связывания не отражают острой токсичности препарата.

Проникновение через плаценту. В отношении механизмов и эффектов плацентарного трансфера местноанестезирующих препаратов, применяемых у матери во время родов, было высказано немало теоретиче-

ских соображений. Местные анестетики легко пересекают плаценту, как и другие мембраны, но значение их действия является минимальным в сравнении с эффектами, наблюдаемыми при традиционных методах анальгезии и анестезии.

Фетальные плазменные протеины могут связывать некоторые препараты в меньшей степени, чем материнские протеины, так что *общая* плазменная концентрация может быть ниже у плода. Считается, что такие препараты безопасны для плода. Однако концентрация свободного препарата по обе стороны плаценты одинаковая, в результате чего тканевая концентрация у матери и плода имеет более близкие значения, чем плазменная концентрация. Печень плода медленнее метаболизирует препараты, но при том условии, что роды не происходят сразу же после токсических реакций, влияние лекарственных веществ на плод бывает незначительным.

Предотвращение интоксикации

Особым и наиболее важным моментом является предотвращение интоксикации вследствие случайной внутрисосудистой инъекции. Тщательное аспирационное тестирование жизненно необходимо и должно повторяться каждый раз, когда перемещается игла. Однако отрицательный результат теста не служит абсолютной гарантией безопасности, особенно в случае использования катетерного метода. Применяется начальная инъекция 2-3 мл раствора, содержащего адреналин (1:200000); повышение ЧСС в последующие 1-2 мин указывает на наличие внутрисосудистого введения препарата. Однако адреналин не является самым безопасным препаратом, и этот метод не гарантиро-

ван от последующего смещения иглы или канюли в сосуде.

Альтернативой является повторное аспирационное тестирование после введения каждые 5-10 мл раствора, а также медленное введение. За пациентом внимательно наблюдают с целью выявления ранних признаков интоксикации и в случае подозрения прекращают введение препарата. Особое внимание требуется при проведении блоков в области головы и шеи, так как при этом очень небольшие дозы могут вызвать серьезную реакцию в случае инъекции в сонную или вертебральную артерию.

Передозировки можно избежать, учитывая поведение различных препаратов при их введении в том или ином месте. В большинстве практических руководств указывается соответствующий препарат и дозировка для каждого блока, и эти рекомендации следует выполнять. Часто указываются минимальные безопасные дозы (для использования той или иной ситуации) для местных анестетиков с применением вазоконстрикторов (и без них), однако такие рекомендации не приносят реальной пользы, поскольку они не учитывают различных вариаций, обусловленных влиянием таких факторов, как место введения, общее состояние пациента и сопутствующее применение общих анестетиков. Если используется одинаковая общая доза, изменения концентрации препарата не влияют на токсичность. У взрослых масса тела плохо коррелирует с риском интоксикации, поэтому лучше изменить дозу на основании оценки общего состояния пациента.

Лечение

Тщательность выполнения анестезиологом профилактических меро-

приятии не имеет существенного значения, в любом случае должны быть легко доступными средства лечения возможной интоксикации. В случае возникновения апноэ следует поддерживать дыхание и использовать кислородную маску и ИВЛ. Судороги могут контролироваться небольшими нарастающими дозами диазепама (2,5 мг) или тиопентала (50 мг). Последний обычно более доступен и действует быстрее. Для контроля судорог не следует применять чрезмерные дозы, так как возможно обострение кардиореспираторной депрессии. Если несмотря на адекватную оксигенацию возникает сердечно-сосудистый коллапс (что бывает редко), проводится лечение адренергическими препаратами с α - и β -свойствами, например эфедрином (дробно по 5 мг).

Дополнительные побочные эффекты

Местные анестетики удивительно свободны от побочных эффектов, за исключением системной интоксикации, являющейся результатом интенсивного фармакологического воздействия. Осложнения, возникающие при использовании специфических препаратов, обсуждаются позднее, однако можно отметить две особенности, присущие всей этой группе.

Аллергические реакции

Аллергия к эфирам наблюдается относительно часто, особенно при использовании прокаина; она обусловлена наличием парааминобензойной кислоты, образующейся при гидролизе. Большинство реакций было представлено кожными проявлениями при введении препарата, но зарегистрированы и случаи фатальной анафилаксии. Аллергия к амидам чрезвычайно редка, и большинство таких реакций обусловлено систем-

ной интоксикацией, передозировкой вазоконстрикторов или проявлениями боязни. Некоторые аллергические реакции возникают скорее на присутствие консерванта в растворе, нежели на препарат как таковой.

Взаимодействие препаратов

Имеют место взаимодействия с другими препаратами, хотя они редко приводят к клиническим осложнениям. Терапия антихолинэстеразными препаратами при миотонии или сопутствующее применение других лекарств, гидролизуемых плазменной холинэстеразой, повышает токсичность эфирных препаратов; может иметь место и конкуренция за места протеинового связывания с амидами. Большое практическое значение имеет тяжелая седатация антиконвульсантами (например, бензодиазепинами), которые могут маскировать ранние признаки интоксикации. Эти препараты способны даже предупреждать судороги, так что в случае появления выраженной реакции пациент может внезапно потерять сознание.

ФАРМАКОЛОГИЯ ОТДЕЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ

Современные местноанестезирующие средства различаются по своему клиническому профилю (стабильность, сила и длительность действия, токсичность и т.д.). Эти различия могут быть связаны с различиями в физико-химических свойствах.

Структура и химические свойства местных анестетиков

Как было показано выше (см. рис. 14.1), все местноанестезирующие препараты имеют трехкомпонент-

ную структуру с эстерной или амидной связью в центре. Ранее уже обсуждалось важное влияние природы таких связей на метаболический путь и аллергенность. Эстерные соединения также имеют короткий срок хранения в связи с их склонностью к спонтанному гидролизу, особенно при нагревании. Амиды могут длительно время храниться без потери силы; они нечувствительны к теплу, если не смешиваются с глюкозой для получения гипербарических спинномозговых растворов. Как правило, растворы амидов в глюкозе и растворы любых эстеров могут подвергаться однократной тепловой стерилизации и должны использоваться вскоре после автоклавирования.

Ароматическое окончание в молекуле определяет жирорастворимость, а амины влияют на водорастворимость. Добавление других органических групп к любой части молекулы повышает жирорастворимость и, следовательно, силу, поскольку способность к проникновению жира через клеточные мембраны возрастает. Длительность действия увеличивается пропорционально степени белкового связывания, которое также является свойством ароматической группы. Натриевые каналы сформированы крупными белковыми молекулами, и препараты длительного действия связываются этими протеинами в течение более продолжительного периода.

Влияние местноанестезирующих агентов на кровеносные сосуды также модифицирует их профиль. Кокаин является вазоконстриктором, но большинство других агентов вызывает некоторую степень вазодилатации, которая склонна к сокращению длительности их действия и повышению их токсичности.

Взаимодействие эффектов различных молекулярных структур час-

то бывает весьма сложным; простым примером взаимосвязи структура-активность может служить присоединение бутиловой группы к молекуле мепивакаина, что в четыре раза повышает его силу и существенно увеличивает длительность действия. Изменения в структуре изменяют также скорость (и продукты) метаболизма.

Дифференциальная блокада сенсорных и моторных волокон

Нередко высказывается мнение, что аксоны небольшого диаметра, такие как С-волокна, более восприимчивы к блокаде местными анестетиками, чем волокна большего диаметра. Но если говорить об абсолютной чувствительности, то действительно справедливо обратное: крупные волокна чувствительнее меньших. Однако волокна большого диаметра обычно более миелинизированы, чем мелкие волокна, и миелиновое покрытие представляет значительный барьер для диффузии препарата. Это означает, что мелкие немиелинизированные волокна быстрее блокируются большинством местных анестетиков. Это различие в скорости развития блокады можно использовать клинически с целью получения аналгезии с относительно слабой моторной блокадой, поскольку скелетные мышцы иннервируются более крупными и сильно миелинизированными волокнами. Таким образом, для этой цели применяются слабые растворы (например, 0,125% бупивакаин). Более новый препарат ропивакаин вызывает, по-видимому, даже еще большее разделение сенсорной и моторной блокады, поэтому он может быть препаратом выбора при эпидуральном применении в акушерстве, а также в послеоперационный период.

Клинические факторы, влияющие на профиль препарата

Повышение дозы препарата ускоряет начало действия и увеличивает его продолжительность. Доза может быть повышена посредством увеличения либо концентрации, либо объема; больший объем растворенного препарата обычно более эффективен.

Место инъекции также влияет на скорость появления эффекта и длительность последнего (помимо потенциальной токсичности). Начало наблюдается почти сразу же после инфильтрации и прогрессивно задерживается при субарахноидальной блокаде, блоке периферических нервов и перидуральном блоке (перечислены в порядке возрастания степени задержки начала действия). Наименьшая скорость отмечается при блокаде плечевого сплетения. Требуемая доза и вероятная длительность действия имеют тенденцию к увеличению, как и время начала эффекта.

Считается, что беременность и возраст повышают сегментарное распространение при экстрадуральных формах анестезии. Для многих блоков у молодых, здоровых и высоких пациентов требуется большее количество препарата, как и у алкоголиков, у тучных или излишне встревоженных пациентов (у последних, возможно, ввиду того, что они реагируют на любое движение в оперативной зоне).

Свойства отдельных препаратов

Сравнение свойств различных препаратов возможно лишь с учетом всех вышеуказанных факторов. При эквивалентных концентрациях вряд ли имеются какие-либо реальные различия в скорости возникновения эффекта, однако существуют опре-

деленные вариации силы, длительности действия и токсичности препаратов. Свойства отдельных препаратов описаны ниже и показаны в табл. 14.1.

Более подробные сведения о соответствующих объемах и концентрациях местных анестетиков, обычно используемых при специфических блоках, даны в главе 5 второго тома.

Кокаин

Кокаин не применяется в современной анестезиологической практике, хотя он используется в ЛОР-хирургии благодаря его вазоконстрикторному действию. Ввиду его использования в качестве наркотического средства его законное приобретение по разумной цене становится все более трудным.

Бензокаин

Это блестящий топический агент с низкой токсичностью. Он не ионизируется, поэтому его использование ограничивается топическим применением. Кроме того, механизм действия препарата нельзя объяснить согласно вышеупомянутой теории. Зато, как полагают, бензокаин диффундирует в клеточную мембрану (но не в цитоплазму) и либо вызывает расширение мембраны по тому же пути, который предполагается для общих анестетиков (см. главу 4, том 1), либо входит в натриевые каналы во время липидной фазы мембраны. Но так или иначе, его механизм может быть связан также с действием других агентов.

Прокаин

Частота аллергических осложнений, непродолжительные сроки хранения и короткое время действия прокаина обусловили его нечастое применение в настоящее время.

Таблица 14.1. Свойства отдельных местных анестетиков

Препарат	Эквивалент концентрации ^а , %	Относительная длительность ^а	Токсичность	pK	Коэффициент разделения	Белковое связывание, %	Основное применение в анестезиологии в Англии
Кокаин	1	0,50	Очень высокая	8,7	?	7	Не применяется
Бензокаин	Не применяется в растворе	2	Низкая	2,9	?	7	Топическое
Прокаин		0,75	Низкая	8,9	0,6	5,8	Не применяется
Хлорпрокаин	1	0,75	Низкая	9,1	1	7	Не используется в растворе
Аметокаин	0,25	2	Высокая	8,5	80	76	Топическое
Лидокаин	1	1	Средняя	7,7	3	64	Инфильтрация, нервные блоки; экстрадуральное, топическое (эутактическая СМА)
Мепивакаин	1	1	Средняя	7,6	1	77	Не используется в растворе
Прилокаин	1	150	Низкая	7,7	1	55	Инфильтрация, нервные блоки; РВА, топическое (эутактическая СМА)
Бупивакаин	0,25	2–4	Средняя	8,1	28	95	Экстрадуральное, спинальное; нервные блоки
Этидокаин	0,5	2-4	Средняя	7,7	141	94	Не используется в растворе

^а Лидокаин – 1.

?- информации нет.

Примечание. Все цифровые данные приблизительны ввиду наличия вариаций в публикуемых значениях.

Хлорпрокаин

Это относительно новый эстер, широко распространенный в США. По своему профилю он аналогичен прокаину, от которого он отличается лишь добавлением атома хлора. В результате он в четыре раза быстрее гидролизруется холинэстеразой и, по-видимому, является менее аллергическим. Как полагают, у него более

быстрое начало действия, чем у других агентов, что может быть связано с относительно **низкой токсичностью**, обуславливающей использование сравнительно больших доз. Вызывались некоторые сомнения относительно нейротоксичности хлорпрокаина (в связи с рядом сообщений о параплегии после случайной интратекальной инъекции), однако, как свидетельствуют имеющиеся

данные, осложнения вызываются не самим препаратом, а содержащимся в растворе консервантом.

Аметокаин

Этот препарат (известный также как тетракаин) относительно токсичен для эстеров, так как он очень медленно гидролизуется **холинэстеразой**. Он также обладает сильным действием и является стандартным препаратом для субарахноидальной анестезии в Северной Америке. Аметокаин имеет длительное действие, но замедленное начало эффектов. Он может применяться интра-текально в гипербарических или изобарических растворах. Его использование в Великобритании ограничивается местной анестезией.

Лидокаин

В повседневной практике он безопасно и эффективно применяется при всевозможных местных анестезиологических процедурах, что сделало его современным стандартом. Он не имеет необычных свойств и является также стандартным антиаритмиком. Лидокаин применяется чаще всего для инфильтрационной анестезии в концентрации 0,5-1,0% и для периферической нервной блокады, когда требуется немедленное начало действия. Его можно использовать для внутривенной регионарной анестезии, хотя в таких случаях предпочтительнее прилокаин. Пятипроцентный лидокаин применяется при субарахноидальной анестезии, хотя степень его распространения непредсказуема, а продолжительность действия относительно невелика. В концентрации 1-2% лидокаин вызывает эпидуральную анестезию с быстрым началом действия; 2-4% препарат используется многими анестезиологами для местной ане-

стезии верхних дыхательных путей перед интубацией в сознании с применением фиброоптики.

Метивакаин

Этот агент практически аналогичен лидокаину и в сравнении с ним, по-видимому, не имеет каких-либо преимуществ или недостатков.

Прилокаин

Это недооцененный агент. Он эквивалентен лидокаину, но фактически не имеет вазодилатационного действия. Он метаболизируется или секвестрируется в значительной мере в легких и более быстро метаболизируется в печени. В результате он имеет несколько большую длительность действия, значительно менее токсичен и является препаратом выбора в случае высокого риска интоксикации. Он метаболизируется до о-толуидина, который снижает гемоглобин; следовательно, возможно возникновение **метгемоглобинемии**, хотя она наблюдается редко, если только доза существенно не превышает 600 мг. Появляется цианоз, когда конвертируется 1,5 г/дл гемоглобина; при этом эффективно немедленное лечение метиленовым синим (1 мг/кг). Фетальный гемоглобин является более чувствительным, поэтому прокаин не следует использовать для экстрадуральной блокады во время родов. Прилокаин применяется в основном при инфильтрации и при внутривенной регионарной анестезии.

Цинхокаин

Цинхокаин является первым амидным агентом (два десятилетия до лидокаина). Это очень сильный и токсичный препарат. Как и аметокаин, он использовался главным об-

разом для субарахноидальной анестезии, но в настоящее время недоступен для клинического применения.

Бупивакаин

Внедрение бупивакаина представляет значительное достижение в анестезиологии. Что касается силы действия, его острая токсичность для ЦНС лишь немного меньше, чем у лидокаина, но его большая продолжительность действия снижает потребность в повторных дозах и, следовательно, риск кумулятивной интоксикации.

Зарегистрированы смертные случаи после случайного в/в введения больших доз бупивакаина; в этой связи следует сказать, что данный препарат может оказывать большее токсическое влияние на миокард, чем другие местноанестезирующие агенты. Это подтверждают некоторые экспериментальные данные, однако для клинического появления эффекта требуется быстрое внутривенное введение очень больших доз препарата. Бупивакаин может использоваться для местной инфильтрационной анестезии, но только в небольших дозах ввиду его токсичности. Препарат часто применяется для блокады периферических нервов, а также при субарахноидальной и экстрадуральной анестезии, поскольку он имеет большую продолжительность действия.

В Великобритании 0,5% бупивакаин является наиболее часто применяемым препаратом при субарахноидальной анестезии. Он может использоваться в форме простого раствора или в виде гипербарической смеси (см. главу 5, том 2).

Этидокаин

Это амидный дериват лидокаина. Он может быть даже более долго-

действующим, чем бупивакаин, и, по-видимому, представляет особый интерес в связи с более глубоким влиянием на моторные, а не на сенсорные нервы; обратимость эффекта представляется возможной с помощью других агентов.

Ропивакаин

Токсичность бупивакаина в отношении сердечно-сосудистой системы побудила исследователей к поиску других длительно действующих препаратов, не обладающих подобным эффектом. По химической структуре ропивакаин аналогичен бупивакаину (бутиловая группа, присоединенная к амину, заменена пропиловой группой). Препарат немного слабее бупивакаина и вызывает блокаду несколько меньшей продолжительности. В эквивалентных концентрациях ропивакаин, как полагают, с меньшей вероятностью, чем бупивакаин, может стать причиной сердечного коллапса и аритмии, а в случае возникновения кардиотоксического эффекта более вероятно успешное восстановление сердечной деятельности.

Добавки

Многие вещества добавляются к местным анестетикам в фармацевтических целях. Гидроксид натрия и соляная кислота добавляются для регулирования pH, хлорид натрия — для тоничности, а глюкоза и вода — для изменения относительной плотности растворов. Консерванты, например метилгидроксibenзоат, добавляются в многоразовые флаконы, и изготовители не рекомендуют использовать эти растворы для субарахноидальных и экстрадуральных блоков. Другие добавки производятся для фармакологических целей.

Вазоконстрикторы

Добавление вазоконстрикторов к растворам местных анестетиков замедляет абсорбцию, снижает токсичность, увеличивает длительность действия и может привести к более выраженному блоку. Все это нежелательные эффекты, однако вазоконстрикторы не имеют универсального использования по ряду соображений. Они абсолютно противопоказаны для введения вблизи конечных артерий (кольцевые блоки пальцев и полового члена), а также для внутривенной регионарной активности ввиду риска ишемии.

Кроме того, теоретически существует опасность того, что применение вазоконстрикторов может повысить риск перманентного неврологического дефицита при ишемизировании нервной ткани. Хотя приводимые доказательства довольно расплывчаты, многие анестезиологи полагают, что вазоконстрикторы не следует использовать, если имеется альтернативный метод пролонгирования действия препарата или снижения его токсичности в конкретной клинической ситуации.

Адреналин является самым сильным агентом. Он вызывает системную интоксикацию, поэтому его следует применять с особой осторожностью, во всяком случае у пациентов с заболеванием сердца. Даже у здоровых пациентов не следует использовать концентрации выше 1:200 000, а максимальная доза не должна превышать 0,5 мг. Взаимодействие с другими симпатомиметиками, в том числе с трициклическими антидепрессантами, может иметь место, если адренергические препараты систематически используются для лечения гипотензии.

Фелипрессин является более безопасным препаратом, хотя он вызывает побледнение кожных покро-

вов и может обусловить констрикцию коронарных артерий. Он рекомендуется только для стоматологической практики.

Двуокись углерода

Для ускорения возникновения блокады некоторые местные анестезирующие препараты производятся в виде карбонированной соли в растворе (при растворении двуокиси углерода под давлением). Смысл применения таких растворов состоит в том, что после инъекции двуокись углерода снижает тканевый pH и приводит к образованию более ионизированных активных форм препарата. Получены веские доказательства существенного улучшения, достигаемого при блоках с медленным началом.

Декстраны

Было предпринято немало попыток продления действия местных анестетиков путем их смешивания с декстранами, имеющими высокую молекулярную массу. Результаты недостаточно ясны, но очень высокомолекулярные декстраны могут быть эффективными, особенно в сочетании с адреналином. Между декстраном и местным анестетиком могут образовываться «макромолекулы», так что анестетический агент может оставаться в тканях в течение большого периода времени.

Гиалуронидаза

В течение многих лет фермент гиалуронидаза добавлялся к местным анестетикам для облегчения их распространения посредством разрушения тканевых барьеров. Однако было получено немного данных, свидетельствующих в пользу эффективности и такого соединения, и эта практика была забыта.

Смеси

Некоторые врачи намеренно смешивают различные местные анестетики с целью получения сочетания их преимуществ. Одна из таких смесей (иногда описываемых как «комбинационные») представлена лидокаином и бупивакаином; целью является достижение быстрого начала действия, присущего первому препарату, и длительности эффекта, свойственного второму, при однократном введении. Другим преимуществом считается снижение токсичности смеси двух препаратов. Однако при смешивании токсичность местного анестетика добавляется к уже имеющейся, так что использование «половинной дозы» каждого из двух препаратов не является благоприятным.

При комбинации эстера с амидом токсичность может увеличиться, поскольку амид замедляет гидролиз эстераз посредством ингибирования плазменной холинэстеразы.

Предпочтительно использование катетерного метода для инициирования блока дозой лидокаина и поддержания его с помощью дозы бупивакаина, как только эффект лидокаина начнет ослабевать.

Более эффективной комбинацией является эутектическая смесь местных анестетиков. Это смесь основных (неионизированных) форм лидокаина и прилокаина, которая готовится в виде крема. Она является локальной формой анестетика, надежно пенетрирующего интактную кожу. Правда, эффекта приходится ожидать до 1 ч, но эта форма очень полезна в педиатрической практике, особенно у детей, нуждающихся в повторных венепункциях. Ее применение целесообразно у пациентов, подвергающихся пересадке кожи.

ВЫБОР МЕСТНОГО АНЕСТЕТИКА

При использовании локального метода анестезиолог должен выбрать концентрацию, объем и природу необходимого в данной ситуации агента. Для лидокаина (его относительная сила показана в табл. 14.1) требуются следующие концентрации:

инфильтрация кожи	} 0,5%
внутривенная регионарная анестезия	
малый нервный блок плечевой	} 1,0%
крестцовый/бедренный	
	} 1,0-1,5%
экстрадуральный	
субарахноидальный	1,5-2,0%
	2,0-5,0%

Для получения более глубоких блоков с быстрым началом могут использоваться более высокие концентрации. Объемы, требуемые для отдельных блоков, приведены в главе 5 второго тома, а взаимосвязь, существующая между состоянием больного и требуемым количеством препарата, обсуждалась выше.

В идеале несколько препаратов различной силы, длительности действия и токсичности должны быть доступны для рационального выбора, основанного на оценке необходимой дозы и возможного риска интоксикации при конкретном блоке у данного пациента, с учетом вероятной длительности операции. Часто это невозможно сделать, главным образом по коммерческим соображениям. Например, в Англии лидокаин и бупивакаин доступны в полном диапазоне концентраций, но другие препараты выпускаются очень мало, кроме разведенного раствора прилокаина. Особенно не хватает растворов для спинальной анестезии. Для периферических блоков лидокаин и бупивакаин могут безопасно

использоваться, если только отсутствует относительно высокий риск интоксикации (например, при внутривенной регионарной анестезии), когда прилокаин является препаратом выбора. Когда требуются большие объемы, а более концентрированные растворы прилокаина недоступны, то один из двух агентов следует использовать в комбинации с адреналином.

РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

Covino B.G., 1980, The mechanisms of local anaesthesia. In: Norman J., Whitman J. G. (eds), Topical reviews in anaesthesia. John Wright, Bristol.

15. Основы физики для анестезиолога

Применение физики в анестезиологии ОСНОВНЫЕ ОПРЕДЕЛЕНИЯ

Знание основ физики необходимо для полного понимания функционирования многих анестезиологических аппаратов. В этой главе отражены элементарные аспекты физических принципов, и мы надеемся, что у читателя возникнет желание прочесть некоторые из тех прекрасных книг, которые предназначены для анестезиологов, и глубже изучить предлагаемые здесь темы (см. «Рекомендуемая литература»). Для наиболее сложных видов анестезии при интенсивной терапии или при проведении анестезии у критически больных пациентов могут требоваться очень сложные методы измерения, а понимание принципов работы используемой измерительной аппаратуры необходимо на более поздних этапах обучения анестезиолога.

В этой главе не описываются все физические законы, которые могут вызвать затруднения на начальном этапе обучения (например, законы магнетизма и света), основное внимание в ней сосредоточено на более простом материале, включающем давление и поток газов и жидкостей, электричество и электрическую опасность. Однако сначала необходимо остановиться на основных определениях.

В настоящее время в медицине общепринятой является международная система единиц (единицы СИ). Исключение из общего правила составляют единицы измерения артериального давления и (в меньшей степени) единицы измерения давления газов. Артериальное давление обычно измеряется в миллиметрах ртутного столба (мм рт. ст.). Давление газа в баллоне также определяется со ссылкой на нормальное атмосферное давление в 760 мм рт. ст., что равно 1,01 бар (или приблизительно 1 бар). Низкие величины давления обычно выражаются в единицах СИ кПа, тогда как более высокие выражаются в барах (100 кПа = 1 бар). Основные и производные единицы системы СИ даны в табл. 15.1.

Фундаментальными величинами в физике являются масса, длина и время.

Масса (т) определяется как количество вещества тела. Единица массы – килограмм (кг), стандартом которого служит платиновый брусок, хранящийся в физической лаборатории мер и весов.

Длина (l) определяется как расстояние между двумя точками. Единицей системы СИ является метр (м), который определяется расстоя-

Таблица 15.1. Физические величины

Величина	Определение	Символ	Единица СИ
Длина	Единица расстояния	l	метр (м)
Масса	Количество вещества	m	килограмм (кг)
Плотность	Масса на единицу объема (m/v)	ρ	кг/м ³
Время		t	секунда (с)
Скорость	Расстояние в единицу времени (l/t)	v	м/с
Ускорение	Быстрота изменения скорости (v/t)	a	м/с ²
Сила	Придает ускорение массе (та)	F	ньютон (Н) (кг м с ⁻²)
Вес	Сила, оказываемая гравитацией на массу (mg)	W	кг x 9,81 м/с ²
Давление	Сила на единицу площади (F/a)	P	Н/м ²
Температура	Тенденция получать или терять тепло	T	Кельвин (К) или градус Цельсия (°C)
Работа	Осуществляется при перемещении тела (сила x расстояние)	U	джоуль (Дж) (Нм)
Энергия	Способность производить работу (сила x расстояние)	U	джоуль (Дж) (Нм)
Мощность	Скорость осуществления работы (джоуль в секунду)	p	ватт (Вт) (Дж/с)

нием, занимаемым определенным числом световых волн.

Время (t) измеряется в секундах. Определение стандарта основывается на частоте резонанса атома цезия.

Из этих основных определений может быть выведен ряд единиц.

Скорость определяется расстоянием, преодолеваемым за единицу времени:

Скорость (v) = (расстояние/время) м/с.

Ускорение определяется как быстрота изменения скорости:

Ускорение (a) = (скорость/время) м/с².

Сила необходима для сообщения массе ускорения:

Сила = масса x ускорение = та.

Единицей силы в системе СИ является ньютон (Н). Один ньютон—

это сила, необходимая для придания массе в 1 кг ускорения в 1 м/с²:

$$1 \text{ Н} = 1 \text{ кг} \cdot \text{м} \cdot \text{с}^{-2}.$$

Вес— это сила земного притяжения для тела. При свободном падении тела под влиянием силы притяжения ускорение равно 9,81 м/с²:

$$\begin{aligned} \text{Вес} &= \text{масса} \times g = m \times g = \\ &= m \times 9,81 \text{ м/с}^2. \end{aligned}$$

Импульс определяется как масса, умноженная на скорость:

$$\text{Импульс} = m \times v.$$

Работа— это приложение силы для перемещения объекта:

$$\begin{aligned} \text{Работа} &= \text{сила} \times \text{расстояние} = \\ &= F \times l = U \text{ Нм, или джоуль (Дж)}. \end{aligned}$$

Энергия— это способность произ-

водить работу; следовательно, она выражается в тех же единицах, что и работа.

Мощностью является скорость осуществления работы. Единицей системы СИ для мощности является ватт, равный 1 Дж/с:

Мощность = работа в единицу времени = джоуль в секунду = ватт (Вт).

Давление определяется как сила на единицу площади:

Давление (Р) = сила/площадь =
= Н/м² = паскаль (Па).

Поскольку паскаль — относительно маленькая единица, в медицинской практике более принято использовать килопаскаль (кПа).

ЖИДКОСТИ

Вещества могут иметь твердую, жидкую или газообразную форму. Эти формы, или фазы, отличаются друг от друга в соответствии с рандомизированным движением составляющих их атомов или молекул. В твердых веществах молекулы осциллируют вокруг фиксированной точки, тогда как в жидких молекулы обладают большей скоростью и перемещаются более свободно; поэтому они не имеют постоянной пространственной взаимосвязи с другими молекулами. Молекулы газа перемешаются даже с большей степенью свободы.

Газы и жидкости являются текучими. Жидкости неспособны сжиматься и при постоянной температуре занимают фиксированный объем, повторяя форму емкости; газы не имеют фиксированного объема и распространяются по всему пространству емкости.

Нагревание жидкости повышает

кинетическую энергию ее молекул, позволяя некоторым из них ускользать с поверхности при переходе в парообразное состояние. В процессе испарения происходит рандомизированная потеря жидкости молекул с большей кинетической энергией. Поскольку такие молекулы обладают более высоким кинетическим энергетическим состоянием, это приводит к снижению энергетического состояния жидкости и ее охлаждению.

Столкновение при рандомизированном движении молекул в газообразном состоянии (или фазе) со стенкой емкости ответственно за давление, вызываемое газом.

Давление газа

Существует три весьма важных для анестезиолога закона, определяющих поведение газов.

Закон Бойля гласит, что при постоянной температуре объем (v) данной массы газа изменяется обратно пропорционально его абсолютному давлению (Р):

$$PV = k_1.$$

Закон Чарльза гласит, что при постоянном давлении объем данной массы газа изменяется прямо пропорционально его абсолютной температуре (Т):

$$V = k_2 T.$$

Согласно третьему газовому закону, при постоянном объеме абсолютное давление данной массы газа изменяется прямо пропорционально его абсолютной температуре:

$$P = k_3 T.$$

Сочетание трех газовых законов:

$$PV = kT.$$

или

Поведение смеси газов в емкости описывается законом Дальтона для парциального давления. Он гласит, что в смеси газов давление, вызываемое каждым газом, эквивалентно давлению, которое создавал бы этот газ, если бы он один занимал ту же емкость.

Таким образом, в баллоне со сжатым воздухом при давлении в 100 бар давление, создаваемое азотом, равно 79 бар (поскольку фракционная концентрация азота составляет 0,79).

Гипотеза Avogadro

Согласно этой гипотезе, равные объемы газов при одинаковой температуре и одинаковом давлении содержат равное количество молекул.

Число *Avogadro* – это количество молекул в одном грамме молекулярной массы вещества; оно равно $6,02 \times 10^{23}$.

В условиях стандартной температуры и давления 1 г молекулярной массы любого газа занимает объем 22,4 л.

Эти данные полезны при вычислении, например, количества газа, образующегося из жидкой закиси азота.

Молекулярная масса закиси азота составляет 44. Таким образом, 44 г N_2O занимают объем 22,4 л при стандартной температуре и давлении (СТД). Если полный баллон N_2O содержит 3 кг жидкости, то при испарении всей жидкости получается:

$$\frac{22,4 \times 3,0 \times 1000}{44} \text{ литров} = \\ = 1527 \text{ л при СТД}$$

Критическая температура

Критическая температура вещества – это та температура, выше которой вещество не может быть сжиженным, несмотря на магнитуру давления.

Критическая температура для кислорода – 118°C , для азота – 147°C и для воздуха – 141°C . Таким образом, при комнатной температуре баллоны с этими веществами содержат газ. Напротив, критическая температура CO_2 составляет 31°C , а закиси азота $36,4^\circ\text{C}$. Критическое давление соответственно составляет 73,8 и 72,5 бар; при более высоком давлении баллоны с этими веществами содержат смесь газа и жидкости.

Клиническое применение газовых законов

«Полный» баллон кислорода в анестезиологическом аппарате содержит сжатый кислород при давлении 137 бар (2000 фунтов на кв. дюйм). Если баллон с кислородом опорожняется при постоянной температуре, объем содержащегося в нем газа линейно связан с объемом газа, остающегося в баллоне (по закону Бойля). На практике линейность не соблюдается из-за снижения температуры в результате адиабатического расширения сжатого газа; термин «адиабатический» означает изменение состояния газа без изменения тепловой энергии окружающей среды.

Напротив, давление в баллоне с закисью азота остается относительно постоянным, поскольку баллон опорожняется до точки, при которой жидкость полностью испаряется. Следовательно, имеется линейное убывание давления пропорционально объему газа, остающегося внутри баллона.

Отношение заполнения

Степень заполнения баллона с закистью азота выражается как отношение массы закисти азота в баллоне к массе воды, которую может вместить баллон. В норме баллон с закистью азота имеет отношение заполнения 0,67. Это не следует путать с объемом жидкой закисти азота в баллоне. «Полный» баллон с закистью азота при комнатной температуре заполняется примерно до точки 90% внутреннего объема баллона, занимаемого жидкостью; оставшиеся 10% объема занимает газообразная закисть азота. Такое неполное наполнение баллона является необходимым, ибо термическое расширение жидкости в совершенно полном баллоне может привести к его взрыву.

Энтонокс

Энтонокс — это традиционное наименование сжатой газовой смеси 50% кислорода и 50% закисти азота. Смесь сжимается в баллонах под давлением 137 бар (2000 фунтов на кв. дюйм). Закисть азота не сжимается потому, что два газа смеси «растворяются» друг в друге при высоком давлении. Другими словами, присутствие кислорода снижает критическую температуру закисти азота. Критическая температура смеси — 7 °С. В результате охлаждения баллонов с энтоноксом до температуры ниже — 7 °С происходит отделение жидкой закисти азота. Использование таких цилиндров приводит к первоначальному выходу газа с высоким содержанием кислорода и последующему выходу газа, богатого гипоксической закистью азота. Следовательно, при использовании баллонов, подвергающихся низкой температуре, рекомендуется предварительно расположить их в

горизонтальном положении не менее чем на 24 ч при температуре не ниже 5 °С. Кроме того, перед использованием баллона его надо неоднократно перевернуть.

Определение давления в анестезии

Хотя использование единиц СИ в медицине общепринято, множество способов выражения давления продолжает применяться, что отражает сложившиеся традиции и практику. Артериальное давление по-прежнему повсеместно выражается в мм рт. ст., так как определение показаний ртутного столба является наиболее распространенным способом измерения давления и используется также для калибровки электронных приборов.

Аналогично этому, величины центрального венозного давления традиционно выражаются в миллиметрах водяного столба (мм вод. ст.).

Атмосферное давление (РВ) вызывает давление, способное поддерживать столб ртути высотой в 760 мм (рис. 15.1).

$$\begin{aligned} 1 \text{ атмосферное давление} &= 760 \text{ мм рт. ст.} \\ &= 1,01325 \text{ бар} \\ &= 750 \text{ торр} \\ &= 1 \text{ абсолютная} \\ &\quad \text{атмосфера (ата)} \\ &= 14,7 \text{ фунтов/кв.} \\ &\quad \text{дюйм} \\ &= 101,325 \text{ кПа} \end{aligned}$$

При оценке давления необходимо указать, принимается ли в расчет атмосферное давление. Так, водолаз, работающий под водой на глубине 10 м, может описываться как испытывающий давление в 1 атм или в 2 абс. атм (2 ата).

Во избежание путаницы при обсуждении сжатых газов в баллонах используется термин «давление в камере». Он означает разность дав-

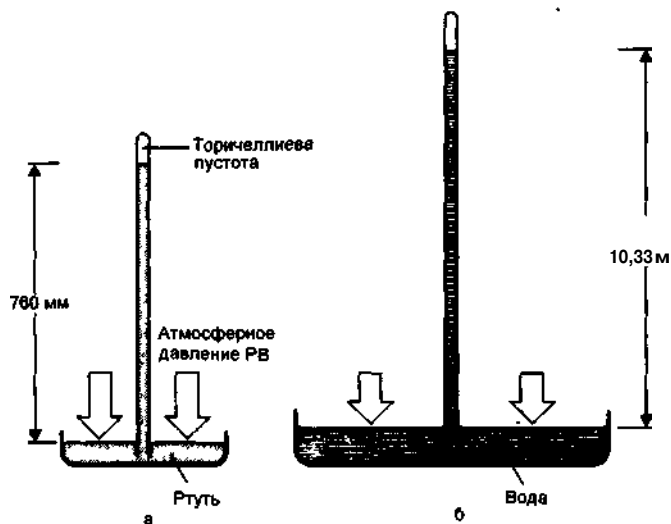


Рис. 15.1. Простой барометр, описанный Торичелли
 а – наполненный ртутью, б – наполненный водой

ления содержимого баллона и окружающего давления. Так, полный баллон с кислородом имеет давление в камере 137 бар, но его содержимое имеет давление в 138 абсолютных бар.

Клапаны выпускных устройств

Клапан Heidbrink является обычным компонентом многих анестезиологических дыхательных систем. В дыхательной системе Magill анестезиолог может изменять силу пружины (пружин) и, следовательно, контролировать давление внутри системы (рис. 15.2). В состоянии равновесия сила, оказываемая пружиной, равна силе газа внутри системы:

$$\text{Сила (F)} = \text{Давление газа (P)} \times \text{Площадь диска (a)}.$$

Современные анестезиологические системы содержат разнообразные выпускные клапаны, в каждом из которых сила устанавливается

таким образом, чтобы обеспечивать механизм выхода газа при достижении давлением установленного уровня. Так, анестезиологическая система может иметь выпускной клапан, работающий на 35 кПа и расположенный на задней стороне аппарата между испарителем и дыхательной системой. Современные вентиляторы могут содержать клапан давления, который установлен на 7 кПа. Гораздо меньшее давление устанавливается на выпускных клапанах, входящих в анестезиологическую систему удаления отработанных газов; они могут работать при давлении в 0,2-0,3 кПа.

Клапаны, понижающие давление (регуляторы давления)

Клапанные регуляторы давления в анестезиологических аппаратах выполняют две важные функции.

1. Они снижают высокое давление сжатых газов до приемлемого

уровня (работают как клапаны, понижающие давление).

2. Они сводят к минимуму флуктуацию давления внутри анестезиологического аппарата, которая требует частого флуометрического контроля.

Современные анестезиологические аппараты рассчитаны на работу с входным давлением газа в 3-4 бар (в Англии обычно 4 бар). Госпитальная система снабжения газами также работает при давлении в 4 бар и, следовательно, не нуждается в регуляторах давления между госпитальной линией подачи газов и анестезиологическим аппаратом. В противоположность этому содержимое баллонов всех медицинских газов, за исключением циклопропана (т.е. кислород, закись азота и CO_2), имеет гораздо большее давление. Таким образом, баллоны с этими газами требуют наличия клапанов, понижающих давление между баллоном и флоуметром.

Принцип работы снижающего давление клапана самого простого типа показан на рис. 15.3. Газ под высоким давлением проходит через клапан, отжимая гибкую диафрагму вперед, в результате чего отверстие закрывается и поступление газа из источника с высоким давлением прекращается.

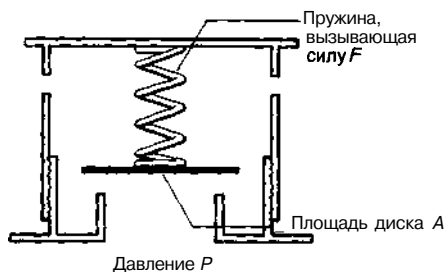


Рис. 15.2. Клапан понижения давления.

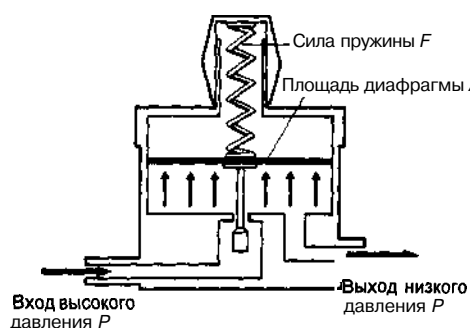


Рис. 15.3. Простой клапан, понижающий давление.

В отсутствие напряжения пружины отношение между сниженным давлением (p) и высоким давлением (P) весьма приблизительно равно отношению площади седла клапана (a) и диафрагмы (A):

$$p/P = a/A.$$

Напряжение пружины создает силу F , устраняющую эффект закрытия клапана. Так, p может повышаться при увеличении силы пружины.

Без пружины простой регулятор давления имеет тот недостаток, что пониженное давление уменьшается пропорционально падению давления в баллоне. Прибавление силы пружины в значительной мере уменьшает (но не устраняет) эту проблему; для ее преодоления новейшие регуляторы давления снабжены дополнительной закрывающей пружиной.

Показанный на рис. 15.4 регулятор S60 M (BOC) является широко используемой в Англии современной моделью. Следует отметить, что высокое давление тяготеет к закрытию клапана.

Регуляторы давления «по требованию»

Это регуляторы, в которых поток газа возникает при приложении рес-

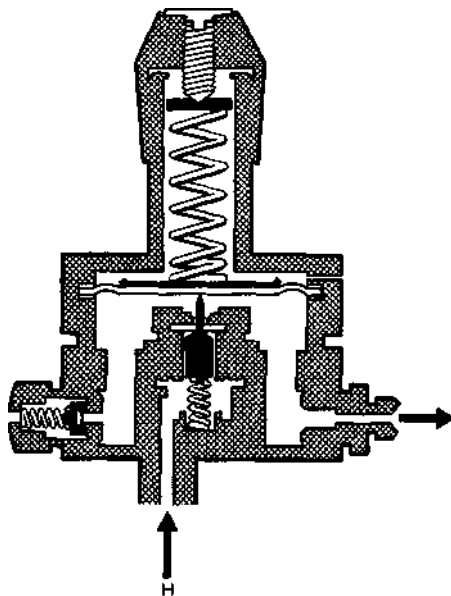


Рис. 15.4. Современный клапан, регулирующий давление регулятор S60 M BOS

пираторного усилия на выходе системы. Клапан Энтонокса имеет двухступенчатый регулятор; принцип его действия показан на рис. 15.5.

Измерение давления в потоке

Газы

Самый простой метод измерения давления газов - измерение с помощью манометра, показанного на рис. 15.6. Манометр может заполняться водой для измерения низкого давления; для измерения высокого давления используется ртуть, которая обладает плотностью, в 13,6 раза превышающей плотность воды. Ясно, что жидкостные манометры непригодны для измерения давления газов и жидкостей в большинстве клинических ситуаций.

В анестезиологической практике давление газов может измеряться

с помощью чувствительных электрических датчиков, аналогичных используемым для измерения внутрисосудистого давления.

Измерительные устройства для определения давления в анестезиологических вентиляторах обычно включают простые aneroidные приборы, работающие по принципу мехов (рис. 15.7), тогда как давление газа (например, в медицинских газовых баллонах) измеряется с помощью прибора Bourdon (рис. 15.8).

Жидкости

В анестезиологической практике измерение давления жидкости требуется при оценке циркуляции. Простой манометр, наполняемый водой, часто используется для определения центрального венозного давления (см главу 20, том 1). Измерение артериального давления осуществляется множеством различных способов.

1. Сфигмоманометрия На верхнюю конечность накладывают сдавливающую манжетку и давление повышают вплоть до прекращения кровотока в плечевой артерии. Давление внутри манжетки измеряется простым ртутным манометром или aneroidным манометром. Ток за манжеткой определяется различными путями:

- а) пальпация лучевой артерии;
- б) аускультация плечевой артерии;
- в) с помощью доплеровского флоуметра на лучевой артерии (метод используется главным образом в педиатрической практике);
- г) с помощью пальцевой плетизмографии;
- д) посредством специальной двойной манжетки, входящей в комплект прибора, называемого осциллонометром.

2. Прямое измерение давления

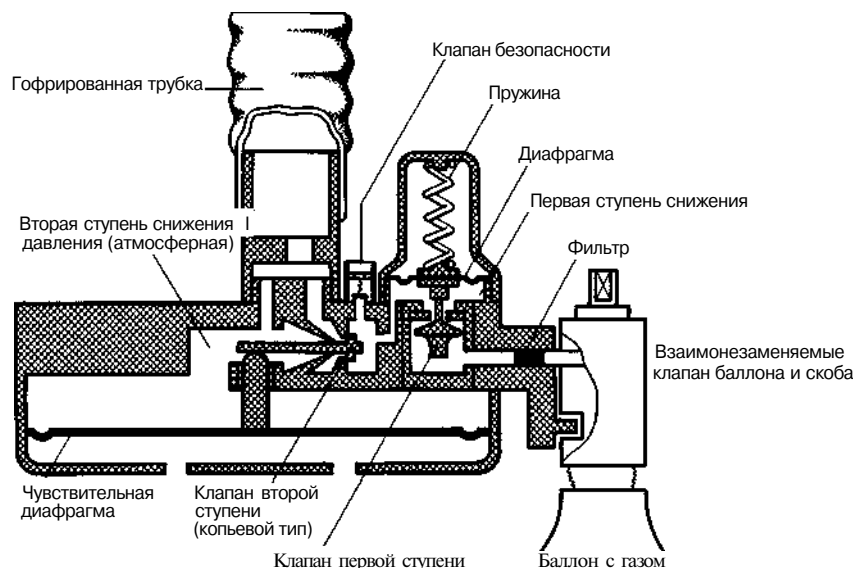


Рис. 15.5. Двухступенчатый регулятор давления (по требованию) Entonox.

электронным датчиком, соединенным посредством наполненного жидкостью столба с канюлей в артериальной системе.

Эти клинические методы измерения артериального давления описаны в главе 20 первого тома.

Ток жидкостей и газов

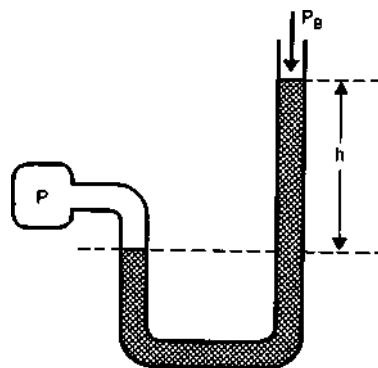
Вязкость определяется как свойство жидкостей или газов, которое обуславливает их сопротивление потоку. Коэффициент вязкости (η) определяется как

$$\eta = \frac{\text{Сила}}{\text{Площадь}} \times \text{Градиент скорости.}$$

В этом контексте градиент скорости равен разности скоростей молекул различных газов или жидкостей при ее делении на расстояние между молекулами (рис. 15.9, б). Единицей коэффициента вязкости является паскаль-секунда.

Жидкости, соответствующие этой

формуле, называются ньютоновскими жидкостями, и η является постоянным для каждой жидкости. Однако некоторые биологические жидкости являются неньютоновскими. Первым примером может служить кровь; ее вязкость изменяется со скоростью кровотока (в результате изменения распределения клеток), а в консервированной крови

Рис. 15.6. Простой жидкостный манометр для измерения давления P .

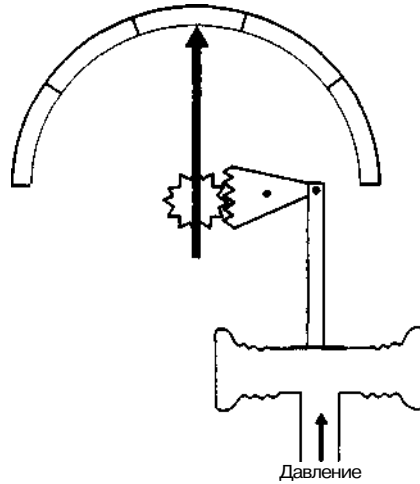


Рис. 15.7. Простой aneroidный измерительный прибор

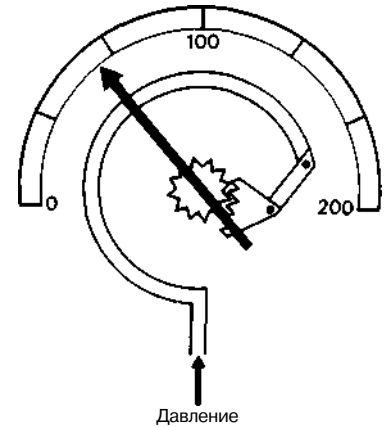


Рис. 15.8. Измерительный прибор типа Bourdon

Повышение давления приводит к натяжению спиральной металлической трубки

со временем (кровь «утоњшается» при хранении).

С повышением температуры вязкость жидкостей уменьшается, а вязкость газа увеличивается.

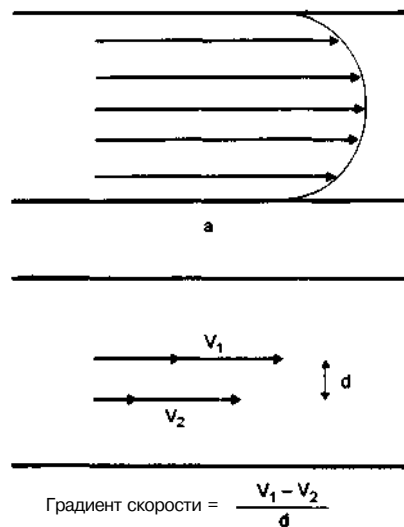


Рис. 15.9. Схематическое изображение ламинарного потока (а) и градиент скорости (б)

Ламинарный поток

Ламинарный поток в трубе показан на рис. 15.9, а. В этой ситуации равномерное движение жидкости осуществляется таким образом, что молекулы в центре потока перемещаются с наибольшей скоростью, тогда как скорость молекул, контактирующих со стенкой трубы, может быть практически нулевой. Линейная скорость аксиального потока может вдвое превышать среднюю скорость потока.

Факторы, определяющие поток в трубе, описываются формулой Хагена- Пуасейя:

$$Q = \frac{\pi P r^4}{8 \eta l},$$

где Q – поток, P – градиент давления в трубе, r – радиус трубы, η – вязкость жидкости и l – длина трубы.

Данная формула применима только к ньютоновским жидкостям. В неньютоновских жидкостях, таких как кровь, повышение скорости потока может изменить вязкость в связи с изменением дисперсности клеток в плазме.

Турбулентный поток

При турбулентном потоке жидкость больше не перемещается упорядоченно, а хаотично образует водовороты и завихрения, как показано на рис. 15.10. Хотя вязкость влияет на ламинарный поток, следует заметить, что она неприменима к турбулентному потоку, на который влияют изменения плотности.

На рис. 15.11 видно, что отношение между давлением и потоком на определенном участке является линейным в пределах определенных границ. Однако с повышением скорости достигается точка (критическая точка, или критическая скорость), при которой ламинарный поток сменяется турбулентным. Критическая точка зависит от ряда факторов, исследованных физиком Рейнольдсом. Эти факторы объединены формулой, используемой для определения числа Рейнольдса:

$$\text{Число Рейнольдса} = v\rho r/\eta,$$

где v – линейная скорость, r – радиус, ρ – плотность и η – вязкость.

Исследования с цилиндрическими трубами показали, что если число Рейнольдса превышает 2000, то вполне вероятен турбулентный поток, тогда как величина ниже 2000 обычно ассоциируется с ламинарным потоком.

Поток жидкостей через отверстие

Возле отверстия диаметр потока превышает его длину. Скорость протекания потока через отверстие зависит от следующего:

- 1) квадратный корень разности давления через отверстие;
- 2) квадрат диаметра отверстия;
- 3) плотность потока, так как при его прохождении через отверстие неизбежно имеется некоторая степень турбулентности.

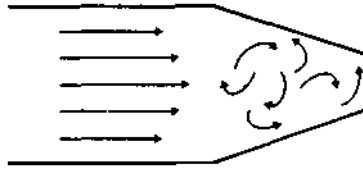


Рис. 15.10. Схематическое изображение турбулентного потока.



Рис. 15.11. Взаимоотношения давления и потока в жидкости являются линейными до критической точки, выше которой поток становится турбулентным

Применение в анестезиологической практике

1. В верхних дыхательных путях при обструкции любой степени тяжести поток неизбежно бывает турбулентным; таким образом, при дыхательных усилиях достигается меньший дыхательный объем, чем при ламинарном потоке. Выраженность турбулентного потока может снижаться при уменьшении плотности газа; в общей клинической практике применяется скорее обогащенный гелием кислород, нежели только кислород (плотность кислорода составляет 1,3, а плотность гелия – 0,16).

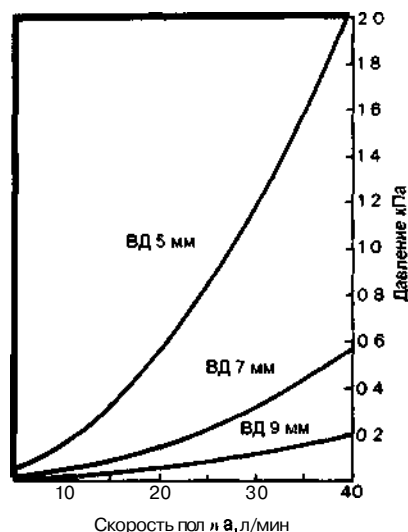


Рис. 15.12. Сопротивление потоку газа в трахеальных трубках различного диаметра
ВД — внутренний диаметр

2. В анестезиологической дыхательной системе резкое изменение диаметра трубы или деформация ее стенки может быть причиной смены ламинарного потока турбулентным. Таким образом, трахеальные и другие дыхательные трубки должны иметь гладкую внутреннюю поверхность, плавные изгибы, без сужений, а также как можно больший диаметр и как можно меньшую длину.

3. Сопротивление дыханию гораздо больше в случае использования трахеальной трубки небольшого диаметра (рис. 15.12).

ИЗМЕРЕНИЕ ГАЗОВОГО ОБЪЕМА

Спирометры

Спирометры могут подразделяться на сухие (например, «Виталограф») и влажные (например, спирометр «Бенедикт Рот»). Спирометры обоих указанных типов измеряют объемы газов в пределах нескольких литров.

Большие объемы газов могут измеряться сухим газометром, инструментом, используемым для измерения объемов в домашних газопроводах.

Для измерения объема газа при анестезии наиболее пригоден респирометр Райта (см. главу 20, том 1).

ИЗМЕРЕНИЕ ПОТОКА

Флоуметры

В конструкции анестезиологических флоуметров используются описанные выше принципы потока газов. Существуют два типа флоуметров: с изменяемым отверстием (постоянное давление) и с фиксированным отверстием (изменяемое давление).

Флоуметры с фиксированным отверстием

Единственным широко применяемым в анестезиологической практике флоуметром с фиксированным отверстием является прибор Бурдона для измерения давления в области отверстия, после которого перепады давления незначительны. Следовательно, скорость потока пропорциональна давлению в проксимальном (по отношению к фиксированному) отверстию, поэтому измерительное устройство может калиброваться в единицах потока.

Флоуметры с изменяемым отверстием

Они могут быть шариковыми или бобинными, как показано на рис. 15.13. Самым распространенным в анестезиологии является бобинный флоуметр, который часто связывается с торговым наименованием ротаметр. Определение значений производится по центру шарика

или по верхнему краю бобины в соответствующих типах флоуметров.

В ротаметре бобина имеет небольшие насечки, обеспечивающие ее вращение. Вращение уменьшает ошибку, обусловленную трением бобины о стенки трубы. Для снижения электростатического заряда и уменьшения прилипания бобины флоуметрические трубки в некоторых современных моделях покрыты тонким слоем оксида олова.

Давление на бобину остается относительно постоянным, генерируя силу, равную силе действующей на нее тяжести. По мере возрастания скорости потока бобина поднимается по трубе и размер кольца между бобиной и стенкой трубы увеличивается. При низких скоростях потока узкое кольцевое пространство между бобиной и стенкой повторяет размеры трубы. При высоких скоростях потока ширина кольца велика относительно высоты бобины и кольцевое пространство формирует отверстие. Таким образом, при низких скоростях потока вязкость газа определяет расположение бобины, тогда как при более высоких скоростях влияние плотности на газ становится более значимым. Следовательно, флоуметры должны калиброваться для каждого отдельного газа.

Пиковый флоуметр Райта зависит от принципа изменяемого отверстия.

Пневмотахограф

Пневмотахограф является инструментом для измерения скорости потока посредством определения падения давления через ламинарное сопротивление (т. е. сопротивление, при котором возникает ламинарный поток).

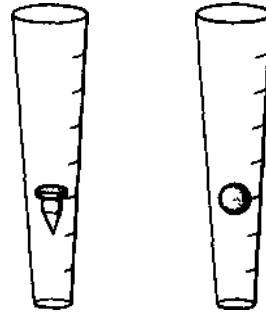


Рис. 15.13. Бобинный (слева) и шариковый (справа) флоуметры в схематическом изображении для показа заострения труб.

Пневмотахограф Флейша (рис. 15.14) включает серию параллельных трубочек, которые генерируют ламинарный поток даже при изменчивой или высокой скорости потока; изменение давления через трубочки определяется с помощью различных датчиков давления. Основной проблемой данного устройства является конденсация водяных паров; для ее предупреждения ламинарный резистор может окружаться нагревательным элементом. Кроме того, нагревание поддерживает постоянную температуру, которая предотвращает ошибки, обусловленные изменениями вязкости газов.

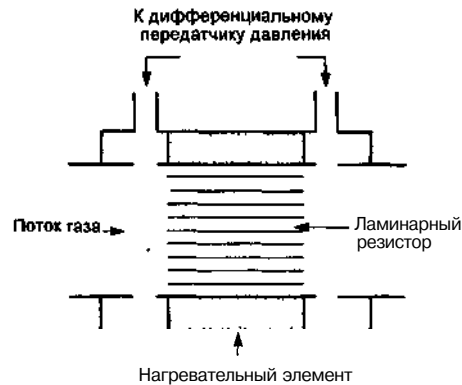


Рис. 15.14. Пневмотахограф Флейша.

Измерение потока жидкости

Существует ряд методов измерения кровотока.

1. *Плетизмография конечности.* Этот простой метод измерения кровотока в конечности влечет за собой временную окклюзию венозного оттока в конечности; последующее повышение объема крови в конечности связано с артериальным притоком. Такое повышение объема можно вычислить либо по объему перемещений в водном контейнере, либо по увеличению охвата конечности, которое определяется с помощью ртутно-резинового измерительного прибора натяжения.

2. *Принцип Фика.* Этот принцип может использоваться при измерении кровотока в различных органах, включая сердце, мозг, печень и почки. Общий МОС можно определить, используя принцип Фика применительно к легким.

Его суть состоит в том, что количество вещества или метчика, поглощенного или выделенного органом в единицу времени, равно продукту кровотока в данном органе и разности концентраций вещества в органе:

Количество

$$\text{Время} = \frac{\text{Поток} \times (A - V) \text{ разность концентраций}}{\text{Количество}}$$

где А — артериальная, V — венозная.

МОС ($\dot{Q}_l$) может вычисляться при определении потребления кислорода ($\dot{V}_{O_2}$) спирометром и содержания кислорода в образцах артериальной (Ca_{O_2}) и смешанной венозной ($C\bar{v}_{O_2}$) крови, одновременно проходящей из лучевой и легочной артерий. Таким образом:

$$\dot{Q}_l = \frac{\dot{V}_{O_2}}{(Ca_{O_2} - C\bar{v}_{O_2})}$$

Типичные значения:

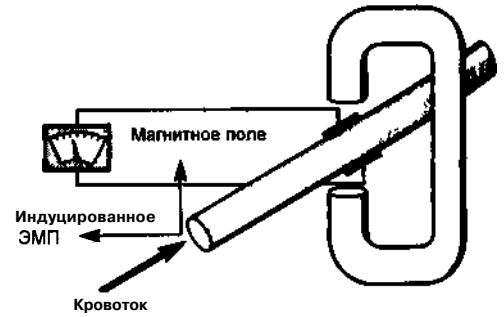


Рис. 15.15. Правило левой руки (правило Фарадея) электромагнитной индукции по принципу, лежащему в основе электромагнитного флоуметра

$$5 \text{ л/мин} = \frac{250 \text{ мл/мин}}{(20 - 15) \text{ мл/дл}}$$

3. *Электромагнитный флоуметр.* Этот инструмент оперирует на основе принципа электромагнитной индукции. При продвижении крови через магнитное поле (которая является проводником электричества) вызывается электрический потенциал, пропорциональный скорости движения крови. Потенциал образуется в плоскости перпендикуляра к магнитному полю и направлению кровотока согласно правилу правой руки Фарадея (рис. 15.15).

4. *Ультразвуковые флоуметры.* Эти приборы обеспечивают качественную, но не количественную информацию о потоке.

5. *Методы разведения красителей и термодилуции.* В клинической практике эти методы используются для измерения МОС (см. главу 20, том 1).

ИНЖЕКТОРЫ

Инжекторы часто называют приборами Вентури, хотя принципы, управляющие таким устройством, были сформулированы Бернулли в 1778 г.,

на 60 лет раньше Вентури. Этот принцип схематически показан на рис. 15.16. При прохождении жидкости через сужение отмечается повышение ее скорости; ниже сужения скорость уменьшается до исходного уровня. В точке А энергия жидкости является как потенциальной, так и кинетической, но в точке В количество кинетической энергии значительно больше из-за повышения скорости. Так как общее энергетическое состояние должно оставаться постоянным, потенциальная энергия в точке В уменьшается, что отражается в снижении давления. Вклад Вентури в инжектор лежит в конструкции трубы после сужения. Для оптимального функционирования необходимо, чтобы жидкость сохраняла ламинарное течение в такой трубе. В трубе Вентури минимальное давление отмечается в области максимального снижения и постепенное расширение диаметра трубы после сужения может индуцировать субатмосферное давление в дистальном конце трубы (рис. 15.17).

Инжекционный принцип можно наблюдать в анестезиологической практике в ряде ситуаций.

1. *Терапия кислородом.* В настоящее время доступны несколько типов кислородных масок, обеспечивающих обогащение воздуха кислородом. При достаточном потоке кислорода (обычно превышающем 4 л/мин) отмечается значительное засасывание воздуха. Это приводит к превышению общим газовым потоком пикового инспираторного потока у пациента, что обеспечивает постоянную концентрацию вдыхаемого кислорода и предотвращает увеличение мертвого пространства аппарата, которое всегда сопровождает использование устройств с низким потоком кислорода (см. главу 3, том 2).

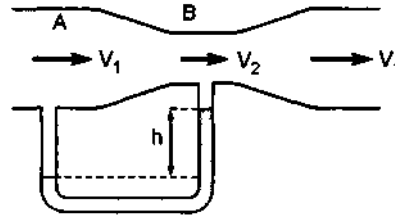


Рис. 15.16. Принцип Бернулли. Объяснения в тексте

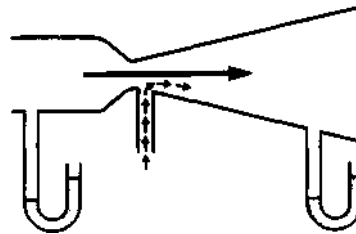


Рис. 15.17. Засасывание жидкости инжектором Вентури.

2. *Небулайзеры.* Они используются для засасывания воды из резервуара. Если правильно расположить отверстие для засасывания воздуха, то вода может распыляться до состояния тумана при высокой скорости газа.

3. *Миниатюрные аппараты для отсасывания.*

4. *Кислородный тент.*

5. *Газовый привод вентилятора* (рис. 15.18).

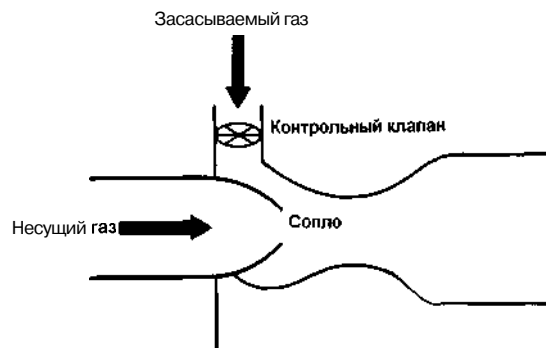


Рис. 15.18. Простой инжектор.

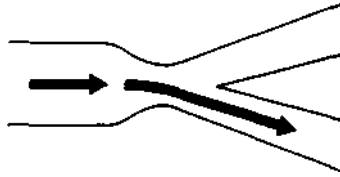


Рис. 15.19. Эффект Coanda

Эффект Coanda

Эффект Coanda описывается как феномен, при котором газ, протекая через трубу с двумя трубками Вентури, склонен проходить по одному или второму ответвлению. Принцип используется в анестезиологических вентиляторах (называемых жидкостными вентиляторами), поскольку применение небольшого давления дистальнее сужения может заставить газ изменить направление (рис. 15.19).

ТЕПЛО И ТЕМПЕРАТУРА

Температура является мерой способности тела получать или терять тепло. Тепло – это энергия, которая может быть передана от одного тела с большей температурой к другому с более низкой температурой.

Термометрия

В системе СИ единицей измерения температуры является кельвин (К). Нулевой точкой отсчета на шкале является точка абсолютного нуля (0 К, или $-273,15^{\circ}\text{C}$), а верхней точкой – тройная точка воды (температура, при которой вода присутствует одновременно в твердом, жидком и парообразном состоянии); эта точка соответствует 273,16 К, или $0,01^{\circ}\text{C}$.

Температура в клинической практике измеряется одним из перечисленных ниже методов.

1 *Ртутный стеклянный термометр.*

2 *Термистор.* Это полупроводник, который демонстрирует снижение электрического сопротивления при повышении температуры.

3. *Термопара.* Она основывается на эффекте Seebeck. При соединении двух металлических проводников в кольцо производится разность потенциалов, пропорциональная разности температур в двух соединениях. Для измерения температуры одно соединение необходимо держать при постоянной температуре.

Теплоемкость

Теплоемкость тела – это количество тепла, требуемое для повышения температуры тела на 1°C ; в системе единиц СИ теплоемкость выражается в джоулях на кельвин.

Специфическая теплоемкость

Специфическая теплоемкость субстанции есть энергия, требуемая для повышения температуры 1 кг субстанции на 1 К. Таким образом:

Теплоемкость = Масса $\times$ Специфическая теплоемкость.

Специфическая теплоемкость различных субстанций представляет определенный интерес для анестезиологов, так как им часто приходится иметь дело с поддержанием температуры тела у пациентов без сознания

Теплопотеря пациента происходит при следующих процессах: 1) кондукция; 2) конвекция; 3) радиация; 4) испарение.

Специфическая теплоемкость газов почти в 1000 раз меньше, чем у жидкостей. Следовательно, увлажнение вдыхаемых газов является более важным методом сохранения тепла, чем согревание сухих газов;

кроме того, использование увлажненных газов минимизирует очень большую энергетическую потерю с испарением жидкости из дыхательных путей.

Кожа человека действует как почти совершенный радиатор; радиационные потери у чувствительных пациентов можно снизить с помощью отражающей алюминиевой фольги («пространственное одеяло»).

ИСПАРЕНИЕ И ИСПАРИТЕЛИ

В жидкости молекулы находятся в состоянии постоянного движения из-за взаимного притяжения вандер-ваальсовыми силами. Некоторые молекулы способны развивать достаточную для ускользания от этих сил скорость и при условии их близкого нахождения к поверхности жидкости могут переходить в парообразное состояние. Повышение температуры жидкости увеличивает ее кинетическую энергию, поэтому все большее количество молекул переходит в пар. Поскольку быстро двигающиеся молекулы переходят в парообразное состояние, общая скорость оставшихся молекул снижается; таким образом, энергетическое состояние и, следовательно, температура жидкой фазы уменьшаются. Количество тепла, требуемое для превращения единицы массы жидкости в пар без изменения ее температуры, называется теплом испарения.

В закрытом сосуде, содержащем жидкость и газ, достигается состояние равновесия, при котором количество молекул, покидающих жидкость, равно количеству молекул, возвращающихся в жидкую фазу. Поэтому концентрация паров при определенной температуре называется насыщенной. Давление насыщенных паров жидкости не зависит

от окружающего давления, но оно возрастает при повышении температуры.

Точка кипения жидкости это та температура, при которой давление ее насыщенных паров становится равным окружающему давлению. Так, на графике, представленном на рис. 15.20, точка кипения каждой жидкости при одной атмосфере – это температура, при которой давление насыщенных паров составляет 101,3 кПа.

Испарители

Существует два типа испарителей:

- 1) испарители «Drawover»;
- 2) испарители «Plenum».

В испарителях первого типа газ проходит через испаритель при дыхании пациента, создавая субатмосферное давление. В испарителях второго типа газ принудительно проталкивается через испаритель давлением источника свежего газа. Следовательно, сопротивление газовому потоку в испарителях «Drawover» чрезвычайно мало, а сопротивление в испарителях «Plenum» может быть достаточно высоким для предупреждения их использования в качестве испарителей «Drawover», хотя в этом нет нужды.

Принципы работы обоих устройств сходны. Если мы рассмотрим простейшую форму испарителя (рис. 15.21), то отметим, что концентрация (C) анестетика в смеси газа у выходного отверстия зависит от ряда факторов, перечисленных ниже.

1. *Давление насыщенных паров* анестетической жидкости в испарителе. Так, высоколетучие агенты (такие как диэтиловый эфир) присутствуют в гораздо более высокой концентрации, чем менее летучие

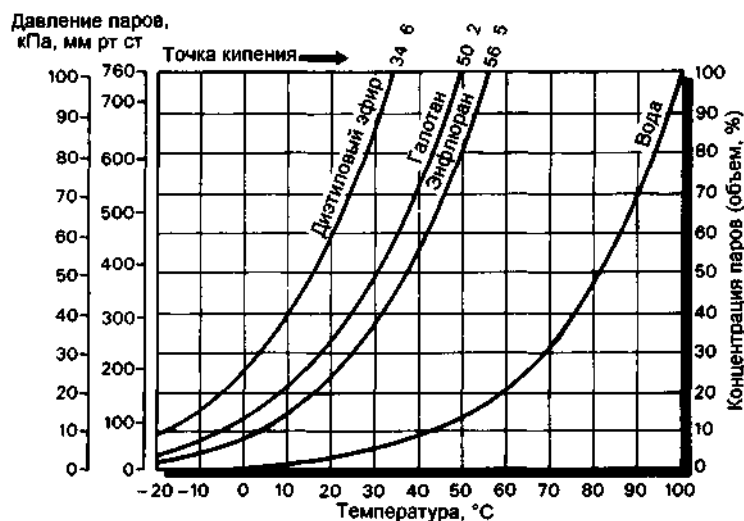


Рис. 15.20. Взаимосвязь давления паров и температуры для различных анестетических агентов.

агенты (т.е. с более низким давлением насыщенных паров), такие как галотан.

2. *Температура* жидкого анестетического агента, поскольку это определяет давление его насыщенных паров.

3. *Отношение разделения*, т.е. скорость потока газа через камеру испарения (F_v) в сравнении с обходным путем ($F - F_v$). Регуляция отношения разделения является

обычным механизмом, посредством которого анестезиолог контролирует концентрацию на выходе испарителя.

4. *Площадь поверхности* анестетического агента в испарителе. Если площадь поверхности во время использования относительно мала, то ток газа через камеру испарения может быть слишком быстрым для достижения полного насыщения газа над жидкостью молекулами анестетика.

5. *Длительность использования*. По мере испарения жидкости в камере испарителя ее температура и, следовательно, давление насыщенных паров снижаются. Это приводит к уменьшению концентрации анестетика в смеси, покидающей выходной порт.

6. *Потоковые характеристики* камеры испарения. В показанном испарителе простого типа газ, проходящий через камеру испарения, может недостаточно смешиваться с парами вследствие расслоения газового потока из-за плохой конструк-

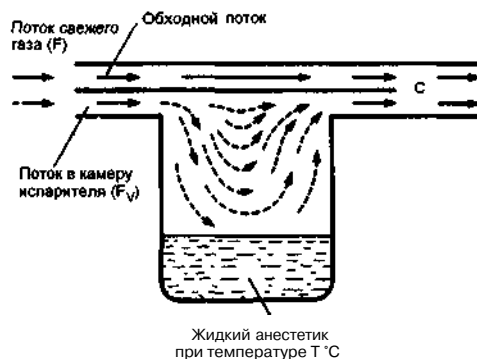


Рис. 15.21. Простой тип испарителя.

ции устройства. Этот недостаток зависит от потока.

Современные анестезиологические испарители преодолевают все вышеперечисленные проблемы. Поддержание полного насыщения может достигаться увеличением поверхности испарения. В моделях испарителей Тес это достигается с помощью фитилей, которые помещаются в жидкий анестетик, что обеспечивает очень большую площадь поверхности. Эффективное испарение и предотвращение расслоения потоков газа при прохождении через камеру испарения достигается обеспечением прохождения газа по концентрической спирали, которая обкладывается матерчатыми фитилями. Другим методом обеспечения полного насыщения является пузырьковое прохождение газа сквозь жидкий анестетик через туфовый диск. Этот метод используется в испарителе **Halox**, а также в испарителе типа «Медный чайник». В этих испарителях окончательная концентрация определяется смешиванием известного потока свежего газа с измеренным потоком полностью насыщенного пара.

Температурная компенсация

Испарители с температурной компенсацией обладают механизмом, вызывающим повышение потока через камеру испарения (т.е. увеличивается отношение разделения) по мере снижения температуры анестетика. В испарителях Тес имеется биметаллический игольчатый контроль (посредством сгибания) клапана, который изменяет поток через выходной порт камеры испарения. В испарителях **ЕМО** и **Ohio** в регулирующем клапане используется механизм мехового типа (укорочение при снижении температуры), в

то время как в испарителе **Drager Varog 19** аналогичную функцию выполняет металлический прут.

В испарителе **Halox** и испарителе типа «Медный чайник» измеряется температура внутри испарителя и скорость потока подбирается по калибровочной шкале. Кроме того, снижение температуры в испарителе типа «Медный чайник» минимизируется конструктивным методом; он включает большую массу меди, которая обеспечивает значительную теплоемкость и эффективное проведение тепла от анестезиологического аппарата, к которому прикреплен испаритель.

Обратное давление (помповый эффект)

Некоторые вентиляторы с газовым приводом (например, **Manley**) вызывают существенное повышение давления на входе и задней панели анестезиологического аппарата. Это давление бывает наивысшим во время фазы вдоха в вентиляторе. Если простейший испаритель, показанный на рис. 15.21, прикрепить к задней панели, то повышенное давление во время вдоха сожмет газ в испарителе; некоторое количество газа в области входного порта испарителя будет вытеснено в камеру испарения, где к нему будет добавлено большее количество пара. Следовательно, имеются волнообразные колебания анестетической концентрации в конце дыхательного цикла.

Этот эффект минимален при использовании эффективных испарителей (т.е. таких, которые полностью насыщают газ в камере испарителя), потому что газ в порте выхода уже насыщен парами. Однако при снижении давления в конце вдоха некоторое количество газа идет ретроградно из порта вдоха и смешивается с проходящим газом. Таким

образом, возможно все-таки временное повышение общей концентрации паров в газовом снабжении пациента. Способы преодоления этих проблем: 1) включение однонаправленного клапана в выходной порт; 2) конструирование камеры прохода и камеры испарения, которые имеют одинаковые объемы, так что газ в каждой из них будет сжиматься и расширяться одинаково; 3) конструирование длинной выходной трубы для камеры испарения таким образом, чтобы ретроградный ток из камеры испарения не мог достигнуть канала прохода (как в испарителях Mark 3 Tec).

ВЛАЖНОСТЬ И УВЛАЖНЕНИЕ

Абсолютная влажность есть масса водяных паров, присутствующих в данном объеме газа. Относительная влажность есть отношение массы водяных паров в данном объеме газа к массе, требуемой для насыщения этого объема при одинаковой температуре.

Относительная влажность (ОВ) может выражаться как: $ОВ = \frac{\text{Имеющееся давление пара}}{\text{Давление насыщенного пара}}$. В повседневной практике относительная влажность может измеряться с помощью перечисленных ниже приборов.

1. *Волосной гигрометр*. Он действует по принципу удлинения волоса при повышении влажности; длина волоса контролируется стрелкой. Это простое устройство может устанавливаться на стене. Разумнее всего измерять влажность в пределах 15-85% относительной влажности.

2. *Влажный и сухой «луковичный» гигрометр*. Сухой термометр измеряет действительную температуру, а влажный – температуру, пониженную в результате охлаждающего эффекта испарения воды. Скорость

испарения связана с влажностью окружающего газа, и разность двух температур является мерой окружающей влажности; относительная влажность получается табличным способом.

3. *Гигрометр Regnault*. Он состоит из тонкой серебряной трубки, содержащей эфир, и термометра, измеряющего температуру эфира. Воздух нагнетается через эфир для инициирования испарения, охлаждая тем самым серебряную трубку. Когда контактирующий с трубкой газ насыщается водяными парами, он конденсируется в виде влаги на светлом серебре. Температура, при которой это происходит, известна как точка росы. Относительная влажность рассчитывается на основании этой температуры по таблицам.

Увлажнение в дыхательных путях

Поступающий в респираторный тракт воздух полностью насыщается в трахее при температуре 37 °C. В таких условиях давление насыщенных паров воды составляет 6,3 кПа (47 мм рт. ст.); это представляет фракционную концентрацию в 6,2%. Концентрация воды составляет 44 мг/л. При 21 °C насыщенные водяные пары содержат 2,4% паров, или 18 мг/л. Таким образом, имеется существенная возможность потери воды и тепла пациентом при вентилиции легких сухими газами.

Существует три способа увлажнения вдыхаемых газов: 1) тепловой увлажнитель (водный испаритель); 2) небулайзер; 3) конденсаторный увлажнитель (известный также как обменный увлажнитель тепла и влаги).

Увлажнитель с паровой водной баней является простым устройством для нагревания воды до 45-60 °C. Подобные устройства имеют ряд

потенциальных проблем, включая инфекцию, если температура воды падает ниже 45°C , ожоги дыхательных путей пациента при температуре выше 60°C (такие высокие температуры могут использоваться для предотвращения роста бактерий) и конденсирование водяных паров в анестезиологических дыхательных трубках. Эти устройства имеют примерно 80% эффективность.

Некоторые небулайзеры основаны на эффекте системы Вентури: поток газа засасывает воду, которая распыляется на множество мелких капелек. Ультразвуковые небулайзеры работают при оседании распыленных капелек на поверхности, вибрирующей с частотой 2 МГц. При этом частицы воды разбиваются на чрезвычайно мелкие капли. Основная проблема небулайзеров – возможное перенасыщение водой вдыхаемых газов и водная перегрузка пациента.

Конденсаторный увлажнитель (или искусственный нос) может состоять из простых проволочных петель, вставляемых между трахеальной трубкой и анестезиологической дыхательной системой. В последнее время были предложены новые увлажнители, сконструированные из свернутой гофрированной бумаги. Эффективность этих устройств – примерно 70%.

РАСТВОРЫ ГАЗОВ

Газовый закон Генри гласит: при данной температуре количество газа, растворенного в воде, прямо пропорционально парциальному давлению газа в состоянии равновесия с жидкостью. При нагревании жидкости и повышении температуры парциальное давление ее паров увеличивается. Поскольку окружающее давление остается постоянным, пар-

циальное давление любого газа должно снижаться.

Обычно под термином «напряжение» понимается парциальное газовое давление, создаваемое в растворе молекулами газа.

Коэффициент растворимости

Коэффициент растворимости **Bunsen** – это объем газа, который растворяется в единице объема жидкости при данной температуре при том условии, что он находится в состоянии равновесия с жидкостью при давлении в 1 атм.

Коэффициент растворимости **Ostwald** – это объем газа, растворяющийся в единице объема жидкости при данной температуре. Так, коэффициент растворимости **Ostwald** не зависит от давления.

Коэффициент **разделения** – это отношение количества вещества в одной фазе к его количеству в другой фазе; каждая фаза пребывает в состоянии равновесия при идентичном объеме. Как и в случае с коэффициентом **Ostwald**, необходимо определить температуру, а не давление. Коэффициент разделения применим к двум жидкостям, а коэффициент **Ostwald** – к разделению между газом и жидкостью.

ДИФфуЗИЯ И ОСМОС

Если поместить две различные жидкости или два разных газа в два сосуда, разделенные непроницаемой перегородкой, которую затем удалить, то произойдет постепенное смешивание в результате кинетической активности каждой молекулы. Это показано на рис. 15.22. Законом, управляющим этим процессом, является закон Фика о диффузии, который гласит: скорость диффузии вещества через единицу площади пропорциональна концентрационному

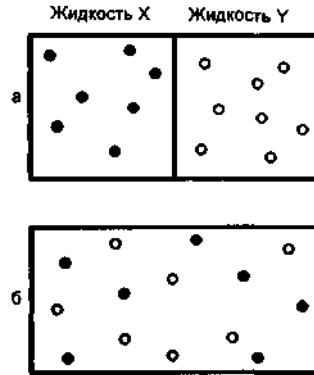


Рис. 15.22. Диффузия жидкостей.

а- жидкости X и Y отделены перегородкой;
б- смешивание жидкостей после удаления перегородки

градиенту. Согласно закону Грэма (применим только к газам), скорость диффузии газа обратно пропорциональна квадратному корню его молекулярной массы.

На рис. 15.22, б показано смешивание жидкостей X и Y после удаления перегородки. Существуют, однако, биологические мембраны, разделяющие газы, или мембраны, разделяющие газ и жидкости.

На скорость диффузии газов может влиять природа мембраны. В легких альвеолярная мембрана является влажной и поэтому может рассматриваться как водная пленка. Таким образом, диффузия газов через альвеолярную мембрану зависит не только от свойств диффузии, описанной выше, но и от растворимости газов в водной пленке. Поскольку CO_2 является высокорастворимым по сравнению с кислородом, он легче диффундирует через альвеолярную мембрану, несмотря на больший градиент парциального давления для кислорода.

Осмоз

В приведенных выше примерах мембраны проницаемы для любых

веществ. Однако биологические мембраны обычно бывают полупроницаемыми, т. е. они позволяют проход некоторых субстанций, оставаясь непроницаемыми для других. Это показано на рис. 15.23. На рис. 15.23, а первоначально равные объемы воды и раствора глюкозы разделены полупроницаемой мембраной. Молекулы воды свободно проходят через мембрану и разводят раствор глюкозы (рис. 15.23, б). С помощью гидростатического давления (рис. 15.23, в) можно предотвратить процесс перехода молекул воды; так, давление (Р) равно осмотическому давлению, вызываемому раствором глюкозы.

Вещества в разведенном растворе ведут себя в соответствии с газовыми законами. Так, 1 г молекулярной массы растворенного вещества занимает 22,4 л растворителя и вызывает осмотическое давление в 1 бар при 273 К. Здесь применим и закон Дальтона: общее осмотическое давление смеси растворов равно сумме осмотического давления, вызываемого каждым веществом по отдельности.

Осмотическое давление раствора зависит от количества растворенных частиц в 1 л. Так, молярный раствор вещества, которое ионизируется на две частицы, вызывает осмотическое давление, вдвое превышающее давление, создаваемое молярным раствором неионизирующегося вещества.

Термин «осмолярность» отражает осмотическое давление, создаваемое всеми веществами в жидкости. Таким образом, это сумма отдельных молярностей каждой частицы.

Термин «осмолярность» определяет количество осмолей на 1 кг воды или другого растворителя (тогда как осмолярность выражается в осмолях на 1 л растворителя). Таким образом, осмолярность может незначительно отличаться от

осмоляльности в результате изменений плотности, которые обусловлены влиянием температуры на объем, хотя в биологическом смысле это различие ничтожно мало

В системе кровообращения вода и большинство ионов свободно проходят через эндотелиальный эпителий, но плазменные протеины не проникают в интерстициальную жидкость. Термин «онкотическое давление» используется при описании осмотического давления, вызываемого одними плазменными протеинами. Онкотическое давление плазмы относительно мало (примерно 1 мосмоль/л) в сравнении с общим осмотическим давлением, создаваемым плазмой (примерно 300 мосмоль/л).

ЭЛЕКТРОБЕЗОПАСНОСТЬ

Каждый день анестезиолог контактирует с большим количеством оборудования, работающего в основном на электрическом токе, это оборудование включает в себя мониторы, некоторые вентиляторы, аспираторы, дефибрилляторы и аппаратуру для диатермии.

В то время как полное освоение такого оборудования и режимов его работы может зависеть от детального знания электроники, аппаратура как таковая может безопасно использоваться по типу «черного ящика» (т.е. внутренности ящика могут оставаться загадкой, но анестезиолог должен быть знаком с контролем работы и возможными неисправностями или, как в случае с записывающими устройствами, причинами артефактов).

В этой короткой главе невозможно изложить подробно принципы действия электроники и электроники, однако необходимо подчеркнуть некоторые элементы, способные привести к снижению безопас-

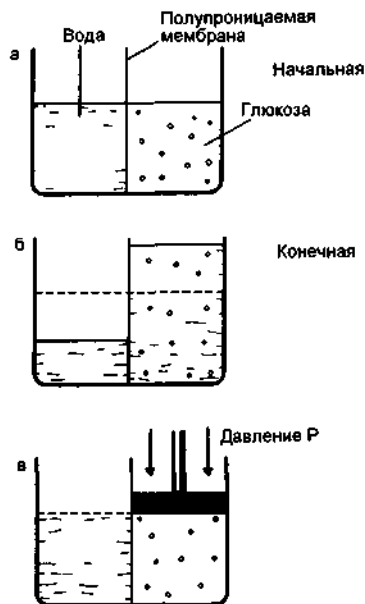


Рис. 15.23. Схематически представленное осмотическое давление

а — вода и глюкоза помещены в два отсека, разделенные полупроницаемой мембраной, б — при установлении равновесия вода проходит в отсек глюкозы для уравнивания осмотического давления, в — магниту осмотического давления устраняется гидравлическим давлением Р, прикладываемым к глюкозе для предотвращения движения воды в отсек глюкозы.

ности анестезиолога и пациента в операционной.

В Англии электроснабжение осуществляется в основном от источника тока в 240 В и частотой в 50 Гц, а в США — соответственно 110 В и 60 Гц. Такие величины напряжения потенциально опасны, хотя риск связан главным образом с током, проходящим по телу пациента.

$$\text{Ток (I)} = \frac{\text{Напряжение (V)}}{\text{Сопротивление (R)}} \quad (\text{закон Ома})$$

При оценке переменного тока необходимо заменить сопротивление импедансом, поскольку импе-

данс учитывает наличие емкости и сопротивления. Постоянный ток не проходит через емкость; сопротивление емкости обратно пропорционально частоте переменного тока.

Если повышающийся электрический ток при 50 Гц проходит через тело, то сначала возникает ощущение подергивания при силе тока в 1 мА. Повышение тока усиливает боль и вызывает спазм мышц до тех пор, пока сила тока в 80–100 мА не приведет к аритмиям и фибрилляции желудочков.

Повреждение ткани переменным током также связано с плотностью тока; ток, проходящий через небольшую площадь, более опасен, чем ток, проходящий через гораздо большую площадь. Другие факторы, связанные с вероятностью возникновения фибрилляции желудочков, включают длительность прохождения тока и его частоту. Радиочастоты (той же величины, что используются в диатермии) неспособны вызвать фибрилляцию сердца.

Из закона Ома следует, что сила тока зависит от силы сопротивления току. Обычно для снижения риска серьезных повреждений током анестезиологи в операционных носят антистатическую обувь, а пол в помещении сделан из антистатического материала. Это обеспечивает большее сопротивление (см. ниже).

Существует три типа электроизоляции, предназначенной для минимизации риска формирования пациентом или анестезиологом части электрического контура между фазовым проводником какого-либо блока оборудования и землей.

1. Оборудование I класса. Большинство питающих кабелей имеют три провода (фаза, ноль и земля). Земля присоединяется ко всем проводящим частям, и в случае неправильного использования, приводя-

щего к короткому замыканию на корпусе, ток течет в землю и напряжение разряжается.

2. Оборудование II класса. Оно не имеет защиты заземлением. Кабель питания имеет только фазу и ноль и является кабелем с «двойной изоляцией». Корпус обычно сделан из непроводящих материалов.

3. Оборудование III класса. Оно снабжается от источников с очень низким напряжением, продуцируемым вторичным трансформатором, расположенным на некотором расстоянии от прибора. Напряжение не превышает 24 В переменного тока или 50 В постоянного тока. Электрические согревающие одеяла в этом смысле вполне безопасны.

Изолирующий контур

Все современное мониторное оборудование использует изолирующие трансформаторы. Поэтому пациент подсоединяется только ко второму контуру трансформатора, который не заземлен. Таким образом, даже в случае попадания пациента между контуром с током вторичного трансформатора и землей не происходит передачи тока в землю.

Микрошок

Большая часть энергоснабжения может индуцировать ток в других контурах или блоках инструментов. Результирующий электрический ток называется током утечки и может пройти в землю через пациента или анестезиолога. Хотя токи очень малы, они могут представлять проблему для пациентов с кардиостимуляторами или внутрисердечными мониторными катетерами, заполненными изотоническим раствором хлорида натрия.

Международная электротехническая комиссия разработала рекомендации (принятые Британским институтом стандартов), определяющие уровни допустимых **токов** утечки и токов в пациенте от разных типов электрического медицинского оборудования.

ПОЖАРЫ И ВЗРЫВЫ

Хотя за последние 20-30 лет применение взрывоопасных анестетиков значительно снизилось, эфир по-прежнему часто используется во многих странах. Кроме того, в операционной могут утилизироваться другие легковоспламеняющиеся агенты, например спирт для обработки кожи. Поэтому анестезиолог должен иметь ясное представление о риске возникновения пожара в операционной.

Возгорание происходит в том случае, когда топливо подвергается воспламенению. Большие пожары отличаются от воспламенения быстрой и более опасной скоростью возгорания материала. Возгорание становится взрывом в том случае, если воспламенение происходит достаточно быстро для образования волны давления, которая в свою очередь вызывает звуковую волну. Если эти волны давления обладают достаточной энергией для воспламенения топлива, то возгорание бывает чрезвычайно сильным и называется детонацией.

Возгорание включает три компонента:

- 1) топливо;
- 2) кислород или другое вещество, способное поддерживать горение;
- 3) источник возгорания, т. е. источник тепла, достаточного для поднятия температуры топлива до

точки его возгорания. Это количество тепла называется активационной энергией.

Топливо

Современные летучие анестетики (галотан, энфлюран и изофлюран) не воспламеняются и не взрываются ни в кислороде, ни в воздухе при комнатной температуре.

Масла и смазочные материалы изготавливаются на нефтяной основе и представляют собой прекрасное топливо. В присутствии **высокого** давления кислорода, закиси азота или сжатого воздуха эти легковоспламеняемые вещества могут спонтанно возгораться; данное явление называется дизелированием (по аналогии с дизельным топливом). Поэтому масла и смазки не должны использоваться при подаче сжатого воздуха, закиси азота или кислорода.

Хирургический спирт легко возгорается на воздухе, а при наличии кислорода или закиси азота риск повышается. Другие неанестетические воспламеняемые вещества включают метан в кишечнике (который может воспламениться при диатермии во вскрытом кишечнике), бумажные повязки и пластик, находящиеся в оперблоке.

Эфир на воздухе горит медленно голубоватым пламенем, но его смеси с кислородом или закисью азота всегда взрывоопасны. Предполагается, что если отменить применение эфира за 5 мин до воздействия источника возгорания, то возгорание выдыхаемого пациентом газа мало вероятно при условии использования открытого контура после отмены эфира.

Стохиометрическая концентрация топлива и окисляющего агента — это концентрация, при которой все взрывоопасные пары и агенты пол-

ностью утилизируются. Поэтому большинство сильных реакций имеет место в стехиометрических смесях; по мере смещения концентрации топлива в сторону от стехиометрического ранжира реакция постепенно ослабевает до тех пор, пока не будет достигнут уровень (граница возгорания), при котором воспламенения не происходит.

Для эфира границы возгорания составляют 2–82% в кислороде, 2–36% – в воздухе и 1,5–24% – в закиси азота. Стехиометрическая концентрация эфира в кислороде составляет 14%; существует риск взрыва эфира в кислороде при концентрации 12–40%. В воздухе стехиометрическая концентрация эфира составляет 3,4%, поэтому взрыва не происходит.

Поддержание горения

Следует помнить, что по мере увеличения концентрации кислорода повышается вероятность возгорания топлива и превращения реакции из возгорания во взрыв.

Закись азота поддерживает горение. Во время лапароскопии имеется риск перфорации кишечника и выхода метана или водорода в перитонеальную полость. Следовательно, использование закиси азота для пневмоперитонеума при проведении этой процедуры не рекомендуется; предпочтительно применение CO_2 , поскольку он не поддерживает горения (кроме того, он гораздо более растворим в крови, чем закись азота, что уменьшает риск газовой эмболии).

Источники возгорания

Двумя основными источниками возгорания в операционной являются статическое электричество и диатермия.

Статическое электричество

Статические заряды возникают на непроводящих материалах, таких как резиновые матрасы, пластиковые подушки и простыни, шерстяные одеяла, нейлоновые и териленовые чулки, резиновые покрытия стульев и непроводящие части анестезиологических аппаратов и дыхательных систем.

Диатермия

Диатермическое оборудование стало неотъемлемым элементом хирургической практики. Однако его не следует использовать в присутствии взрывоопасных агентов.

Другие источники возгорания

1. Неисправное электрическое оборудование.
2. Тепло от эндоскопов, термокоагуляторов, лазеров и др
3. Электрические искры от переключателей моторов, рентгеновских установок и др.

Предотвращение накопления статического заряда

Следует использовать антистатические проводящие материалы вместо непроводящих материалов. Сопротивление антистатических материалов должно быть между 50 и 10 кОм/см.

Все материалы должны обеспечивать утечку статического заряда через пол операционной. Однако если электропроводность пола слишком высока, то имеется риск поражения током человека при его падении между источником тока и землей. Следовательно, пол в опе-

рационной нужно делать с сопротивлением 25-50 кОм при измерении между двумя электродами на расстоянии 1 м. Это обеспечивает постепенный разряд статического электричества в землю. Персоналу следует носить обувь из проводящего материала (каждый ботинок, туфля или др. с сопротивлением между 0,1-1 МОм).

Влажность облегчает утечку статических зарядов по поверхности пола. Риск искрения от разряда аккумулярованного статического элект-

ричества снижается при поддержании относительной влажности атмосферы на уровне выше 50%.

РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

- Mushin W.W., Jones P.L.*, 1987, Physics for the anaesthetist, 4th edn. Blackwell Scientific Publications, Oxford.
- Parbrook G.D., Davis P.D., Parbrook E.O.*, 1985, Basic physics and measurement in anaesthesia, 2nd edn. Heinemann, London.
- Sykes M.K., Vickers M.D., Hull C.J.*, 1981, Principles of clinical measurement, 2nd edn. Blackwell Scientific Publications, Oxford.

16. Анестезиологическое оборудование

Значение четкого понимания и прочного знания анестезиологом работы всего анестезиологического оборудования, применяемого в повседневной практике, невозможно переоценить. Хотя первичная неработоспособность оборудования нечасто рассматривается в обзорах, посвященных анестезиологической заболеваемости и летальности, недостаточное знание функциональных особенностей оборудования отражается в этих обзорах как причина заболеваемости и летальности. Это особенно важно в отношении вентиляторов, где в результате незнания работы оборудования пациент может подвергаться риску гипоксемии и (или) гиперкапнии.

Анестезиологу совершенно необходимо удостовериться в четком функционировании оборудования, прежде чем начать работу с пациентом. В некотором отношении рутинная проверка анестезиологического оборудования напоминает проверочные действия пилота перед полетом самолета. Нежелательные явления во время анестезии развиваются с большой скоростью, и при столкновении с ними (в случае возникновения внезапной катастрофы) анестезиолог должен быть заранее уверен, что оборудование, которое он намерен использовать, функционирует правильно.

Целью этой главы является

краткое описание аппаратов, которые используются для доставки газов от их источников к легким пациента. Совершенно ясно, что детальное описание эквивалентных моделей, выпускаемых всеми изготовителями, невозможно в рамках этой главы. Поэтому основное внимание здесь будет сосредоточено лишь на важнейших моментах и некотором наиболее распространенном оборудовании.

Анестезиологическое оборудование принято последовательно описывать от источника газового снабжения до точки доставки газа к пациенту. Эта последовательность показана в табл. 16.1.

ГАЗОВОЕ СНАБЖЕНИЕ

Основное снабжение анестезиологическими газами

В большинстве современных госпиталей имеется трубопроводная система медицинских газов и вакуума (ТСМГВ). Это избавляет от необходимости иметь большое количество баллонов в оперблоке. Обычно в резерве находится лишь несколько баллонов, которые присоединены к анестезиологическим аппаратам.

Преимуществами ТСМГВ являются снижение расходов, отсутствие необходимости транспортировки бал-

Таблица 16.1. Классификация анестезиологического оборудования, описанного в настоящей главе

Снабжение газами

От источников за пределами операционной
Из баллонов в операционной (вместе с соединениями)

Анестезиологические аппараты

Блоки
Баллоны
Понижающие клапаны
Флоуметры
Испарители

Элементы безопасности анестезиологических аппаратов

Анестезиологические дыхательные системы

Вентиляторы

Аппаратура, используемая для удаления отработанных анестезиологических газов

Аппаратура, используемая для соединения пациента с анестезиологической дыхательной системой

Ларингоскопы
Анестезиологические маски и воздуховоды

Трахеальные трубки

Дополнительная аппаратура для воздушных путей

Щипцы
Гортанные пульверизаторы
Бужы
Роторасширители
Стилеты
Катетерные наборы

лонов и избавление от нежелательных сюрпризов в связи с прекращением подачи газа из баллона. Однако были опубликованы некоторые сообщения о смертельных случаях и заболеваниях вследствие неправильного соединения шлангов с источниками газов.

ТСМГВ включает пять отделов:

- 1) основное хранилище;
- 2) распределение трубопроводов по госпиталю;
- 3) концевые выводы, обычно расположенные на стене или потолке оперблока и других помещений;

4) гибкие шланги, соединяющие конечные выходы и анестезиологические аппараты;

5) соединения между гибкими шлангами и анестезиологическими аппаратами.

Ответственность за 1-3-й разделы лежит на инженерном и фармацевтическом отделах. Внутри операционной анестезиолог частично ответствен за проверку функционирования разделов 4 и 5 (см. выше).

Основное хранилище

Кислород

В небольших госпиталях кислород может доставляться ТСМГВ из нескольких соединенных между собой баллонов. Однако в крупных госпиталях система доставки начинается от хранилища жидкого кислорода. Жидкий кислород хранится при температуре примерно -165°C под давлением 10,5 бар в гигантских **хранилищах-термосах – вакуумных изолированных испарителях (ВИИ)**. Некоторое количество тепла проходит из окружающей среды через изолирующий слой между двумя стенками хранилища, повышая испарение и давление внутри камеры. Давление поддерживается на постоянном уровне посредством передачи газообразного кислорода в трубопровод (через обогревающее устройство). Однако если давление превышает 17 бар, то открывается клапан безопасности и выпускается излишний кислород. При недостаточном поступлении кислорода, испаряющегося с поверхности ВИИ, снижается давление и открывается клапан, который обеспечивает подачу жидкого кислорода в испаритель, откуда газ поступает в трубопровод.

Агрегаты для получения жидкого кислорода располагаются на неко-

тором расстоянии от зданий госпиталя ввиду риска пожара. Даже при наличии в госпитале агрегата для выработки жидкого кислорода необходимо иметь резервный запас баллонов с кислородом на случай недостаточного снабжения.

Концентраторы кислорода. В последнее время кислородные концентраторы используются для снабжения госпиталей, и вполне вероятно, что их применение в будущем увеличится. Концентратор кислорода основан на способности искусственного зеолита поглощать молекулы азота. Такие устройства не производят чистого кислорода, но обычно его концентрация превышает 90%; остальная часть состоит из азота, аргона и других инертных газов. Для бытового использования существуют небольшие концентраторы.

Закись азота

Закись азота и Энтонкс могут доставляться из соединенных вместе баллонов так же, как в случае с кислородом.

Медицинский сжатый воздух

Сжатый воздух поступает в ТСМГВ из блока баллонов. Требуется медицинское качество газа, так как промышленный сжатый воздух может содержать мелкие частицы масла.

Трубопроводный медицинский вакуум

Он обеспечивается работой большого вакуумного насоса, который делает выхлоп через фильтр и глушитель. Для этого предназначено отверстие на уровне крыши, откуда газы идут в атмосферу. Выражавшиеся ранее опасения относительно возможности растворения летучих анестетиков в смазке вакуумного

насоса (что может привести к нарушениям в его работе) впоследствии не подтвердились.

Концевые выводы

С 1978 г. в Англии проводилась стандартизация концевых выводов, но универсального стандарта нет.

Наиболее часто в операционных можно видеть семь типов концевых выводов. Выводы имеют цветовую маркировку, а также взаимозаменяемые соединения, специфичные для каждого газа.

1. Вакуум (желтого цвета). Необходимо поддержание давления на выводе не менее 53 кПа (400 мм рт. ст.), что обеспечивает свободный воздушный поток по меньшей мере в 40 л/мин.

2. Сжатый воздух (черно-белого цвета) при 4 бар. Используется для дыхательных систем и вентиляторов.

3. Воздух (черно-белого цвета) при 7 бар. Используется только в качестве привода для пневматических инструментов и обычно применяется в ортопедических операционных.

4. Закись азота (голубого цвета) при 4 бар.

5. Кислород (белого цвета) при 4 бар.

6. Система удаления отработанных газов. Имеется большое разнообразие выводов системы удаления отработанных газов из операционной. Пассивные системы рассчитаны на работу со стандартным 30-миллиметровым коннектором.

Какой бы современной ни была устанавливаемая трубопроводная система или какие бы ремонтные работы ни проводились в уже действующей системе, уполномоченный член фармацевтической бригады обязан протестировать получаемый

из выводов газ с помощью кислородного анализатора. Неправильная работа смесителя кислорода с воздухом может привести к поступлению сжатого воздуха в кислородный трубопровод и образованию гипоксической анестетической смеси. Ввиду этого следует рутинно использовать кислородный анализатор во время анестезии.

Проверка газоснабжения аппарата

Перед каждой анестезиологической процедурой необходимо проверить газовое снабжение анестезиологического аппарата, чтобы удостовериться, что газ, получаемый из системы, аналогичен газу, проходящему через соответствующий флоуметр. Это проверка на правильность соединения трубопроводов. Необходимо проверить аппараты в операционной и в комнате для проведения анестезии. Рекомендуются перечисленные ниже процедуры.

1. Проверить наличие баллонов, правильность расположения коннекторов, а также закрытие вентиля.

2. Открыть клапаны флоуметров кислорода и закиси азота на 2-3 оборота и убедиться в том, что все остальные закрыты. Не должно быть тока.

3. Открыть баллон с кислородом. С помощью кислородного манометра удостовериться, что в баллоне достаточно кислорода. Установить кислородный флоуметр для обеспечения потока в 4 л/мин. Если имеется какой-либо поток во флоуметре с закисью азота, то от использования аппарата следует отказаться.

4. Открыть баллон с закисью азота и убедиться в наличии потока во флоуметре. Если кислородный флоуметр определяет повышение

потока, то аппарат не следует использовать.

5. Установить в рабочее положение кислородный сигнализатор («тревога») в случае отсутствия автоматике.

6. Отключить кислород. Убедиться в полном опускании бобины на дно трубки. Убедиться в работоспособности кислородного сигнализатора тревоги. Если кислородный флоуметр регистрирует какой-либо поток при открытом закисно-азотном баллоне, то аппаратом не следует пользоваться.

7. Установить шланг в стенной конечный вывод для кислорода. Это может отменить работу сигнализатора тревоги. Использовать ярлык, с тем чтобы удостовериться в правильном соединении. Проверить кислородный флоуметр, который по-прежнему должен показывать уровень потока в 4 л/мин.

8. Закрыть баллон с закисью азота. Если бобина закиси азота демонстрирует какой-либо поток при закрытом баллоне с закисью азота, то аппарат не следует использовать.

9. Вставить закисно-азотный коннектор в систему и навесить ярлык. Если имеются какие-либо изменения в положении кислородной бобины, то аппарат не следует использовать.

10. Закончить проверку при помощи окклюзии выводов на аппарате и убедиться в срабатывании клапана сброса давления на задней панели аппарата.

БАЛЛОНЫ

Современные баллоны сделаны из молибденовой стали. Они периодически проверяются изготовителем для подтверждения их способности выдерживать гидростатическое давление, существенно превышающее таковое при нормальном применении. Каждый сотый баллон разре-

зают на полоски для проверки металла на сжатие, растяжение и изгиб.

Баллоны для медицинских газов гидравлически проверяются каждые 5 лет, и тесты регистрируются маркировочным штампом на горловине баллона.

Выпускаются различные по окраске и размерам баллоны в соответствии с поставляемым газом.

Баллоны состоят из корпуса и буртика, содержащего направляющие устройства, которые подходят к клапанному блоку с игольчатым индексом, клапану типа «бычий нос» или клапану с ручным вентилем.

Система игольчатого индекса предотвращает несовместимое соединение баллонов с различными газами. Производятся клапаны с игольчатым индексом и для меньших баллонов с кислородом и закисью азота (а также с CO_2), которые могут присоединяться к анестезиологическому аппарату. Штырьки на входном коннекторе входят в соответствующие отверстия на клапане баллона.

Полные баллоны обычно поставляются с пластиковым порошковым покрытием для предотвращения загрязнения. Это покрытие не следует удалять до момента при-

соединения баллона к анестезиологическому аппарату. После подсоединения баллона к аппарату следует отпозиционировать скобу и закрепить ее шпинделем. После прикрепления надо открыть баллон и удостовериться в том, что он полон и в местах соединения сальника или клапанного игольчатого индекса нет утечки, вызванной, например, отсутствием шайбы или ее повреждением. Шайба в норме используется в затворе Bodok, имеющем металлическую периферию, предназначенную для сохранения затвора в хорошем состоянии в течение длительного времени.

Клапаны баллона следует открывать медленно для предотвращения внезапного подъема давления и закрывать их с силой, не больше той, которая необходима для закрытия, иначе клапан может повредиться.

Прокладочный материал между клапаном и шейкой баллона производится из плавкого материала, который в случае пожара расплавляется, что обеспечивает выход содержимого баллона по направляющим соединениям.

Цветовые коды металлических медицинских баллонов показаны в табл. 16.2; размеры баллонов и их емкость даны в табл. 16.3.

Таблица 16.2. Медицинские газовые баллоны (в Англии)

Газ	Цвет		Давление при 15 °C	
	корпус	буртик	фунт/кв дюйм	бар
Кислород	Черный	Белый	1987	137
Закись азота	Голубой	Голубой	638	44
CO_2	Серый	Серый	725	50
Гелий	Коричневый	Коричневый	1987	137
Воздух	Серый	Бело-черные четверти	1987	137
O_2 /гелий	Черный	Бело-коричневые четверти	1987	137
O_2/CO_2	Черный	Бело-серые четверти	1987	137
$\text{N}_2\text{O}/\text{O}_2$ (ЭНТОНОКС)	Голубой	Бело-голубые четверти	1987	137

Таблица 16.3. Размеры и емкость медицинских газовых баллонов (в Англии)

Размербаллона Высота	A 10	B 10	C 14	D 18	E 31	F 34	G 49	J 57
Емкость, л								
Кислород			170	340	680	1360	3400	6800
Закись азота			450	900	1800	3600	9000	
СО ₂			450	900	1800			
Гелий				300		1200		
Воздух							3200	6400
О ₂ /гелий					600	1200		
О ₂ /СО ₂						1360	3400	
Энтонокс							3200	6400

АНЕСТЕЗИОЛОГИЧЕСКАЯ
АППАРАТУРА

Анестезиологический аппарат включает следующее:

- 1) средства доставки газов либо от прикрепленных баллонов, либо из трубопроводной медицинской системы через специальные соединительные устройства на аппарате,
- 2) приборы для измерения скорости потока газов;
- 3) vaporizatory для летучих анестетиков;
- 4) дыхательные системы доставки газов и паров от аппарата к пациенту;
- 5) устройство для удаления анестетических газов с целью минимизации загрязнения окружающей среды.

Доставка газа

В Англии газы доставляются по системе трубопроводов под давлением 4 бар (400 кПа; 60 фунтов/кв. дюйм); это давление прямо передается на блок флоуметров и заднюю панель анестезиологического аппарата. Газ, доставляемый из других медицинских газовых баллонов, находится под гораздо большим да-

влением, что делает необходимой установку регуляторов давления между баллоном и блоком флоуметров. В некоторых старых анестезиологических аппаратах (и в некоторых других странах) давление в трубопроводах аппарата может составлять 3 бар (300 кПа; 45 фунтов/кв. дюйм).

Регуляторы давления

Регуляторы давления используются в анестезиологических аппаратах для следующих целей:

- 1) снижение высокого давления газа в баллоне до безопасного рабочего уровня;
- 2) предотвращение повреждения оборудования в анестезиологическом аппарате, например клапанов, контролирующих поток;
- 3) по мере использования содержимого баллона давление в нем снижается и регулирующий механизм поддерживает пониженное давление на постоянном уровне, что избавляет от необходимости постоянной поправки регуляторов флоуметров.

Принципы, лежащие в основе работы флоуметров, изложены в главе 15 этого тома.

Современный анестезиологический понижающий клапан s60M ВОС показан на рис. 15.4; механизм его работы становится вполне понятным при внимательном изучении диаграммы.

Ограничители потока

Регуляторы давления обычно не используются при снабжении анестезиологического аппарата напрямую из трубопровода под давлением в 4 бар. Изменения давления в трубопроводе могут изменить скорость потока, что потребует накладки контроля клапанов. Это предотвращается путем установки ограничителя потока перед флоуметром (ограничителями потока являются простые конструкции в контуре с низким давлением).

После испарителей также могут устанавливаться различные типы ограничителей потока для предупреждения эффекта обратного давления (см. главу 15, том 1). В отсутствие таких ограничителей потока при использовании вентилятора типа Manley можно видеть колебания положения бобин флоуметров во время дыхательного цикла.

Клапаны регулирования избыточного давления

Они часто устанавливаются после регуляторов для обеспечения удаления газа при неисправности регуляторов (иначе это приводит к высокому выходному давлению). Клапаны регулирования избыточного давления обычно установлены на 7 бар для регулирования определенного выходного давления в 4 бар.

Флоуметры

Принципы работы флоуметров детально изложены в главе 15.

Возможные проблемы

1. *Невертикальное расположение трубки.* Оно приводит к изменению формы кольца и, следовательно, к изменению потока. Если бобина одной стороной касается трубки, то возникающее при этом трение приводит к еще большей ошибке.

2. *Статическое электричество.* Оно может обуславливать ошибочное определение потока (до 35%) и зависание бобины, особенно при низком потоке. Эти явления уменьшаются при покрытии внутренней поверхности трубки проводящими слоями золота или свинца.

3. *Загрязнение* Загрязнение бобины может обусловить зависание или изменение размера кольца и, следовательно, ошибочное определение потока.

4. *Обратное давление.* Неправильное определение потока может быть обусловлено обратным давлением. Например, вентилятор Manley может иметь обратное давление и снижение бобин, что приводит к 10% ошибке (в сторону повышения потока) на флоуметре. Аналогичные проблемы могут возникать при установке какого-либо оборудования, способного ограничивать исходящий поток, например головка Selectatec, испаритель.

5. *Утечка.* Обычно она происходит в результате дефектов в верхней части сальника ротаметра.

К сожалению, в Англии стандартная последовательность расположения флоуметров слева направо такова: кислород, двуокись углерода, закись азота (если доставляются все три газа). В нескольких зарегистрированных случаях имели место поражения у пациентов в результате гипоксии из-за утечки из поврежденной трубы флоуметра, поскольку при таком расположении кислород, будучи первым в блоке,

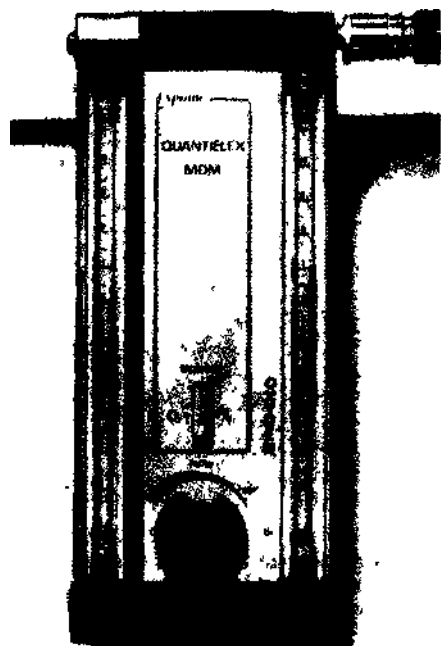


Рис. 16.1. Флоуметр Quantiflex Требуемый процент кислорода выбирается с помощью диска, а общий поток смеси кислорода и закиси азота регулируется с помощью черной рукоятки

выходит в атмосферу через любой дефект. Эта проблема снижается при расположении кислородного флоуметра в конце блока (т. е. с правой стороны блока флоуметров), как это принято в США. В Англии данная проблема сейчас устраняется при проектировании выхода из кислородного флоуметра на вход задней панели на определенном расстоянии от других флоуметров.

В современных анестезиологических аппаратах рычаг экстренной подачи кислорода расположен после испарителя. Это приводит к разведению анестетической смеси избытком кислорода, если кран экстренной подачи кислорода случайно приоткрыт (по ошибке), и может

обусловить осведомленность пациента во время анестезии. Кроме того, подается гораздо больший поток свежего газа, чем установлено на контроле флоуметра.

Quantiflex

Смешивающий флоуметр Quantiflex (рис. 16.1) устраняет возможность случайного снижения кислородного снабжения. Один диск устанавливается на желаемый процент кислорода, а скорость общего потока регулируется независимо. Этот процент кислорода проходит через флоуметр для обеспечения очевидности правильной работы сопряженных клапанов. Оба газа поступают через сопряженный регулятор снижения давления. Quantiflex особенно полезен в случае периодически изменяющегося объема свежего газа

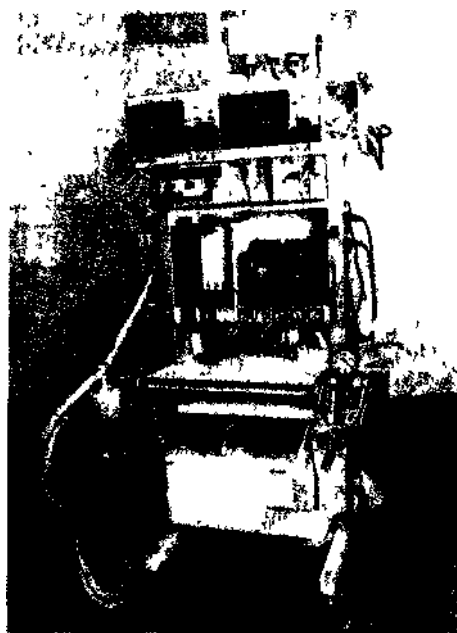


Рис. 16.2. Аппарат Datex Flexima с полностью встроенным мониторным оборудованием

Рис. 16.3. Испаритель (drawover) Гольдмана

при **сохраняющеися** постоянной пропорциональности Кроме того, кислородный флоуметр располагается после флоуметра с закисью азота

Рис. 16.4. Эфирный испаритель (drawover) ЭМО (Эпштейн и Макинтош, Оксфорд) Его устройство схематически показано на рис 16 5

Соединение флоуметров

Большинство современных наркозных аппаратов, аналогичных показанному на рис 16 2 (Datex Flexima

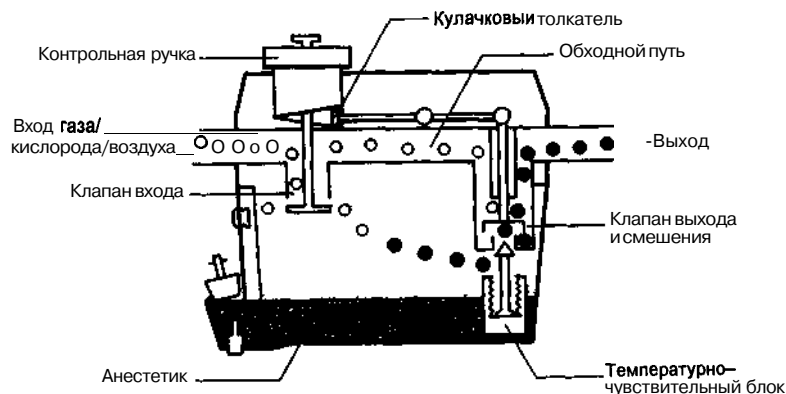


Рис. 16.5. Принцип работы испарителя ЭМО. Водяная рубашка обеспечивает теплоотдачу для уменьшения снижения температуры при испарении. Температурная компенсация обеспечивается клапаном, работающим с помощью мехов, наполненных парами эфира. При перемещении контрольного рычага в положение «закрыто» эфирная камера закрывается для предотвращения утечки во время транзита.

с полностью встроенным мониторингом оборудованием), имеет механическое соединение между флоуметрами закиси азота и кислорода. Этим достигается прекращение потока закиси азота, если кислородный флоуметр установлен на подачу менее 30% O₂.

Испарители

Принципы работы испарителей детально изложены в главе 15 первого тома. Современные испарители можно разделить на две группы.

1. *Испарители Plenum*. Они рассчитаны на односторонний газовый поток, имеют относительно высокое сопротивление потоку и непригодны для их использования в качестве испарителей Drawover или в замкнутой системе. К ним относятся испарители типа «ТЕС», в которых имеется изменяющийся обходной поток, и типа «Медный чайник», где используются измеряемые потоки. Часто используемое оборудование показано на рис. 16.3 16.6.

2. *Испарители «Drawover»*. Они имеют очень низкое сопротивление газовому потоку и могут применяться в замкнутых системах (например, испаритель Goldman); в экстренных ситуациях возможны вариации от 20 или 30% до 100%. Каждый тип используется в полевых условиях (например, миниатюрный Оксфордский испаритель) или в слаборазвитых странах (например, испаритель ЕМО).

Методы температурной регуляции включают применение биметаллических полосок (ТЕС), мехового механизма (ЕМО и универсальный испаритель Blease) и ручной компенсации (Dragger Vapor и «Медный чайник»).

Десфлюран требует особого внимания, так как он имеет темпера-

туру кипения 23,5 °С, и выше этой температуры жидкость переходит в газ. В целях устранения этой проблемы был создан новый испаритель ТЕС 6 (рис. 16.7). Он имеет электрический нагрев и обладает электронными мониторами функций испарителя и сигнализирующими устройствами. Функционирование испарителя схематически показано на рис. 16.8.

Доступны специфичные для анестетика разъемы для соединения поставляемой емкости (контейнера с жидким анестетическим агентом) с конкретным испарителем (рис. 16.9). Подобные устройства уменьшают распыливание (а следовательно, и загрязнение атмосферы) и снижают вероятность заполнения испарителя неподходящим анестетиком. Кроме специальной конструкции для каждой жидкости, разъемы могут иметь цветовой код (например, сиреневый для изофлюрана, оранжевый для энфлюрана и красный для галотана).

Галотан содержит нелетучий стабилизирующий агент (0,01% тимол) для предотвращения распада галотана под воздействием тепла и ультрафиолетовых лучей. Тимол испаряется меньше, чем галотан, и его концентрация в испарителе возрастает по мере испарения галотана. Если регулярно использовать и дозаправлять испаритель, то концентрация тимола становится достаточной для уменьшения испарения галотана. Кроме того, очень высокие концентрации способны привести к значительной степени испарения тимола, что может быть опасным для пациента. Следовательно, рекомендуется опорожнение испарителей с галотаном не реже 1 раза в 2 нед. Энфлюрановые и изофлюрановые испарители требуют опорожнения с гораздо менее частыми интервалами.

2. Система игольчатого кода для предотвращения неправильного соединения газовых баллонов с анестезиологическим аппаратом.

3. Клапаны избыточного давления после регуляторов.

4. Ограничители потоков перед флоуметрами.

5. Расположение блока флоуметров, при котором кислородный флоуметр находится справа (т.е. после всех остальных).

6. Клапаны одностороннего потока. Иногда единственный регулятор и измеритель используются как для баллонов, находящихся в работе, так и для резервного баллона. При опорожнении одного баллона наличие клапана одностороннего потока предотвращает заполнение пустого баллона из резервного баллона, что делает возможной замену пустого баллона без прекращения подачи газа пациенту.

7. Кислородный обходной клапан (экстренная подача кислорода) напрямую подает кислород из точки перед флоуметрами до точки после испарителей. При работе обходной кислородный клапан должен обеспечивать поток не менее 35 л/мин.

8. Расположение испарителей на задней панели. Температурно-компенсированные испарители должны располагаться спереди, так как они содержат фитили, способные абсор-

Рис. 16.б,а. Испаритель Mark 5 TEC.

ОСОБЕННОСТИ СОВРЕМЕННОЙ АНЕСТЕЗИОЛОГИЧЕСКОЙ АППАРАТУРЫ В ОТНОШЕНИИ ЕЕ БЕЗОПАСНОСТИ

1. Специфичность датчиков в гибких шлангах между концевыми выводами и соединениями с анестезиологическим аппаратом.



Рис. 16.б,б. Схема испарителя Mark 5 TEC

Рис. 16.9. Агент-специфичный коннектор для наполнения испарителя

Рис. 16.10. Блок Selectates располагается на задней панели анестезиологического аппарата, что позволяет осуществлять быструю замену испарителя, не прерывая подачу несущего газа к пациенту

бировать значительное количество анестетического агента. Если два таких испарителя расположить подряд, то последний испаритель

довольно опасно загрязняется агентом из первого. Предпочтительно иметь только один температурно-компенсированный калиброванный испаритель на задней панели. Блок Selectates (рис. 16.10) имеет испарители, способные очень быстро приходить в рабочее состояние, обеспечивая заменяемость и устраняя необходимость расположения более чем одного испарителя на задней панели.

Существует разновидность с двумя испарителями Selectates на задней пайели, но с устройством, позволяющим использовать одновременно лишь один из них.

9. Сопряженные с давлением устройства, контролирующие поток. Некоторые анестезиологические аппараты снабжены устройствами, автоматически отключающими подачу закиси азота в случае прекращения поступления кислорода.

10. Клапаны одностороннего потока, расположенные после испарителей, предотвращают обратное давление (например, при использовании вентильатора Manley), что может привести к подаче более высокой концентрации паров.

11. Выпускные клапаны могут располагаться после испарителей, открываясь при 34 кПа, они предупреждают повреждение флоуметров или испарителей в случае закупорки выхода.

12. Клапаны избыточного давления, установленные на сбывании при 5 кПа, могут использоваться для предотвращения повреждения легких пациента при высоком давлении. Наличие таких клапанов не позволяет использовать аппарат вентильатором, который имеет деления минутного объема, такой как Manley.

13. Устройства оповещения при недостатке кислорода. Существует множество моделей подобных устройств.

ройств. Идеальный сигнализатор тревоги предполагает следующее:

- а) не зависит от давления любого газа, кроме кислорода;
- б) не использует батареи или основную электрическую сеть;
- в) выдает слышимый сигнал достаточной длительности и громкости, а также характерной тональности;
- г) подает сигнал, предупреждающий о надвигающейся опасности, и повторные сигналы в случае ее возникновения;
- д) прерывает поток всех других газов при их попадании в прибор. Дыхательная система открывается в атмосферу; вдыхаемая концентрация кислорода по меньшей мере равна таковой воздуха; не происходит накопления CO_2 . Кроме того, исключается возможность продолжения анестезии до восстановления кислородного снабжения.

14. Резиновый резервуарный мешок анестезиологической дыхательной системы имеет высокую растяжимость и редко достигает давления, превышающего 5 кПа.

ДЫХАТЕЛЬНЫЕ СИСТЕМЫ

Проводящая система, осуществляющая доставку анестетических газов от аппарата к пациенту, неформально называется «контуром», но более точно определяется как «дыхательная система». Следует избегать применения таких терминов, как «открытый контур», «полуоткрытый контур» или «полузакрытый контур».

Только «закрытый контур», или циркуляционная система, является истинным контуром, так как анестетические газы в нем рециклируются.

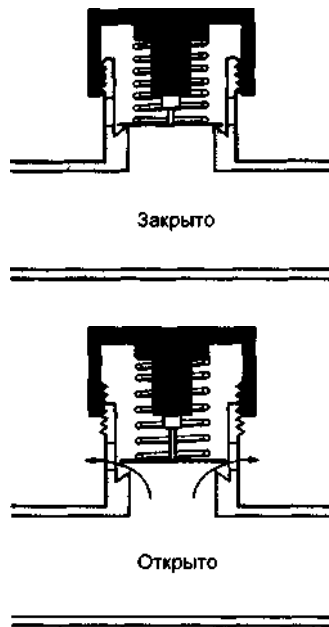


Рис. 16.11. Схематическое изображение выпускного клапана. Объяснения в тексте

Регулируемый клапан ограничения давления

Большинство дыхательных систем включает регулируемые клапаны ограничения давления (выпускной клапан, клапан сброса, клапан выдоха), которые предназначены для отвода газа при наличии положительного давления внутри системы. При спонтанном дыхании клапан открывается, когда у пациента создается положительное давление внутри системы во время вдоха; при вентиляции с положительным давлением клапан устанавливается для контроля утечки во время фазы вдоха.

Выпускается несколько типов клапанов. Они включают легкий диск (рис. 16.11), располагающийся на «острие ножа» основания для минимизации площади контакта и снижения риска прилипания, обуслов-

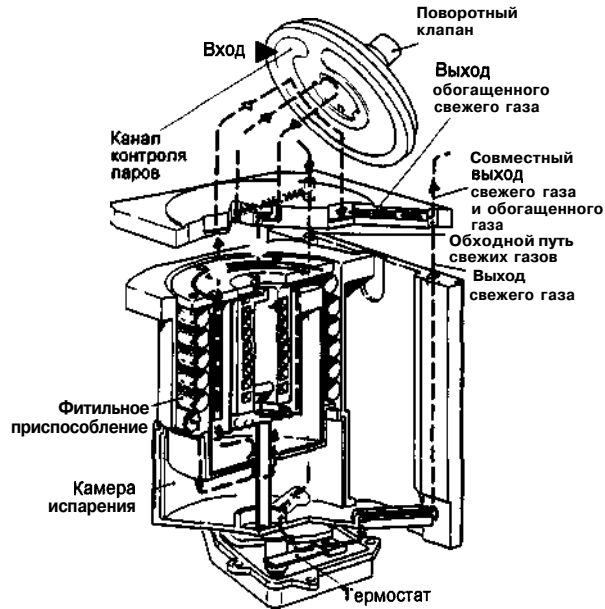


Рис. 16.6,в. Внутреннее устройство испарителя Mark 5 TEC

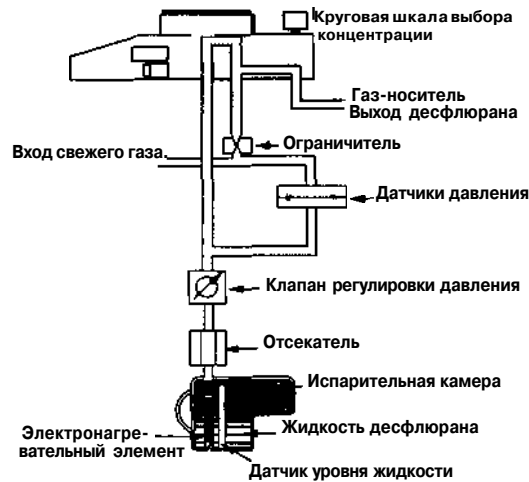


Рис. 16.8. Принцип работы десфлюранового испарителя TEC 6 Жидкость в испарительной камере нагревается и смешивается со свежим газом, клапан регулировки давления приводит в равновесие давление свежего газа и давление паров анестетика

Рис. 16.7. Испаритель десфлюрана TEC 6

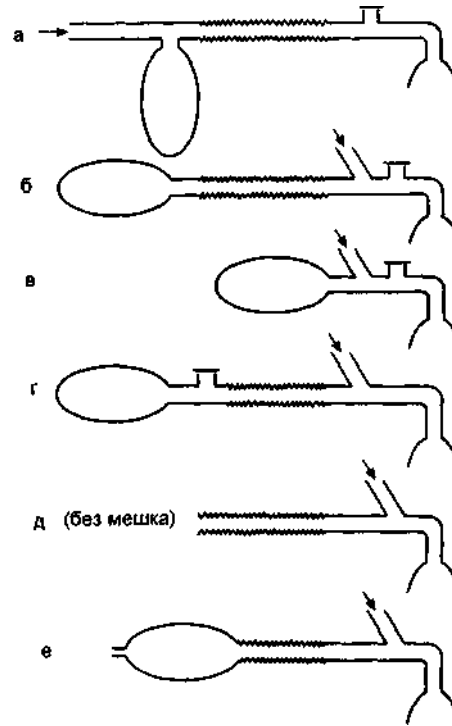


Рис. 16.12. Классификация Mapleson анестезиологических дыхательных систем (а–е) Стрелкой показан вход свежего газа в систему

ленного поверхностным натяжением конденсируемой воды. Клапан снабжен стержнем, работающим как проводник для правильного позиционирования диска. Благодаря встроенной легкой пружине требуемое давление для открытия клапана может регулироваться. Во время спонтанного дыхания напряжение пружины низкое, так что сопротивление выдоху минимизируется. При контролируемой вентиляции крышка клапана прикручивается для повышения напряжения пружины, так что газ покидает систему при более высоком давлении, чем в случае спонтанной вентиляции.

Классификация дыхательных систем

В 1954 г. Mapleson классифицировал анестезиологические дыхательные системы, разделив их на пять типов (рис. 16.12); система Mapleson E впоследствии была модифицирована Rees, но классифицирована как система Mapleson F. Системы значительно отличаются друг от друга по своей «эффективности», определяемой в отношении требуемой скорости потока свежего газа для предупреждения повторного вдоха альвеолярного газа во время вентиляции.

Система Mapleson A

Наиболее часто используемой версией является приставка Magill. Гофрированные шланги должны быть достаточной длины (обычно около 110 см). Это наиболее эффективная система во время спонтанного дыхания, но одна из наименее эффективных при контролируемой вентиляции.

При спонтанной вентиляции отмечаются три фазы дыхательного цикла: вдох, выдох и экспираторная пауза. Во время вдоха из системы ингалируется газ (рис. 16.13, б). В начальной стадии выдоха резервуарный мешок неполный, следовательно, давление в системе не повышается; выдыхаемый газ (начальную порцию которого составляет газ мертвого пространства) идет по гофрированным шлангам в направлении к мешку (рис. 16.13, в), который также наполняется свежим газом из анестезиологического аппарата. Во время поздней фазы выдоха мешок наполняется, давление в системе повышается и открывается выпускной клапан, который выпускает весь поступающий выдыхаемый газ в атмосферу. Во время экспираторной паузы постоянный газовый поток из аппарата проталкивает вы-

дыхаемый газ по гофрированной трубке, обеспечивая его выход через клапан (рис. 16.13,г). При том условии, что скорость потока свежего газа достаточно высока для вывода всего альвеолярного газа перед следующим вдохом, повторный вдох из гофрированной трубки не происходит. Если система функционирует правильно и без утечки, то поток свежего газа (ПСГ), равный минутной альвеолярной вентиляции у пациента, достаточен для предупреждения повторного вдоха. На практике выбирается несколько больший ПСГ для компенсации утечки; обычно устанавливается объем, равный общему минутному объему у пациента (примерно 6 л/мин для взрослого с массой тела 70 кг).

Система увеличивает мертвое пространство в степени, зависящей от объема, поступающего через лицевую маску и ответвления к клапану вдоха. Объем этого мертвого пространства может достигать 100 мл (или более) при использовании лицевой маски для взрослого. При использовании педиатрических масок мертвое пространство снижается, но оно слишком велико для применения системы у новорожденных и маленьких детей (до 4 лет).

При контролируемой вентиляции система Mapleson A обладает другими характеристиками (рис. 16.14). В конце вдоха (вызываемого анестезиологом путем сжатия резервуарного мешка) мешок обычно наполнен менее чем наполовину (см. ниже). Во время выдоха газ мертвого пространства и альвеолярный газ проходят по гофрированной трубке и, вероятно, достигают резервуарного мешка, который, таким образом, содержит некоторое количество CO_2 (рис. 16.14, а). Во время вдоха клапан сначала не открывается, поскольку давление его открытия увеличено анестезиологом для генерирования

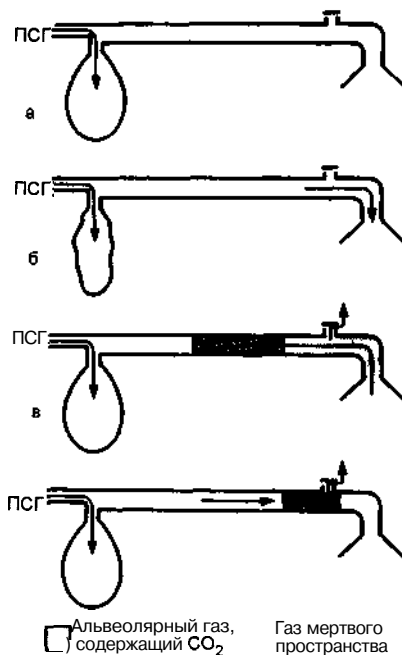


Рис. 16.13. Механизм действия устройства Magill во время спонтанной вентиляции. Объяснения в тексте. ПСГ – поток свежего газа.

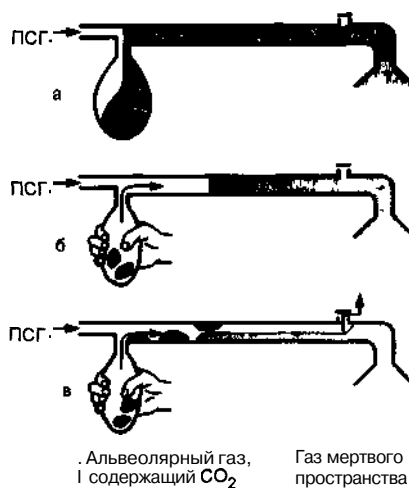


Рис. 16.14. Механизм действия устройства Magill при контролируемой вентиляции (а – в). Объяснения в тексте. ПСГ – поток свежего газа.

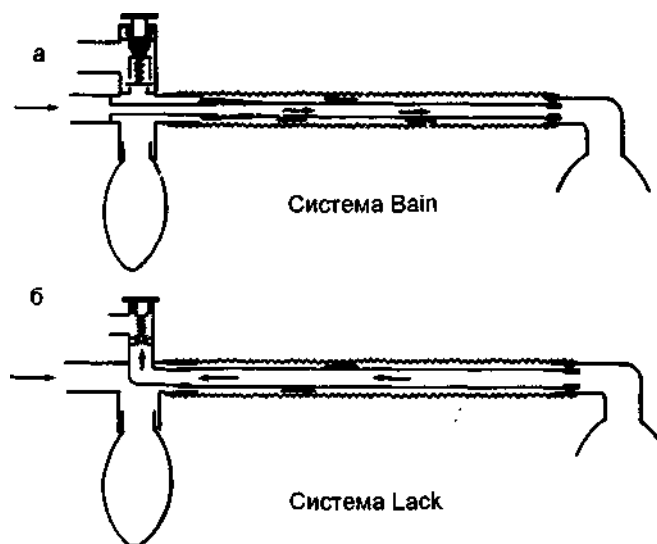


Рис. 16.15. Коаксиальные анестезиологические дыхательные системы.

а – система Bain (Mapleson D); б – система Lack (Mapleson A).

достаточного давления внутри системы, которое расправляет легкие. Таким образом, альвеолярный газ повторно входит в легкие пациента, после чего поступает смесь свежего газа, альвеолярного газа и газа мертвого пространства (рис. 16.14, б). При открытии выпускного клапана эта смесь выходит наружу (рис. 16.14, в). Следовательно, поток свежего газа должен быть очень высоким (по меньшей мере втрое больше альвеолярного минутного объема) для предупреждения повторного вдоха. Объем газа из сжимаемого резервуарного мешка должен быть достаточным для расправления легких и вывода газа из системы.

Основным недостатком приставки Magill во время операции является слишком близкое расположение выпускного клапана от маски. Это делает систему тяжелой, особенно в случае применения системы отвода использованных газов; кроме того, такое расположение клапана весьма

неудобно при операциях в области головы или шеи. Система Lack (рис. 16.15) является модификацией системы Mapleson A с коаксиальным расположением тубинга. Это позволяет размещать выпускной клапан на проксимальном конце системы. Внутренняя трубка должна быть достаточно широкой для обеспечения выдоха пациентом при минимальном сопротивлении. Система Lack не является столь же эффективной, как приставка Magill.

Системы Mapleson B и C

Эти системы смешивают альвеолярный и свежий газ во время спонтанной или контролируемой вентиляции. Для предотвращения повторного вдоха требуется очень высокая скорость потока свежего газа. Система Mapleson B не имеет клинического значения. Система Mapleson C используется в некоторых госпиталях для вентиляции легких кис-

лородом во время транспортировки пациента, но предпочтителен самораздувающийся мешок с клапаном, предупреждающим повторный вдох.

Система Mapleson D

Система Mapleson D неэффективна при спонтанном дыхании (рис. 16.16). Во время выдоха выдыхаемый и свежий газ перемешивается в гофрированной трубке и направляется в сторону резервуарного мешка (рис. 16.16, б). При наполнении резервуарного мешка давление в системе повышается, открывается выпускной клапан и смесь газов (выдыхаемого и свежего) выходит наружу; смесь включает газ мертвого пространства, который первым достигает резервуарного мешка (рис. 16.16, в). Хотя свежий газ проталкивает альвеолярный газ в направлении клапана во время экспираторной паузы, смесь альвеолярного и свежего газа ингалируется из гофрированной трубки, если только ПСГ не превышает по крайней мере вдвое минутный объем у пациента (т.е. не менее 12 л/мин для взрослого); для предупреждения повторного вдоха некоторым пациентам требуется поток свежего газа в 250 мл/кг в минуту.

Однако система Mapleson D гораздо эффективнее системы Mapleson A при контролируемой вентиляции (рис. 16.17), особенно если в дыхательном цикле есть экспираторная пауза. Во время выдоха гофрированная трубка и резервуарный мешок заполнены смесью свежего и альвеолярного газа (рис. 16.17, а). Во время экспираторной паузы свежий газ заполняет дальний конец гофрированной трубки (рис. 16.17, б). При сжатии резервуарного мешка свежий газ входит в легкие, после чего открывается выпускной клапан и смесь свежего газа с альвеоляр-

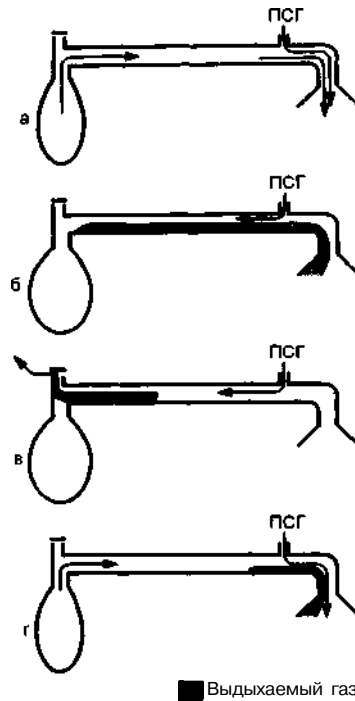


Рис. 16.16. Механизм действия дыхательной системы Mapleson D во время спонтанной вентиляции. Объяснения в тексте. ПСГ – поток свежего газа.

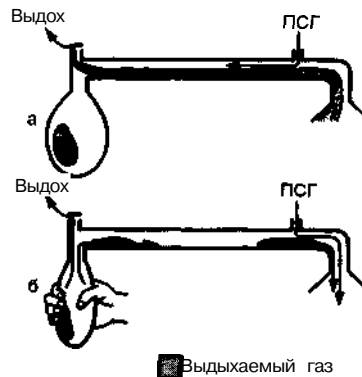


Рис. 16.17. Работа дыхательной системы Mapleson D при контролируемой вентиляции. Объяснения в тексте. ПСГ – поток свежего газа.

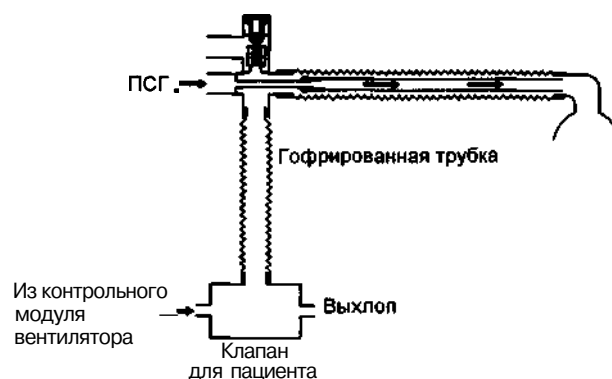


Рис. 16.18. Система **Bain** для контролируемой вентиляции, осуществляемой с помощью механического вентилятора (например, **Nuffield 200**). Для предотвращения проникновения газа из вентилятора в легкие больного требуется гофрированная трубка метровой длины с пропускной способностью не менее 500 мл Pa_{CO_2} контролируется путем изменения скорости потока свежего газа (ПСГ)

ным газом выходит наружу. Следовательно, степень повторного вдоха может контролироваться путем изменения потока свежего газа, но газоток должен всегда превышать минутный объем у пациента.

Коаксиальная система **Bain** (см. рис. 16.15) является наиболее часто используемой версией системы **Mapleson D**. ПСГ доставляется по узкой внутренней трубке. Эта трубка иногда отсоединяется, что приводит к гипоксемии и гиперкапнии. Перед использованием необходимо проверить систему посредством временной закупорки дальнего конца внутренней трубки пальцем или поршнем 2-миллилитрового шприца; при этом должно обнаруживаться снижение бобины флюометра во время закупорки, а также слышимое уменьшение давления при прекращении закупорки. Движение резервуарного мешка во время анестезии не означает, что свежий газ поступает к пациенту.

Система **Bain** может использоваться для вентиляции легких при

некоторых типах автоматических вентиляторов (например, **Penlon Nuffield 200**). Клапан для пациента (на вентиляторе) и устье резервуарного мешка соединены метровой гофрированной трубкой (рис. 16.18); следует полностью закрыть выпускной клапан. На вентиляторе устанавливаются необходимые величины дыхательного объема и частоты дыхательных движений, а анестетические газы поставляются через систему **Bain**. Во время вдоха газ из вентилятора проталкивает смесь анестетического и альвеолярного газа из внешней гофрированной трубки в легкие пациента; во время выдоха газ вентилятора и некоторое количество альвеолярного газа выходят через выпускной клапан на вентиляторе. Степень повторного вдоха регулируется потоком анестетического газа; поток в 70–80 мл/кг в минуту приводит к нормокапнии, а поток в 100 мл/кг в минуту — к умеренной гипоксии. Соединение системы **Bain** с анестезиологическим аппаратом должно быть надежным.

При ослаблении соединения происходит утечка свежего газа; это вызывает повторный вдох вентиляторного газа, обуславливает осведомленность пациента и возникновение гипоксемии и гиперкапнии.

Системы Mapleson E и F

Система Mapleson E, или тройник Ауге, фактически не имеет сопротивления выдоху и интенсивно использовалась при анестезии у детей вплоть до открытия преимуществ непрерывного положительного давления в дыхательных путях (НПДДП). Она функционирует, подобно системе Mapleson D: гофрированная трубка наполняется смесью выдыхаемого и свежего газа во время выдоха, а во время экспираторной паузы заполняется свежим газом. Повторный вдох предотвращается при ПСГ, в 2,5-3 раза превышающем минутный объем у пациента. Если объем гофрированного шланга меньше дыхательного объема у пациента, некоторое количество воздуха может ингалироваться в конце вдоха; следовательно, для ее использования с педиатрической системой Mapleson E рекомендуется газопоток не менее 4 л/мин.

Во время спонтанного дыхания нет признаков присутствия (или адекватности) вентиляции. Можно прикрепить визуальный индикатор (например, нитку или перо) к концу гофрированной трубки, однако это нельзя считать вполне удовлетворительным способом.

ИВЛ может применяться при закупорке конца гофрированной трубки пальцем; однако при этом невозможна оценка давления в системе и, кроме того, существует риск экспозиции легких пациента чрезмерному объему и давлению.

Система Mapleson F или модификация тройника Ауге, предложен-

ная Rees, включает мешок с открытым концом, прикрепленным к концу гофрированной трубки. Это обеспечивает ряд определенных преимуществ:

1) обеспечивает визуальную оценку дыхания при спонтанной вентиляции;

2) с помощью временной закупорки открытого конца мешка можно подтвердить поступление свежего газа в систему;

3) обеспечивает нужную степень НПДДП при спонтанной вентиляции и ПДКВ-во время ИВЛ;

4) предоставляет удобный метод вспомогательной или контролируемой вентиляции. Открытый конец резервуарного мешка закупоривается четвертым и пятым пальцами, а мешок сжимается большим и указательным пальцами; во время выдоха пятый и четвертый пальцы размыкают, позволяя газу выйти из мешка. При достаточном опыте можно оценить (приблизительно) давление раздувания и определить изменения сопротивления легких и грудной клетки.

Системы «Drawover»

Анестезию иногда приходится применять на месте крупной аварии. При потребности в ингаляционной анестезии необходимо иметь простое и удобное переносное оборудование. Аппарат Triservice (рис. 16.19) был разработан Британскими вооруженными силами для использования в условиях боя. Он включает саморасправляющийся мешок, клапан, предупреждающий повторный вдох (например, Ambu E, Rubens), который выводит все выдыхаемые газы в атмосферу, один или два Оксфордских миниатюрных испарителя с низким внутренним сопротивлением, источник кислорода и



Рис. 16.19. Прибор Triservice. Объяснения в тексте.

систему длинных гофрированных трубок, которые служат резервуаром для кислорода. При работе с этим аппаратом может использоваться спонтанное или контролируемое дыхание.

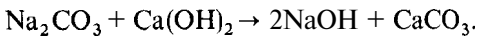
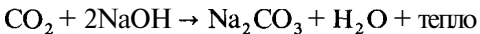
Системы с повторным вдохом

Анестезиологические дыхательные системы, при которых пациент вдыхает одни и те же газы, были разработаны первоначально с целью экономии циклопропана. Кроме того, они снижают риск загрязнения атмосферы и повышают влажность вдыхаемых газов, уменьшая тем самым потерю тепла пациентом. Системы с повторным вдохом могут использоваться как «закрытые системы», в которых свежий газ вводится лишь для замещения кислорода и анестетических агентов, абсорбируемых пациентом. Более часто система используется при небольшой утечке через выпускной клапан и поставке свежего газа, объем которого превышает основную потребность в кислороде.

Ввиду повторного использования газов система должна включать средства измерения абсорбции CO₂ из выдыхаемого альвеолярного газа.

Абсорберы углекислоты

Абсорбер углекислоты является веществом, обычно применяемым для абсорбции CO₂ в системах с повторным вдохом. Состав абсорбера углекислоты показан в табл. 16.4. Основным его компонентом является гидроксид кальция, но присутствуют также гидроксиды натрия и калия. Абсорбция CO₂ происходит благодаря следующим химическим реакциям:



Для эффективной реакции необходима вода. В абсорбере CO₂ имеется некоторое количество воды; более значительное количество воды добавляется из выдыхаемого пациентом газа и при химической реакции. В ходе реакции образуется тепло и температура в центре емкости с абсорбером может превышать 60 °С. При высокой температуре трихлорэтилен распадается с образованием токсических субстанций, включающих нейротоксин дихлорацетилен; следовательно, трихлорэтилен ни в коем случае не должен использоваться в системах с повторным вдохом, которые содержат абсорбер CO₂.

Размеры гранул абсорбера имеют важное значение. При слишком крупных гранулах площадь поверхности для абсорбции недостаточна; если же гранулы слишком малы, то узкие промежутки между ними обу-

Таблица 16.4. Состав абсорбера углекислоты

Ca(OH) ₂	94%
NaOH	5%
KOH	1%
Кремнезем	0,2%
Содержание влаги	14-19%

сбивают высокое сопротивление при дыхании. К абсорберу добавляется силикат для уменьшения склонности гранул к дезинтеграции до порошкообразного состояния. Кроме того, абсорбер CO_2 содержит индикатор, изменяющий цвет по мере расходования активных компонентов. Скорость истощения абсорбера CO_2 зависит от емкости контейнера, скорости потока свежего газа и продукции CO_2 . В полностью закрытых системах стандартная канистра (450 г) становится неэффективной примерно через 2 ч.

Маятниковая (Waters) система

Эта дыхательная система включает систему Mapleson C с канистрой абсорбера CO_2 , которая помещается между выпускным клапаном и резервуарным мешком (рис. 16.20). Гранулы с наиболее близким к пациенту расположением расходуются первыми, повышая мертвое пространство системы; кроме того, канистра располагается горизонтально, и газ может просачиваться выше абсорбера CO_2 , если только канистра неплотно вставлена. Система слишком громоздка, к тому же имеется риск, что пациент может ингалировать пыль абсорбера CO_2 из канистры.

Циркуляционная система

Системы этого типа во многих центрах вытеснили маятниковые системы. Канистра с абсорбером CO_2 обычно монтируется на анестезиологическом аппарате, а по гофрированным трубкам для вдоха и выдоха газ доставляется к пациенту и отводится от него (рис. 16.21). Система включает резервуарный мешок и два односторонних клапана с низким сопротивлением для обеспечения одностороннего движе-

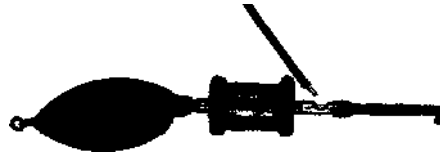


Рис. 16.20. Дыхательная анестезиологическая система, снабженная канистрой с абсорбером CO_2 .

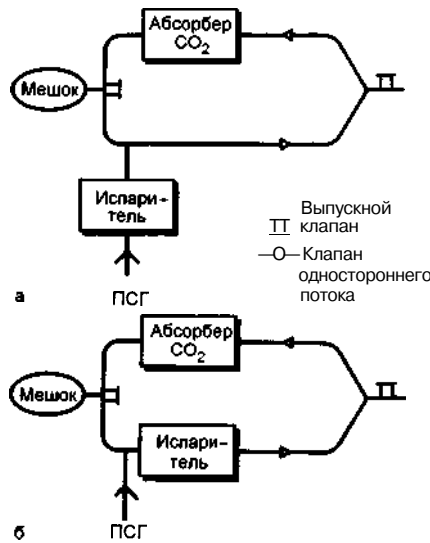


Рис. 16.21. Схематическое изображение циркуляционной системы

а — испаритель вне контура; **б** — испаритель в контуре.

ния газов. Эти клапаны обычно помещаются в стеклянные колпаки, позволяющие контролировать их работу. Выпускной клапан может располагаться вблизи от пациента или сбоку от абсорбера; при операции в области головы или шеи удобнее использовать клапан вблизи от абсорбера. Свежий газ входит в систему между абсорбером и трубкой вдоха.

Канистра с абсорбером CO_2 расположена вертикально, поэтому прохождение газа через незаполнен-

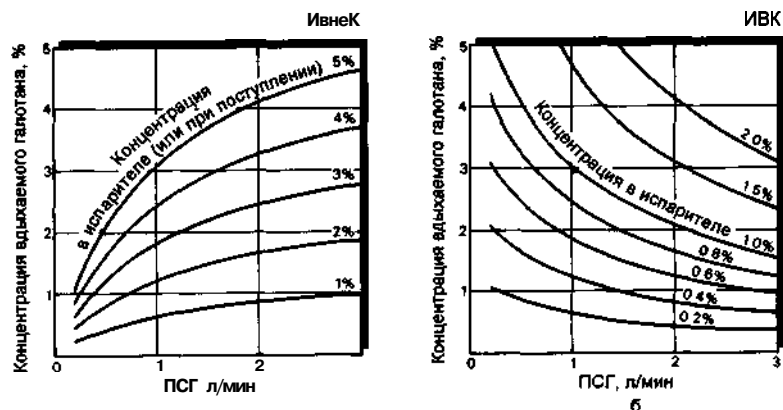


Рис. 16.22. Изменение концентрации вдыхаемого галотана с изменением скорости потока свежего газа (ПСГ) Общая минутная вентиляция – 5 л/мин

а- испаритель вне контура (ИвнеК), дилуция свежего газа обуславливает значительное понижение концентраций в циркуляционной системе относительно концентрации, установленной в испарителе, до тех пор, пока скорость потока свежего газа не достигнет 3 л/мин, б- испаритель в контуре (ИВК), при низких скоростях потока недостаточное ослабление концентраций вдыхаемого галотана при дополнительном испарении галотана во время каждого вдоха приводит к значительно более высоким вдыхаемым концентрациям относительно значений, установленных в испарителе. Даже при скорости потока свежего газа 3 л/мин вдыхаемая концентрация приблизительно на 50% превышает концентрацию, установленную в испарителе

ную абсорбером часть канистры маловероятно. Канистра не делает вклада в мертвое пространство; следовательно, можно использовать большую канистру и реже менять абсорбер CO_2 .

Главный недостаток циркуляционной системы представляет ее объем. Если система сначала заполнена воздухом, то низкий поток анестетических газов существенно разбавляется и адекватная концентрация не достигается. Даже если система первоначально заполнена смесью анестетических газов, их быстрое начальное поглощение пациентом приводит к существенному снижению концентрации анестетического агента в системе, обуславливая возникновение легкой анестезии. Следовательно, обычно бывает необходимо обеспечить сначала скорость общего

газотока в системе в 3–4 л/мин. Газоток может впоследствии снижаться, однако следует помнить, что разбавление свежим газом продолжается и при низком потоке и быстрые изменения глубины анестезии не достигаются.

Летучие анестетики могут доставляться в циркуляционной системе двумя путями.

1. *Испаритель вне контура (ИвнеК).* В случае использования стандартного испарителя (например, модели TEC) его устанавливают на задней панели анестезиологического аппарата ввиду высокого внутреннего сопротивления. При использовании низкого ПСГ (менее 1 л/мин) изменение концентрации летучего анестетика в этой системе очень невелико в связи с его разбавлением,

даже если испаритель установлен на подачу высокой концентрации (рис. 16.22, а), поэтому может потребоваться скорее изменение ПСГ, нежели установка испарителя для достижения быстрого изменения глубины анестезии. Концентрация летучего агента в системе зависит от выдыхаемой концентрации пациента (которая рециклируется), скорости поглощения пациентом (снижается со временем и бывает меньше у агентов с низким коэффициентом растворимости кровь/газ), концентрации поставляемого агента и потока свежего газа.

2. *Испаритель в контуре (ИвК).* Испарители Drower с низким внутренним сопротивлением (например, Goldman) могут помещаться внутри циркуляционной системы. Во время каждого вдоха ко вдыхаемой смеси газа добавляется пар. В отличие от ИвнеК вдыхаемая концентрация выше при низком ПСГ, так как выдыхаемая концентрация разбавляется в меньшей степени (см. рис. 16.22, б) и испаритель повышает концентрацию, присутствующую в выдыхаемом газе. При большом минутном объеме летучий агент может вдыхаться в очень большом количестве; риск при использовании ИВЛ возрастает.

При низком ПСГ использование циркуляционной системы неопытным анестезиологом может привести к недостаточной анестезии или тяжелому угнетению сердечно-сосудистой или дыхательной системы. Кроме того, при низком потоке может поступать гипоксическая газовая смесь, если доставляется низкий поток смеси кислорода с закисью азота, так как после 10-15 мин кислород потребляется в большем объеме, чем закись азота. Эти трудности можно преодолеть при постоянном контроле вдыхаемой кон-

центрации кислорода и летучих анестетиков (см. главу 20 первого тома). Начинаящим анестезиологам необходимо знать следующее:

1) не рекомендуется использовать систему с ИвК при отсутствии постоянного мониторинга вдыхаемой концентрации анестетического агента;

2) никогда не следует применять ИВЛ при системе ИвК, если только не осуществляется непрерывный контроль вдыхаемой концентрации анестетика ввиду риска создания очень высокой концентрации летучего агента;

3) нельзя использовать закись азота в любой циркуляционной системе при скорости общего потока свежего газа ниже 1000 мл/мин, если только постоянно не измеряется концентрация вдыхаемого кислорода.

ВЕНТИЛЯТОРЫ

Механическая вентиляция легких может достигаться несколькими путями, включая генерирование отрицательного давления вокруг всего тела пациента, за исключением головы и шеи (кабинетный вентилятор, или «железные легкие»), отрицательное давление вокруг грудной клетки и живота (кирасные вентиляторы) или положительное давление вокруг грудной клетки и живота (раздувающиеся кирасные вентиляторы). Однако при анестезии, а также у большинства пациентов, требующих механической вентиляции в БИТ, вентиляция достигается применением положительного давления в легких через трахеальную трубку. Здесь описан только этот метод вентиляции.

Существует огромный выбор вентиляторов, и в этом разделе мы можем обсудить лишь принципы их

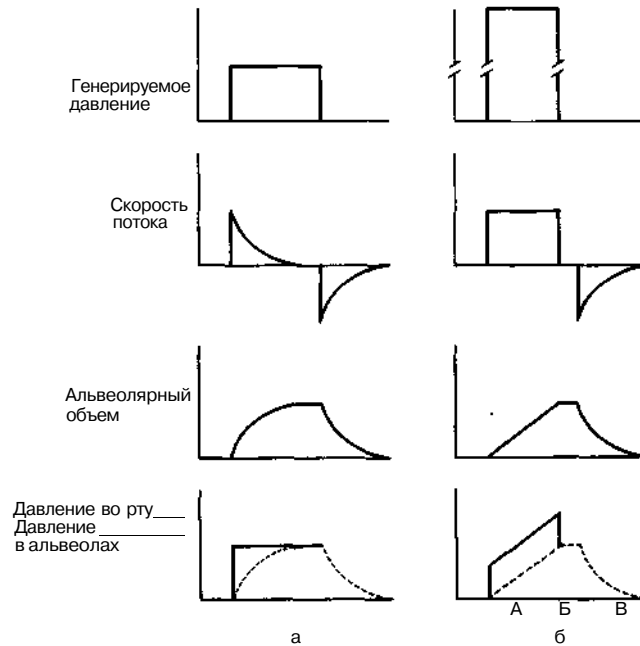


Рис. 16.23. Графики генерированного давления, рот (или трахеальная трубка) и альвеолярное давление, а также скорость потока газа и альвеолярный объем изменяются во время вдоха, и последующий выдох вызывается генератором постоянного давления (а) и генератором постоянного потока (б). Генератор постоянного давления создает низкое давление (например, 1,5 кПа; 15 см вод. ст.). В начале вдоха давление в альвеолах равно нулю. Газ быстро поступает в альвеолы со скоростью, определяемой сопротивлением дыхательных путей, что приводит к резкому повышению альвеолярного объема и давления. Градиент давления рот/альвеолы снижается; скорость потока, а следовательно, и скорость увеличения альвеолярного объема и давления также снижаются. При выравнивании альвеолярного и вентиляторного давления поток прекращается. Генератор постоянного потока генерирует очень высокое внутреннее давление (например, 400 кПа), но он имеет высокое внутреннее сопротивление для ограничения скорости потока. Градиент давления между аппаратом и альвеолами остается практически постоянным в течение всего вдоха; следовательно, скорость потока постоянна. Повышение альвеолярного объема и (при принятии постоянной растяжимости) давления является линейным. Поскольку скорость потока постоянна, градиент давления между ртом и альвеолами остается постоянным на протяжении всего вдоха (А). Давление во рту снижается до значения, равного альвеолярному давлению во время инспираторной паузы при прекращении потока (Б). Выход газа из легких во время выдоха является пассивным (В).

использования. Перед применением любого вентилятора необходимо полностью усвоить принципы их работы; их недостаточное понимание может привести к доставке гипоксической газовой смеси, повторному вдоху CO_2 и (или) подаче смеси, не содержащей анестетических

газов. При возникновении затруднений с незнакомым вентилятором может быть полезным использование «временных легких» (небольшого резервуарного мешка, присоединенного к пациенту), а также обсуждение возможностей и ограничений аппарата со старшим коллегой.

Кроме того, можно ознакомиться с инструкцией, прилагаемой изготовителями аппаратуры к своей продукции или получить необходимую информацию из специальной литературы.

При использовании простых вентиляторов наблюдение за пациентом остается единственным способом оценки адекватности вентиляции. Постоянный клинический мониторинг необходим при использовании вентилятора любого типа, даже тех моделей, которые снабжены сложными мониторными и сигнальными устройствами. Помимо стандартных клинических мониторинговых систем, подсоединяемых к пациенту (см. главу 20, том 1), приемлемый минимум мониторинга функции вентилятора включает измерение выдыхаемого объема, давления в дыхательных путях и выдыхаемой концентрации CO_2 ; кроме того, необходимо иметь встроенный в систему сигнализатор разгерметизации. Весьма важен постоянный контроль концентрации CO_2 в конце выдоха и концентрации вдыхаемых анестетических газов. Пульсоксиметрия необходима.

Установка увлажнителя в колено вдоха или конденсаторного увлажнителя в соединение трахеальной трубки необходимо при длительной вентиляции в БИТ. Желательно применение бактериальных фильтров у пациентов с инфицированным легочным секретом.

Принципы работы вентиляторов легче понять при рассмотрении каждой фазы вентиляционного цикла.

Вдох

Форма изменений объема газа в легких определяется характеристиками вентилятора. Вентиляторы могут доставлять определенный поток газа (генераторы потока) или вы-

зывать то или иное давление (генераторы давления), хотя профиль некоторых аппаратов трудно отнести к какой-то одной категории. Большинство вентиляторов потока вырабатывает постоянный поток газа во время вдоха, хотя некоторые аппараты генерируют синусоидальный профиль потока, если меха приводятся в движение коленчатым рычагом (например, вентилятор Sare-Waine). Характеристика генераторов постоянного потока и постоянного давления показаны на рис. 16.23.

Генератор постоянного давления. Лишь вентилятор East-Radcliffe является истинным генератором давления, который используется в повседневной практике. Аппарат включает в себя меха, емкость которых значительно превышает нормальный дыхательный объем. Давление вдоха создается тяжестью верхней части мехов. Меха перестают опорожняться при выравнивании давления в их верхней части с давлением в альвеолах пациента. Аппарат способен в некоторой степени компенсировать утечку, так как большие меха продолжают опорожняться вплоть до достижения определенного давления в легких. Однако данное давление может быть достигнуто после вдувания в легкие различных объемов газа, если изменяется растяжимость легких/грудной стенки (рис. 16.24). Например, если пациент уложен с опущенным головным концом, то растяжимость снижается и вдувается меньший дыхательный объем (растяжимость = объем/давление). При повышении сопротивления дыхательных путей уменьшается поток газа и давление в легких может не достичь давления в мехах в конце фазы вдоха, что приведет к снижению дыхательного объема.

Генераторы постоянного потока. Изменения в сопротивлении или растяжимости мало влияют на вду-

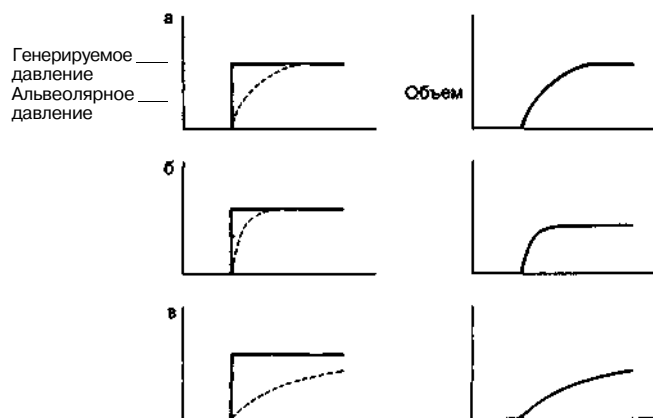


Рис. 16.24. Генерированное и альвеолярное давление, а также альвеолярный объем во время вдоха при использовании генератора постоянного давления.

а – норма; **б** – сниженная растяжимость; **в** – повышенное сопротивление дыхательных путей. Следует отметить, что при обеих аномалиях альвеолярный объем уменьшается.

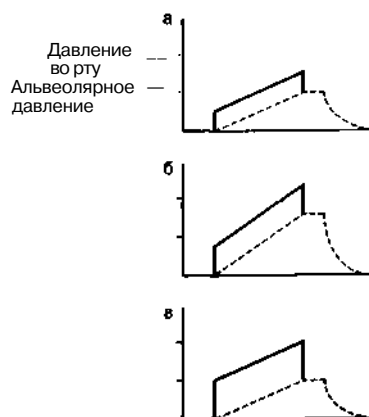


Рис. 16.25. Давление во рту и в альвеолах во время вдоха при использовании генератора постоянного потока.

а – норма; **б** – сниженная растяжимость; **в** – повышенное сопротивление дыхательных путей. Альвеолярный объем остается постоянным, поскольку скорость потока постоянна. Сниженная растяжимость приводит к возрастанию скорости увеличения альвеолярного давления; давление во рту также повышается более круто, но градиент между давлением во рту и давлением в альвеолах остается нормальным. Повышенное сопротивление дыхательных путей увеличивает градиент давления рот/альвеолы.

ваемый объем (если только вентилятор не имеет переключателя давления; см. ниже), хотя давление и в дыхательных путях, и в альвеолах может изменяться (рис. 16.25). Например, снижение эластичности легких обуславливает доставку нормального дыхательного объема, однако скорость повышения альвеолярного давления больше, чем в норме (т.е. склон больше), и давление в дыхательных путях для поддержания градиента между трахеальной трубкой и альвеолами соответственно выше. При снижении сопротивления дыхательных путей давление в трахеальной трубке (и градиент между трахеальной трубкой и альвеолярным давлением) выше, чем в норме во время вдоха, но альвеолярное давление и склон обеих кривых давления нормальный. Генераторы постоянного потока не компенсируют утечки; доставляемый в легкие дыхательный объем снижается.

Некоторые вентиляторы, например *Blease Brompton*, генерируют

более высокое давление, чем это требуется для расправления легких, но недостаточно высокое для поддержания постоянного потока во время вдоха. Изменения потока, объема и давления в легких показаны на рис. 16.26.

Переключение со вдоха на выдох

Оно называется «циклином» и может быть достигнуто одним из трех путей.

1. *Объем.* Вентилятор переключается на выдох по достижении определенного дыхательного объема. Длительность вдоха определяется частотой дыхательных движений.

2. *Давление.* Вентилятор переключается на выдох при достижении установленного давления в дыхательных путях. Это позволяет компенсировать небольшие утечки, но, как и генераторы постоянного давления, вентиляторы с переключением на выдох по давлению доставляют различные дыхательные объемы при изменениях растяжимости или сопротивления. Кроме того, с изменением растяжимости и сопротивления изменяется и время вдоха.

3. *Время.* В современных вентиляторах этот метод применяется наиболее часто. Длительность вдоха предопределяется. При использовании генераторов постоянного потока желательно установление дыхательного объема; после вдувания дыхательного объема имеет место инспираторная пауза (которая улучшает распределение газа внутри легких перед завершением фазы вдоха). Использование таких вентиляторов с механизмом установления объема следует отличать от переключения на выдох по давлению. Если генератор постоянного давления переключается на выдох до времени, то

вдуваемый дыхательный объем зависит от растяжимости и сопротивления легких, а также от давления внутри мехов.

Выдох

Обычно пациент производит выдох при атмосферном давлении, поэтому газовый поток убывает экспоненциально. Во время выдоха не следует использовать субатмосферное давление, так как это приводит к закрытию малых дыхательных путей и «воздушным ловушкам». Положительное давление в конце выдоха может применяться при некоторых обстоятельствах (см. главу 21 во втором томе).

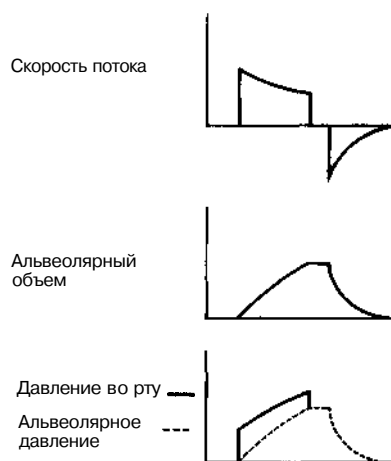


Рис. 16.26. Характеристики давления, потока и альвеолярного объема во время вдоха при использовании вентилятора с умеренно высоким внутренним давлением (например, Blease Grompton). При более высоком давлении в мехе, а также у пациентов с нормальной растяжимостью и сопротивлением дыхательных путей данные характеристики приближаются к таковым генератора постоянного потока (см. рис. 16.23). При низком давлении в мехе в случае снижения растяжимости или повышения сопротивления дыхательных путей характеристики аналогичны таковым генератора постоянного давления.

Таблица 16.5. Характеристики некоторых вентиляторов, наиболее часто используемых при анестезии

Вентилятор	Привод	Переключе- ние на выдох	Переключе- ние на вдох	Генератор поток/дав- ление	Длитель- ность ми- нутного объема	Установ- ка объема
Manley MP2, MN2, NO3	Анестети- ческие газы	Время	Время	Давление	Да	Да
Manley Pulmovent	То же	Объем	Время	Поток	Да	Да
Blease Brompton	» »	Объем или время	Время	Смешан- ный	Да	Да
Philips AV1	» »	Время (электри- чески дейст- вующие клапаны)	Время (электри- чески дейст- вующие клапаны)	Поток	Да	Нет
Cape- Waive	Электриче- ский мотор	Время	Время	Поток (си- нусоида)	Да	Нет
East - Radcliffe	То же	Время	Время	Давление	Нет	Нет
Manley Servovent	Сжатый воздух или O ₂	Объем	Время	Поток	Нет	Да
Oxford	То же	Время	Время	Поток	Нет	Да
Nuffield 200	» »	Время	Время	Поток	Нет	Нет
Servo 900	Анестети- ческие газы	Время (электриче- ски дейст- вующие клапаны)	Время (электриче- ски дейст- вующие клапаны)	Поток (обычно)	Нет	Да

Переключение с выдоха на вдох

В большинстве вентиляторов это достигается переключением по времени. Однако иногда желательно использование переключения по давлению в ответ на субатмосферное давление, генерируемое дыхательным усилием пациента.

Доставка анестезирующего газа

Некоторые вентиляторы доставляют минутный объем при установлении определенного дыхательного объема и частоты дыхательных движений. При использовании таких аппаратов во время анестезии они снабжаются анестетическими газа-

ми, которые засасываются и доставляются пациенту. Поток этих газов должен равняться (или превышать) доставляемому минутному объему или объему воздуха или газа, используемого для привода вентилятора. Некоторые типы вентиляторов, приводимых анестетическими газами, могут доставлять только этот газ и делят его на установленный дыхательный объем (делители минутного объема). Вентиляторы могут использоваться для сжатия мехов в отдельных системах, содержащих анестетические газы («мешок и флакон»); таким образом можно обеспечить ИВЛ в циркуляционной системе. Некоторые устройства могут также применяться для

вентиляции пациента через систему Bain (см. выше).

Характеристики некоторых часто используемых вентиляторов приведены в табл. 16.5.

Высокочастотная вентиляция

Высокочастотная инъекционная вентиляция используется во время операций на гортани, трахее или легких, а также у небольшого числа пациентов в БИТ. Газообмен может быть непредсказуемым, поэтому стажерам не следует использовать этот метод без наблюдения опытных коллег.

СИСТЕМА ОТВОДА ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ГАЗОВ

Возможное отрицательное влияние на персонал загрязнения воздушной среды в операционной обсуждается в главе 17 первого тома. Главные источники загрязнения анестетическими газами включают:

- 1) выхлоп газов из вентиляторов;
- 2) выдыхаемый газ, выходящий через выпускной клапан анестезиологической дыхательной системы;
- 3) утечка из оборудования, например, при неплотно прилегающей лицевой маске;
- 4) газ, выдыхаемый пациентом после анестезии (это может происходить в операционной, в коридорах и комнате восстановления);
- 5) разбрызгивание во время заполнения испарителей.

Хотя наибольшее внимание уделяется удалению газа из портов выдоха дыхательных систем и вентиляторов, следует рассмотреть и другие методы снижения загрязнения.

1. *Уменьшение использования анестетических газов и паров. Ис-*

пользование циркуляционной системы потенциально снижает загрязнение атмосферы. Использование ингаляционных анестетиков можно полностью заменить общей внутривенной анестезией (см. главу 10) или применением местных методов.

2. Кондиционирование воздуха.

Блоки кондиционирования воздуха, которые обеспечивают быструю смену воздуха в операционной, значительно снижают загрязнение. Однако некоторые системы предназначены для рециркуляции воздуха, а старые операционные, помещения для стоматологических операций и родовые палаты могут не иметь систем кондиционирования воздуха.

3. *Осторожное заполнение испарителей.* Следует старательно избегать проливания летучих анестетиков при заполнении испарителей. Использование специфических разъемов для агентов (см. рис. 16.9) снижает риск разбрызгивания. В некоторых странах испарители могут заполняться в переносных вытяжных шкафах.

Аппаратура для отвода использованных газов

Выходящие из анестезиологических дыхательных систем газы удаляются собирательными системами. Производится множество выпускных клапанов со встроенным механизмом удаления газов; одна из моделей показана на рис. 16.27. Газы из вентилятора собираются системой отвода использованных газов из порта выдоха вентилятора. Коннекторы системы отвода имеют диаметр 30 мм для обеспечения надежного соединения с анестезиологическим аппаратом.

Подобные системы могут быть активными, полуактивными и пассивными.

мать 75 л/мин постоянного потока (пиковый поток – 130 л/мин). Обычно резервуарная система используется для обеспечения приема высокого пикового потока. Кроме того, внутри системы должны быть устройства ограничения давления для предотвращения воздействия отрицательного давления на легкие пациента.

Полуактивные системы

Отработанные газы могут подводиться к вытягиванию части системы кондиционирования воздуха, которая создает небольшое отрицательное давление внутри трубопровода системы для отвода использованных газов. Такие системы имеют различную эффективность и производительность.

Рис. 16.27. Выпускной клапан выдоха с насадкой для удаления отработанных газов.

Активные системы

Они используют аппараты, генерирующие отрицательное давление внутри системы отвода использованных газов, которое проталкивает отработанные газы в атмосферу. Такая система может активизироваться вакуумным насосом (рис. 16.28) или системой Вентури (рис. 16.29). Выхлопная труба должна прини-

Пассивные системы

Эти системы отводят выдыхаемый газ в атмосферу (рис. 16.30). Перемещение газа осуществляется пациентом. Следовательно, общая длина труб не должна быть слишком большой, а сопротивление – слишком высоким. Давление внутри

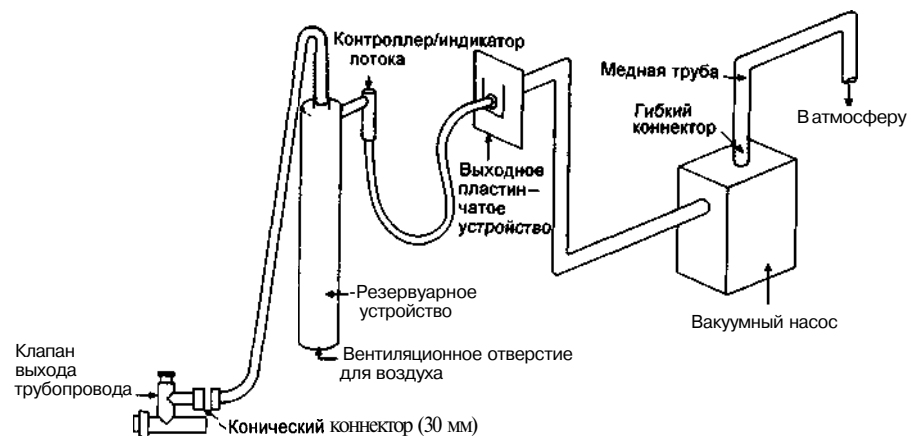


Рис. 16.28. Система активного удаления отработанных газов.

системы может изменяться силой ветра на внешнем термине, что способно создавать как отрицательное, так и высокое положительное давление. Каждый выход системы отвода отработанных газов должен иметь отдельный внешний терминал для предупреждения перехода газов в прилегающие терминалы. Необходимы встроенные клапаны сброса давления для предотвращения отрицательного или высокого положительного давления внутри системы.

Несмотря на тип одноразовой системы, трубопровод, используемый для отвода газов, не должен находиться на полу операционной во избежание сжатия (ногами или каким-либо оборудованием), которое приводит к повышению сопротивления выдоху и образованию опасного высокого давления в легких пациента.

ЛАРИНГОСКОПЫ

Изогнутые клинки

У взрослых наиболее часто используемым ларингоскопическим клинком является изогнутый клинок Макинтоша; выпускаются клинки раз-

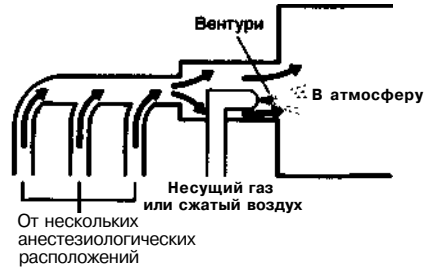


Рис. 16.29. Система Вентури для активного удаления отработанных анестезиологических газов.

личных размеров (рис. 16.31 и 16.32).

Кончик ларингоскопического клинка осторожно проводят по поверхности языка до достижения складки надгортанника (см. рис. 19.3). Затем кончик клинка перемещают вверх и ларингоскоп поднимается вдоль оси рукоятки к гортани; нельзя использовать резцы в качестве рычага для клинка ларингоскопа. При обнажении черпаловидных хрящей и задней части голосовых связок осторожно надавливают на гортань правой рукой (или просят проделать это ассистента), что может облегчить визуализацию гортани.

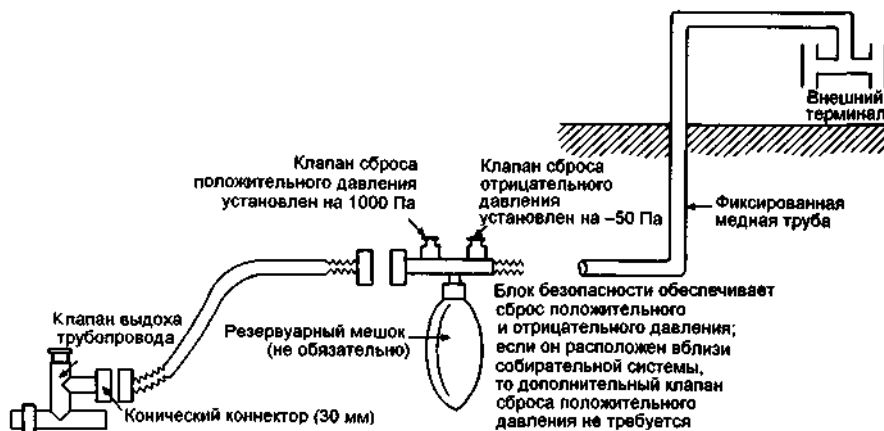


Рис. 16.30. Система пассивного удаления отработанных газов.

Прямые клинки

Метод ларингоскопии с использованием прямого клинка (например, Magill) несколько отличается от описанного выше (см. рис. 19.3). Вместо установления кончика клинка в углублении перед надгортанником его проводят через задний край надгортанника, который затем прямо поднимается клинком для обеспечения ларингоскопии. Этот метод особенно целесообразен у детей, у которых надгортанник свисает в большей степени, чем у взрослых, и может затруднять визуализацию гортани при использовании изогнутого клинка. Однако повреждение надгортанника более вероятно в случае применения прямого клинка.

Большинство ларингоскопов питается от батареек внутри рукоятки;

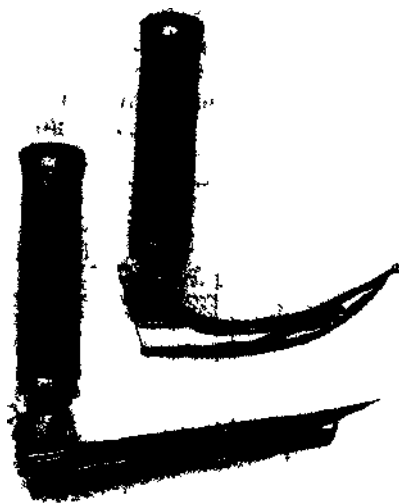


Рис. 16.31. Два ларингоскопа с клинками для взрослых типа Magill (внизу) и Макинтоша (вверху)

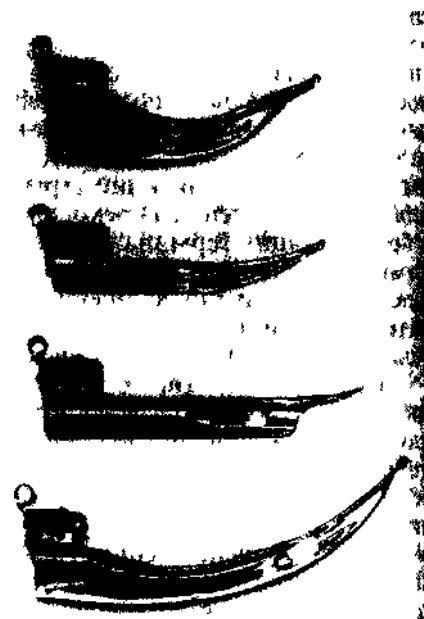


Рис. 16.32. Набор ларингоскопических клинков. Сверху вниз: детский клинок Макинтоша, клинок Robertshaw, детский клинок Magill и большой клинок Макинтоша для взрослых

их необходимо регулярно менять в целях предупреждения неисправности во время ларингоскопии. На многих ларингоскопах источник света на вершукке вкручивается в гнездо на клинке; перед началом ларингоскопии необходимо обеспечить плотное его соединение. Часто замыкание цепи между батареями и лампочкой происходит автоматически при открытии клинка. Однако электрический контакт на переключателе может подвергаться коррозии, что приводит к снижению силы или полному прекращению освещения. Ввиду потенциальной опасности таких осложнений необходимо тщательно проверять работу ларингоскопа перед его использованием. Желательно также иметь запасной

(в полной готовности) ларингоскоп и набор клинков различных размеров.

ТРАХЕАЛЬНЫЕ ТРУБКИ

Большинство трахеальных трубок изготавливается из красной резины или пластика. Трубки из красной резины пригодны для многократного использования, хотя через 2–3 года могут появиться признаки их разрушения. Во многих центрах предпочитают одноразовые пластиковые трубки, поскольку при этом нет необходимости собирать, очищать, стерилизовать и проверять трубки после использования. Пластиковые трубки поставляют в стерильной упаковке; перед применением их следует обрезать до необходимой длины.

Размер трубок

У взрослых нет больших преимуществ в отношении снижения сопротивления дыхательных путей при выборе трубки с внутренним диаметром более 8 мм. Однако обычно у взрослых мужчин используются трубки с внутренним диаметром 9,0–9,5 мм, а у **женщин** – 8,0–8,5 мм. Трубки больших размеров после их установления сдавливают голосовые связки. Необходимые размеры трубок для детей даны в Приложении IXa (см. том 2).

Ровные трубки

У детей используются трубки без манжетки. При правильном выборе размера трубки обеспечение герметичности не требует применения манжетки, так как самая узкая часть дыхательных путей в трахее находится на уровне перстневидного хряща. Однако назотрахеальная интубация менее травматична при ис-

Рис. 16.33. Низкообъемная манжетка высокого давления (слева) и высокообъемная («флоппирующая») манжетка низкого давления (справа) на трахеальных трубках.

пользовании трубок без манжетки. Частота болей в горле не зависит от присутствия манжетки на трахеальной трубке.

Трубки с манжеткой

При необходимости интубации трахеи у взрослых используются трубки с манжеткой. Это почти обязательно в случае применения ИВЛ и необходимо при наличии риска поступления крови, гноя или содержимого желудка в глотку. Существуют трубки с продольной исчерченностью, которые пригодны для **назотрахеальной** интубации.

Объем манжетки

Для обеспечения изолирующего эффекта в трахее в случае использования трубки с манжеткой малого объема (рис. 16.33) требуется большое давление при раздувании. Давление внутри манжетки низкого объема необязательно связывается с давлением, оказываемым манжеткой на слизистую оболочку трахеи.

Однако при переполнении манжетки может создаваться высокое давление. Это может произойти случайно во время анестезии, так как закись азота диффундирует через некоторые типы пластмассы. Для устранения этой проблемы некоторые анестезиологи раздувают манжетку смесью кислорода и закиси азота. С другой стороны, можно через 10–15 мин анестезии изменить объем манжетки.

Манжетки большого объема с низким давлением («флоппирующие») покрывают большую площадь стенки трахеи и могут герметизировать ее при низком давлении на слизистую оболочку. Однако они могут быть более травматичными при введении и иногда сморщиваться в относительно маленькой трахее.

Грыжевое выпячивание перераздутой манжетки может закупорить дальнее отверстие трубки и вызвать частичную или полную обструкцию дыхательных путей.

Форма трубки

В большинстве центров используются изогнутые трубки. Их следует обрезать до необходимой длины во избежание непреднамеренной интубации бронха (обычно правого главного бронха) в случае слишком глубокого введения кончика трубки. Трубка Oxford имеет L-форму, и угол ее изгиба лежит в глотке; дальний конец имеет фиксированную длину. Считается, что использование трубки Oxford снижает риск интубации бронха. Риск перегиба такой трубки меньше, если голова пациента во время операции согнута. Однако для прохождения трубки через глотку требуется проводник.

Некоторые пластиковые трахеальные трубки имеют изначально заданную форму, повторяющую контуры глотки или позволяющую от-

вести ближний конец трубки ото рта (рис. 16.34); последнее усовершенствование полезно использовать при операциях в области лица и шеи.

Специальные трубки

Армированная латексная трубка (рис. 16.35) полезна в условиях угрозы перегиба трубки во время операции; в ее стенку инкорпорирована нейлоновая спираль, предотвращающая облитерацию просвета. В качестве альтернативы могут использоваться трубки с металлической спиралью в стенке. Они очень гибкие, и для их установки необходим проволочный стилет.

Гибкая металлическая трубка (рис. 16.36) может использоваться во время процедур, требующих применения лазера в дыхательных путях; пластиковые трубки могут воспламениться под воздействием лазерного луча.

Коннекторы

В дыхательных системах используются английские стандартные коннекторы с 22-миллиметровыми наконечниками. Все современные коннекторы трахеальных трубок для детей имеют кончик диаметром 15 мм.

Коннекторы трахеальных трубок

Одноразовые 15-миллиметровые коннекторы поставляются с одноразовыми пластиковыми трубками; диаметр дистального конца совпадает с внутренним диаметром трубки. С пластиковыми и резиновыми трахеальными трубками может использоваться множество других коннекторов (рис. 16.37). Коннектор Nosworthy менее громоздкий, чем 15-миллиметровый одноразовый коннектор, и часто используется

Рис. 16.34. Одноразовая пластиковая трахеальная трубка заданной формы.

Рис. 16.36. Гибкая металлическая трубка и покрытая металлом пластиковая трубка, пригодные для использования в воздухоносных путях во время лазерных операций

Рис. 16.35. Армированная латексная трахеальная трубка с манжеткой и стилетом для введения

в педиатрической практике. Коннектор Magill особенно полезен при операциях в области головы и шеи.

ЛАРИНГЕАЛЬНАЯ МАСКА

Это приспособление состоит из обычной укороченной силиконовой трубки с эллипсовидной манжеткой, раздуваемой через узкую дополнительную трубку, присоединенную к дистальному концу (рис. 16.38). Конструкция манжетки, напоминающей миниатюрную лицевую маску, обеспечивает герметичность (относительную) по заднему периметру гортани (рис. 16.39). В настоящее время выпускаются манжетки различных размеров. После закрепления маски манжетка раздувается до

Рис. 16.37. Набор коннекторов для трахеальных трубок. От верхнего угла слева по часовой стрелке: Portex и шарнирный Portex с 15-миллиметровым коннектором трахеальной трубки; Nosworthy, Worcester Cobbs; Rowbotham, ротовой Magill; носовой Magill.

Рис. 16.38. Ларингеальная маска

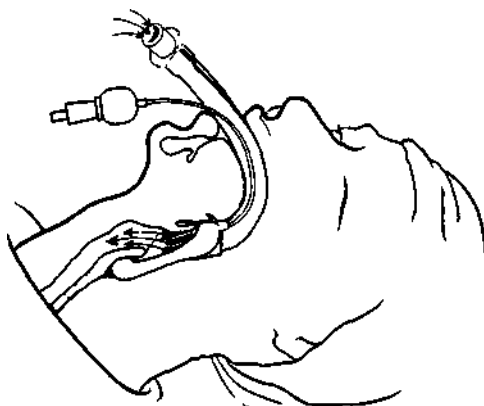


Рис. 16.39. Схематическое изображение установленной ларингеальной маски

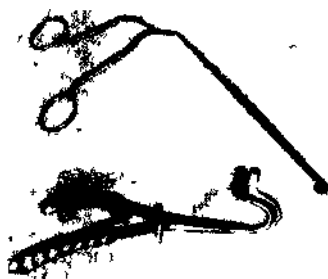


Рис. 16.40. Интубационные щипцы Magill (вверху) и роторасширитель Ferguson (внизу)



Рис. 16.41. Гортанный пульверизатор Forrester

Рис. 16.42. Носоглоточный воздуховод (вверху) и воздуховод Guedel (внизу)

прекращения утечки воздуха; для уверенности в том, что надгортанник находится в правильном положении по отношению к проксимальному концу манжетки, может потребоваться проводник. Это устройство чрезвычайно эффективно для поддержания проходимости дыхательных путей у пациентов при спонтанном дыхании. В случае необходимости может проводиться ИВЛ, но если планируется применение мышечных релаксантов, следует использовать традиционную трахеальную трубку. Маска непригодна для пациентов с риском регургитации желудочного содержимого или с подозрением на новообразования в глотке.

ДРУГОЙ ИНСТРУМЕНТАРИЙ

Лицевые маски

Конструкция маски предусматривает ее точную подгонку к лицу пациента во избежание утечки воздуха и исключает вместе с тем чрезмерное давление на кожу. Необходимо правильно выбрать размер лицевой

маски для обеспечения ее точного соответствия контурам лица пациента; следует выбрать минимально возможный размер для уменьшения мертвого пространства. Лицевые маски для взрослых имеют 22-миллиметровый коннектор; 90° угольник обычно вставляется между маской и анестезиологической дыхательной системой.

Система тесемок (например, система Clausen) используется некоторыми анестезиологами для закрепления маски на лице во время операции. Однако в любой момент может возникнуть обструкция дыхательных путей, поэтому необходимо постоянно наблюдать за экскурсией резервуарного мешка.

Интубационные щипцы

Наиболее часто используемыми интубационными щипцами являются щипцы Magill (рис. 16.40). Инструмент используется для манипуляций назотрахеальной или назогастральной трубкой при прохождении глотки в правильном направлении. Для визуализации ротоглотки применяется ларингоскоп.

Гортанные пульверизаторы

Они применяются для распыления растворов местного анестетика (обычно 4% лидокаина) на слизистую оболочку гортани и верхней части трахеи. Одна из моделей гортанного пульверизатора показана на рис. 16.41.

Роторасширитель

Роторасширитель (см. рис. 16.40) может использоваться во время операций в ротовой полости; иногда он требуется для открывания рта у пациентов с тризмом или спазмом жевательной мышцы. Он располагается между молярами и требует очень осторожного обращения во избежание травматизации зубов.

Резиновые эластичные бужуи

При недостаточной визуализации гортани во время ларингоскопии или при затруднениях при продвижении трубки в просвет гортани могут использоваться эластичные резиновые бужуи для облегчения интубации трахеи. Вставленный в трахею червеобразный буж действует как проводник для трахеальной трубки.

Трубка вращается таким образом, чтобы ее просвет не упирался в складку надгортанника.

Стилеты

Гибкие металлические стилеты могут использоваться для установления угла изгиба трахеальной трубки с целью облегчения ее введения. Стиллет не должен выступать из дистального конца трубки.

Воздуховоды

Для предотвращения обструкции вследствие западения языка или коллапса глотки у неинтубированных пациентов может потребоваться ротоглоточный воздуховод (воздуховод Guedel; рис. 16.42). Во время легкой анестезии лучше переносится *носоглоточный* воздуховод (см. рис. 16.42). Кроме того, он может использоваться в случае затруднения введения ротоглоточных воздуховодов, например, при тризме.

17. Окружающая среда операционной

До середины XIX в. операции проводились в обычных помещениях, которые нередко использовались и для других целей. Хотя внедрение антисептики привело к предварительному промыванию инструментов и операционного стола, сама операционная комната не рассматривалась как источник инфекции. Операционные строились с рядами деревянных скамеек вокруг операционного стола; поэтому за операционными сохранилось название «операционный театр». В начале XX в. операционные имели большие окна ввиду неэффективности искусственного освещения в то время, а улучшению вентиляции должны были способствовать высокие потолки. С течением времени стали необходимыми дополнительные удобства для подготовки и анестезирования пациента, для стерилизации инструментов и мытья рук, для смены одежды хирургом и другим персоналом операционной. Изменилась и архитектура операционной, стали строиться небольшие операционные, что облегчало частую влажную обработку помещений.

Современная операционная отвечает следующим требованиям:

- 1) контроль окружающей среды различной сложности для снижения риска инфицирования воздушным путем;

- 2) техническое обслуживание хирургического и анестезиологического оборудования;
- 3) операционный стол, на котором пациент может быть помещен в необходимое для выполнения операции положение;
- 4) искусственное освещение, соответствующее требованиям как хирурга, так и анестезиолога;
- 5) соблюдение мер безопасности пациента и персонала.

Кроме того, следует обеспечить специальное помещение в непосредственной близости от операционной для проведения анестезии пациента, подготовки инструментария, очистки необходимых инструментов и мытья рук хирургов. Необходимы также отдельные помещения для приема пациентов и их восстановления после операции. Повседневной практикой сегодня стало устройство в каждом госпитале операционного блока вместо операционных в каждом хирургическом отделении. Наличие оперблока обеспечивает более гибкое и эффективное использование персонала и ресурсов.

ОПЕРАЦИОННЫЙ БЛОК

Количество требуемых операционных трудно определить, но в большинстве британских городов имеет-

ся одна операционная приблизительно на 40 000 населения. В идеале операционный блок должен располагаться поблизости от хирургического отделения, примыкать к нему и иметь на том же этаже отделение для экстренно поступающих пациентов, БИТ, рентгенологическое отделение, отделение «хирургии одного дня» и отделение стерилизации. Вполне логично расположение анестезиологического отделения в непосредственной близости от операционной или даже в ее пределах, хотя на практике это редко имеет место.

Главной целью существования оперблока является минимизация риска передачи инфекции пациенту через воздух, посредством контакта в прилегающих помещениях и коридорах или со стороны персонала. В оперблок должны входить четыре зоны повышения степени чистоты (табл. 17.1).

Транспортирование пациента

По имеющимся данным, пик боязни пациента приходится на начальный период его транспортирования из отделения в операционную, поэтому важно, чтобы условия его перемещения способствовали минимизации стресса. Обычно пациента сопровождает медсестра из отделения, но перед началом анестезии она, как правило, покидает пациента (если речь идет о взрослом).

В педиатрической практике в настоящее время является нормой то, что сестра отделения и один из родителей остаются с ребенком во время проведения индукции анестезии.

По прибытии в предоперационную палату пациента осматривают, уточняя детали хирургической процедуры. Возможно, пациента необходимо оставить на некоторое вре-

Таблица 17.1. Зоны чистоты операционного блока

Внешняя зона

Госпитальные помещения до приемного покоя и сам приемный покой

Чистая зона

Зона перемещения персонала после смены одежды, а также транспортирования пациентов от места их приема до помещения для проведения анестезии

Асептическая зона

Помещения для мытья рук и переодевания, комната для анестезии, предоперационная палата, операционная, выходы и коридоры между ними

Зона утилизации

Помещения для обработки загрязненного или использованного инструментария и материалов

мя в приемной палате, чтобы впоследствии избежать какой-либо задержки в ходе оперативных процедур. Следовательно, требуется достаточное пространство для нескольких коек, а также необходимые условия для пациентов, желающих уединения. В штат приемного покоя должны входить медсестры. Его оформление должно быть жизнерадостным, а свет несколько приглушенным.

При транспортировании пациента не следует часто менять каталки. Каталка обычно используется для перемещения пациента в оперблок, но может потребоваться ее смена при входе в чистую зону, а также для транспортирования на операционный стол после вводного наркоза.

В качестве альтернативного варианта возможен перенос койки пациента в операционный блок. Если пациент ослаблен или испытывает сильные боли, его можно перенести в кровати в комнату для анестезии, где он может оставаться до начала анестезии, однако это осуществимо лишь в том случае, когда кровать

имеет приспособления для опускания (при необходимости) головного конца. В некоторых госпиталях иногда осуществляется транспортирование пациента в кровати до операционной, где он перекладывается на специальные носилки, помещенные на каталку. После индукции анестезии носилки прикрепляются к фиксированному основанию стола, позволяющего позиционирование пациента.

Универсального метода перемещения пациента с одной каталки на другую или на стол не существует. Это достигается с помощью брезентовых носилок, путем осторожного перекатывания или поднятия тела пациента.

Риск получения травм персоналом операционной в результате переноса пациентов все возрастает, поэтому в настоящее время усиливается тенденция к внедрению систем транспортировки, которые не требуют больших физических усилий.

Все каталки в оперблоке должны иметь кислородное обеспечение пациента; кислород рутинно используется во время транспортировки пациента из операционной в восстановительную палату, если во время процедуры применялась анестезия.

Помещение для проведения анестезии

Во многих странах комната для анестезии прошла путь развития от небольшого отсека в операционной до специального помещения, интегрированного в оперблок. Однако она не является его обязательной частью, и в некоторых странах анестезия проводится после размещения пациента на операционном столе. Главные преимущества специальной комнаты для анестезии:

1) определенная изоляция от света и звуков операционной позво-

ляет уменьшить беспокойство пациента, что особенно важно у детей;

2) оборудование, необходимое во время индукции анестезии, может размещаться в легко доступных местах;

3) экономия времени благодаря индукции анестезии одновременно с завершением операции у предыдущего пациента. Это особенно целесообразно при длительной подготовке пациента, например при выполнении местных анестетических блоков или проведении инвазивного сердечно-сосудистого мониторинга.

Однако существует и ряд недостатков:

- 1) анестезиологическое и мониторинговое оборудование должно дублироваться или перемещаться а операционную вместе с пациентом, что обычно требует временного отсоединения от электро- или газоснабжения;
- 2) перемещение пациента в бессознательном состоянии с каталки на операционный стол несет себе определенный риск;
- 3) устройство и содержание помещения для анестезии требует немалых затрат.

Даже в тех странах, где клиники располагают помещением для анестезии, принято проводить индукцию у пациентов с высоким риском непосредственно на операционном столе, что позволяет избежать потери времени с момента отключения сознания до начала операции, например при экстренном кесаревом сечении или тяжелом кровотечении.

В специальной комнате для анестезии предусматривается свободный доступ к каталке с пациентом, а также необходимое пространство для анестезиологического и мониторингового оборудования, шкафов и полок. Минимальная площадь пола, по рекомендациям Отделения без-

опасности в здравоохранении и социальной сфере в Англии, должна составлять 17 м², но этого явно недостаточно. Более соответствует нуждам площадь в 21 м². Недалеко от головного конца каталки должны помещаться выводы газового и вакуумного снабжения, а также электрические розетки. В комнате должны находиться анестезиологические аппараты, аппараты ИВЛ и мониторные системы. Необходимы шкафы (для хранения инструментов, лекарств и т. п.), а также достаточная рабочая площадь для подготовки шприцев, иглол, канюль и препаратов. Должны быть часы с секундной стрелкой.

Операционная

Операционная представляет собой помещение вокруг центрально расположенного операционного стола с верхним освещением и вентиляцией. Идеальной формой для операционной палаты является круг, но это не слишком рационально, поэтому большинство операционных имеет квадратную или прямоугольную форму. Согласно сделанным в 1980 г. предложениям Королевского колледжа хирургов, площадь пола в операционной должна составлять 625 кв. футов (примерно 58 м²), но никак не меньше 484 кв. футов (примерно 45 м²). Операционные для специальных видов хирургии могут требовать более обширных площадей для размещения громоздкого оборудования.

Выводы газовой системы и электрические розетки должны располагаться недалеко от головного конца операционного стола; это наиболее эффективно обеспечивается арочной или сталактитовой системой. Электрический кабель не должен лежать на полу. Операционная должна иметь достаточные размеры для

обеспечения всех типов операций без перемещения головного конца стола; это расположение должно быть легко достижимым без сложных маневров по прибытии пациента из комнаты для анестезии.

Температура, влажность и вентиляция

Температура в операционной и в комнате для анестезии должна быть достаточно высокой для минимизации риска возникновения гипотермии у пациента, но вместе с тем она должна быть комфортной для персонала. Гипотермия у пациента может развиваться при температуре воздуха ниже 21 °С. Обычно для операционной приемлема температура в 22–24 °С при относительной влажности 50–60%; во время операций у новорожденных или маленьких детей требуется более высокая окружающая температура. Несколько более низкие температуры и влажность необходимы в других частях операционного блока. Контроль за температурой и влажностью должен осуществляться в пределах операционной.

Обогрев и увлажнение воздуха обычно контролируются системой вентиляции и кондиционирования, которая обеспечивает давление окружающего воздуха в операционной несколько выше атмосферного. Как правило, воздух поступает в центр комнаты прямо над операционным столом, а выводится по ее периферии через отверстия, находящиеся почти на уровне пола. Для минимизации воздушного переноса инфекции требуется 400-кратная ежечасная смена воздуха над операционным столом. В некоторых центрах для определенных видов операций используются более эффективные системы вентиляции, включая радиальный экспоненциальный по-

ток воздуха от операционного стола или ламинарный поток (например, при полной замене бедра, когда инфекции особенно нежелательны). Установки высокого потока могут ускорять охлаждение пациента.

Освещение

В операционной дневной свет необязателен, хотя персоналу приятнее работать при наличии окон в оперблоке, например в коридорах и общих комнатах. На операционном столе требуется высокий уровень освещения, и стандартом являются укрепленные на потолке мощные лампы; желательно, чтобы их позиционирование могло бы осуществляться самим хирургом.

Интенсивность и цветовая температура общего освещения весьма важны для анестезиолога, поскольку его оценка цвета кожных покровов в определенной степени зависит от спектра источника освещения. Спектр, обеспечиваемый источниками освещения, должен быть близким к дневному свету при эмиссионной температуре 4000–5000 К. Окраска стен должна быть нейтральной и универсальной. Интенсивность общего освещения в операционной должна достигать 325 люмен/м², и свет должен быть рассеянным во избежание возникновения бликов. В комнате для анестезии и в палате восстановления приемлема интенсивность света в 220 люмен/м², но необходимо располагать дополнительными лампами на случай проведения специфических процедур, требующих более интенсивного освещения.

Безопасность в операционной

Поражение электрическим током и взрывы газа – главная опасность для штата и пациентов в операционной.

Кроме того, существует риск для персонала в отношении отравления воздуха операционной анестетическими газами и испарениями, а также инфекционного заражения, особенно вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) или гепатита В от инфицированных пациентов.

Электробезопасность

Хотя некоторые замечания относительно опасности электрического тока в операционной были сделаны в главе 16, ее детальное рассмотрение выходит за рамки этой книги; читателю предлагается обратиться к статье Hull (1978). Электроснабжение операционной и всей присоединяемой к пациенту аппаратуры предусматривает минимизацию риска прохождения тока через пациента в землю.

Взрывы

Использование взрывоопасных анестетических газов и паров в последние годы существенно уменьшилось. Однако диэтилэфир еще иногда применяется. Эфир горит в воздухе, но образует взрывоопасную смесь с кислородом. Взрыв может возникнуть от искры с очень низкой энергией (менее 1 мкДж) или в результате контакта с температурой 300 °С или выше. Риск взрыва наиболее высок вблизи дыхательного контура из-за высокой концентрации кислорода. На расстоянии более 10 см от дыхательного контура концентрация кислорода уменьшается и, следовательно, риск ниже.

Конструкция анестезиологических аппаратов предусматривает минимизацию риска взрыва вследствие кумуляции статического электричества. Любая резина проводима, так что электрический заряд уходит в землю, и все непроводящие эле-

менты обрабатываются антистатическими материалами. В большинстве существующих операционных пол имеет высокое, но ограниченное сопротивление, поэтому статический разряд уходит в землю, но риск электрического повреждения сводится к минимуму. Обувь, предназначенная для ношения в операционной, сделана из материалов, обеспечивающих заземление статических зарядов. Искры могут генерироваться одеждой из синтетических материалов, например нейлона. Риск аккумуляции статического электричества на стенах и оборудовании снижается при окружающей влажности более 70%. Не следует использовать диатермию при применении взрывоопасных анестетиков. Однако применение подобных агентов в Англии и в большинстве других развитых стран практически прекращено, поэтому многие из указанных предостережений, особенно использование дорогостоящего антистатического покрытия пола, становятся излишними. Кроме того, современные мониторные устройства непригодны для использования с воспламеняемыми или взрывоопасными анестетиками. Большинство новых операционных строится без учета антистатических требований, однако в них на соответствующих табличках должно быть четко указано, что применение взрывоопасных агентов исключается.

Загрязнение атмосферы

В последнее время высказываются весьма противоречивые мнения относительно риска для персонала операционных в связи с атмосферным загрязнением анестетическими газами и испарениями. Самые ранние исследования предполагали, что штат операционных с большей час-

тотой, чем другой госпитальный персонал, страдает заболеваниями печени и почек, имеет неспецифические неврологические симптомы, а их дети имеют повышенный риск врожденных аномалий. Однако ни одна из этих проблем не была достаточно обоснована.

Более убедительные данные в ранних исследованиях получены в отношении того, что женщины, работающие в операционной в ранние сроки беременности, имеют повышенный риск спонтанного аборта. Однако более позднее рандомизированное ретроспективное исследование (10-летнее исследование) не смогло продемонстрировать какого-либо повышенного риска.

Сейчас исследуется влияние следовых концентраций анестетических газов на профессиональную деятельность. В ранних лабораторных исследованиях у добровольцев было продемонстрировано нарушение моторной и интеллектуальной деятельности в присутствии концентрации закиси азота в 500 частей на миллион (чнм), с галотаном – 15 чнм (или без него). Однако последующие исследования не подтвердили этих данных, и в настоящее время установлено, что для существенного нарушения деятельности необходимо достичь концентрации закиси азота в 8-12%. Такие концентрации ингалируются в том случае, когда анестезиолог находится недалеко от клапана выдоха, не оборудованного системой удаления отработанных газов, или во время ингаляционной индукции анестезии, но наличие таких концентраций в других частях хорошо вентилируемой операционной исключается.

Тем не менее необходимо свести к минимуму загрязнение атмосферы в операционных, и госпитальным законодательством в Западной Европе и Северной Америке пред-

Таблица 17.2. Максимально допустимые уровни анестетических агентов в операционной при 8-часовом рабочем дне (установлены в Англии Комиссией по безопасности и здоровью)

Агент	Максимальная концентрация, чнм
Закись азота	100
Галотан	10
Энфлюран	50
Изофлюран	50

усматривается установление систем удаления анестетических газов во всех помещениях, где применяется анестезия. Согласно требованиям Национального института профессиональной безопасности и гигиены в США (федеральный контролирующий орган), концентрация анестетических газов в окружающей среде не должна превышать 25 чнм для закиси азота и 2 чнм – для летучих агентов. В Великобритании Комиссия по безопасности и здоровью в январе 1996 г. установила максимально допустимые уровни анестетических газов, которые указаны в табл. 17.2; это может потребовать внесения существенных изменений в применяемые анестезиологические методы. Системы удаления отработанных газов описаны в главе 16 этого тома.

Анестетические газы не являются единственным источником загрязнения среды операционной; летучие жидкости для обработки кожи и аэрозоли (например, йод или пластиковые кожные повязки) следует применять разумно во избежание ингаляции паров. Этилхлорид используется некоторыми анестезиологами для местной анестезии кожи перед венепункцией; препарат взрывоопасен и загрязняет атмосферу, поэтому его не следует применять для этой цели.

Инфекция

Наиболее опасными в отношении передачи персоналу операционной инфекциями являются ВИЧ и гепатит В; заражение может произойти при контакте с кровью или жидкостями организма инфицированного пациента. Многие медицинские работники были инфицированы таким образом либо при повреждении кожи иглой, либо через порезы и ссадины. Риск чрескожного заражения ВИЧ рассматривается как чрезвычайно низкий; частота сероконверсии при экспозиции ВИЧ составляет 39%. Однако в случае инокуляции инфицированного материала при повреждении кожи риск составляет 5–30%.

В Англии ежегодно регистрируется 200 случаев гепатита В, хотя действительная его частота, вероятно, намного выше. Поверхностный антиген гепатита В персистирует по меньшей мере 6 мес у 5-10% инфицированных. Этот вирус очень инфектогенен: для переноса заболевания достаточно минутного объема крови. Ассоциация анестезиологов Великобритании и Ирландии рекомендует всем анестезиологам иммунизироваться против гепатита В. Незащищенному человеку в случае инокуляции инфицированного материала необходимо немедленное введение однократной дозы иммуноглобулина против гепатита В в сочетании с активной иммунизацией.

Вирусы гепатита С и D также передаются через кровь. Примерно у 50% лиц, инфицированных вирусом гепатита С, развивается хроническое заболевание печени. Сообщалось и о другом способе передачи этого вируса.

Частота синдрома приобретенного иммунодефицита (СПИД) продолжает возрастать; сфера распространения заболевания не ограничива-

ется гомосексуалистами и наркома-нами. На каждого пациента с раз-вернутой клиникой СПИДа прихо-дится 5 человек с менее тяжелой формой заболевания и до 50 вирусо-носителей без клинических проявлений. В настоящее время неясно, у какой части из них разовьется СПИД, но, возможно, это число приблизит-ся к 100%. Таким образом, анесте-зиологам, вероятно, придется все чаще сталкиваться с пациентами, способными передавать ВИЧ. Пред-варительное исследование на ВИЧ у госпитальных больных в настоя-щее время признано неприемлемым. Следовательно, меры предосторож-ности необходимы прежде всего в отношении пациентов с высоким риском ВИЧ-позитивной реакции, а именно гомосексуальных или би-сексуальных мужчин, больных ге-мофилией, а также сексуальных партнеров пациентов из групп вы-сокого риска. В некоторых мест-ностях рекомендуется принимать меры предосторожности в отноше-нии всех пациентов.

Еще одним вирусом, имеющим потенциально важное значение, яв-ляется вирус лейкоза Т-клеток че-ловека (HTLV-I).

Для снижения риска передачи ВИЧ рекомендуются перечисленные ниже меры предосторожности; они применимы и при проведении ане-стезии у пациентов с другими вирус-ными инфекциями крови.

1. При проведении анестезии, выполнении венепункции и при ус-тановке канюль, а также при ус-тановке или удалении воздуховодов и трахеальных трубок следует на-девать перчатки. Во время процедур, сопряженных с разбрызгиванием крови (например, установка арте-риального катетера), необходимо надевать пластиковый фартук, мас-ку и очки. Перчатки обычно сни-

мают при устройстве пациента в операционной; новая пара перчаток надевается при выполнении любой из перечисленных выше процедур во время анестезии или по ее оконча-нию. Руками в загрязненных перчат-ках не следует прикасаться к оборудованию, анестезиологическим кар-там и другим вещам.

2. Не следует повторно надевать защитный колпачок на иглы или передавать их друг другу.

3. Все иглы и другие острые предметы должны складываться только в специальные контейнеры; картонные коробки для этого не-пригодны.

4. Порезы или ссадины на руках необходимо защитить водонепро-ницаемым материалом (перчатки и т. п.). Для анестезиолога, имеющего значительные повреждения или по-ражения кожи, такие как экзема, трещины или глубокие царапины, риск инфицирования особенно ве-лик.

5. При случайном уколе иглой или загрязнении пореза или ссадины следует немедленно выдавить кровь и тщательно промыть кожу водой и мылом.

6. Если есть основания полагать, что произошло заражение, необхо-димо немедленно проконсультиро-ваться в больничном отделе профес-сиональных заболеваний.

7. Следует использовать одно-разовые инструменты, где это толь-ко возможно. Многооборотный ин-струментарий необходимо обеззара-живать 2% глютаральдегидом, мыть с мылом и водой и оставлять в глютаральдегиде на 3 ч. Загрязнен-ные поверхности и пол следует мыть 1% раствором гипохлорида.

Между трахеальной трубкой (или воздуховодом) и дыхательным кон-туром у всех пациентов рекоменду-ется установить бактериальный

фильтр для предотвращения переноса перекрестной инфекции от пациента с недиагностированной инфекцией.

Комната для восстановления

Наличие палаты или отделения для восстановления является одним из основных требований, предъявляемых к оперблоку. Все пациенты нуждаются в пристальном наблюдении в ранний послеоперационный период (до 24 ч после операции).

Комната для восстановления должна быть составной частью оперблока и располагаться в пределах чистой зоны. По стандартам ОБЗСС, в комнате для восстановления должно быть 1,5 места на каждую операционную, хотя при большом обороте может потребоваться большее количество, например, в гинекологии или отделении хирургии «одного дня». Для каждого места необходима площадь не менее 10 м²; кроме того, должно быть достаточно места для перемещения пациента без неудобств для других пациентов.

Пациенты обычно находятся на каталках, но должны быть в наличии и кровати для тех пациентов, которые предположительно могут оставаться в комнате более 30–45 мин (т. е. перенесшие обширную операцию или пациенты с риском ASA 3 или 4, которые требуют более продолжительного наблюдения даже после небольшой операции). Каждое место должно быть снабжено выходами кислородной и вакуумной системы с кислородным флоуметром и отсосом с подвижным креплением к стене. Освещение должно соответствовать стандартам, используемым в операционной; должно быть предусмотрено и дополнительное освещение. В Англии в повседневной практике ЭКГ-мо-

ниторинг проводится не у всех пациентов в палатах восстановления, хотя существуют веские аргументы для рутинного контроля как ЭКГ, так и напряжения кислорода. Большинство помещений для восстановления рассчитано на 2 или 3 места, полностью оснащенных выводами системы с записью азота, аппаратами ИВЛ и оборудованием для сердечно-сосудистого мониторинга.

В комнате для восстановления должны быть аппарат для наркоза, дефибриллятор, а также оборудование и лекарства для реанимации. Обычно используется ингаляция кислорода через одноразовую маску, но каждое место должно иметь саморасправляющийся реанимационный мешок и анестезиологическую маску.

Должны быть предусмотрены шкафы для лекарств и места для хранения оборудования, а в больших комнатах для восстановления необходимы также телефоны. Большую часть своего времени средний медицинский персонал медсестер проводит возле больных, но необходим сестринский пост, где можно производить записи и контактировать по телефону с операционной и хирургическим отделением. По меньшей мере одна медсестра требуется на три койки. В настоящее время в Англии нет специального курса подготовки сестер для палат восстановления. Учащиеся медицинских средних специальных заведений проходят недельный курс обучения в данной области.

Во многих госпиталях имеется возможность наблюдения за пациентами в палате восстановления в течение 24 ч после обширной операции. Такая постановка дела весьма желательна при отсутствии отдельного блока высокой зависимости, поскольку отделения интенсивной терапии в крупных госпиталях

часто бывают слишком загруженными.

Клинические аспекты, касающиеся палат восстановления, обсуждаются в главе 3, том 2.

Отделение высокой зависимости

Отделение высокой зависимости — это специальный блок для пациентов, требующих более инвазивного контроля, лечения и сестринского ухода, чем это может быть обеспечено в общей палате. В этом отделении обычно не принимаются пациенты, требующие механической вентиляции; в него направляются лица, нуждающиеся в инвазивном мониторинге. Как показала проверка, проведенная Ассоциацией анестезиологов Великобритании и Северной Ирландии в 1991 г., во многие отделения интенсивной терапии поступают больные, которые могли бы адекватно лечиться в отделении высокой зависимости. Неизвестное число пациентов, требующих контроля или усиленного сестринского или врачебного наблюдения, направляется из отделения восстановления в общую палату, не имеющую соответствующих условий для адекватного контроля.

Требования, предъявляемые к обеспечению ухода в отделении высокой зависимости, в разных больницах различны. Необходимыми являются достаточное количество медсестер, обеспечение доставки кислорода (и отсасывания) к каждой кровати, соответствующее мониторинговое оборудование. Должны быть в наличии клинические записи с обоснованием приема пациента в отделение и его перевода в другое отделение или палату. В крупных больницах желательно иметь несколько таких отделений, каждое из которых предназначается для определенных групп пациентов; в не-

больших больницах может быть достаточным одно многопрофильное отделение.

Другие условия

Необходимо располагать достаточным местом для размещения оборудования. В большинстве современных оперблоков инструментарий стерилизуется в отдельных отсеках, которые должны располагаться неподалеку. Необходимы доступность анализа газов крови и измерения концентрации сывороточных электролитов, особенно в случае обширных операций, и крупные оперблоки обычно содержат небольшую лабораторию.

Для медицинского персонала должны быть обустроены комнаты для переодевания и зоны отдыха, а также созданы условия для приема пищи. Предусматриваются отдельные помещения для заведующего оперблоком и старших ассистентов оперблока, а также учебная или классная комната для обучения персонала. Некоторые оперблоки включают помещение для офиса отделения анестезиологии.

Другие помещения для проведения анестезии

Анестезиологу часто требуется рабочее помещение вне оперблока. Многие госпитали имеют периферические операционные для проведения некоторых видов операций, например блок операций «одного дня». Кроме того, пациентам может потребоваться анестезия в отделении экстренной помощи, в приемном покое, отделении радиологии и радиотерапии или (в некоторых случаях, например в педиатрической онкологии) в боковой комнате отделения. В подобных ситуациях, когда условия нередко далеки от

идеальных, необходимо предпринять те же меры предосторожности, что и в оперблоке, и обеспечить надлежащее наблюдение за пациентом, проверку точности функционирования аппаратуры, доступности квалифицированных помощников анестезиолога и удовлетворительного состояния оборудования (а также персонала) для восстановления.

Вспомогательный персонал

Профессиональная и целенаправленная помощь необходима анестезиологу в любой момент его работы. В большинстве госпиталей Англии она предоставляется ассистентами операционного отделения (АОО), которые проходят двухгодичное обучение в признанных учреждениях и сдают экзамены в Институте City and Guilds. В некоторых госпиталях анестезиологу помогают «анестезиологические медсестры». Необходимо различать анестезиологических медсестер и медсестер-анестезиологов, которые в ряде стран (например, в США) обладают навыками проведения анестезии. Анестезиологические медсестры осуществляют те же функции, что и АОО. Данные функции включают следующее:

1) подготовка и предварительная проверка аппаратуры; следует подчеркнуть, что это не освобождает анестезиолога от ответственности за окончательную проверку оборудования перед началом работы;

2) снятие напряжения у больного посредством разъяснительной беседы и поддержания постоянного контакта с ним в период ожидания анестезии;

3) АОО или анестезиологическая медсестра принимают участие в наблюдении за пациентом во время тех или иных процедур; однако от-

ветственность за правильный выбор соответствующей процедуры у конкретного пациента в равной мере разделяется хирургом и анестезиологом; это служит еще одним аргументом в пользу обязательного предоперационного осмотра анестезиологом каждого пациента;

4) подготовка внутривенных инфузий, датчиков для сердечно-сосудистого мониторинга и т. д.;

5) помощь при проведении анестезии, особенно во время индукции, когда могут потребоваться специальные маневры (такие как надавливание на перстневидный хрящ), а также при налаживании мониторинга после перемещения пациента в операционную;

6) помощь в позиционировании пациента для локальных и региональных блоков;

7) помощь в доставке лекарств или оборудования в случае возникновения осложнений во время анестезии;

8) помощь в непосредственный послеоперационный период перед транспортировкой пациента в палату для восстановления.

АОО или анестезиологическая медсестра никогда не должны оставаться с анестезируемым пациентом один на один, если только экстренная необходимость не требует обязательного присутствия анестезиолога в каком-либо другом месте.

МЕДИКО-ЮРИДИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

Возрастающее количество судебных исков, предъявляемых пациентами в связи с мнимым или действительным повреждением вследствие лечения, вызывает все большую озабоченность медиков. Быстро возрастают страховые выплаты в области медицины. В этом отношении анес-

тезия представляет **высокий** риск, поскольку анестезиолог вмешивается в физиологию сердечно-сосудистой и дыхательной систем и использует потенциально смертельные препараты для целей, которые не являются первично лечебными; следовательно, при возникновении серьезного инцидента это может привести к смерти или необратимому неврологическому нарушению. Кроме того, даже минимальная заболеваемость или смертность вследствие анестезии или неверных действий анестезиолога может рассматриваться пациентом как неприемлемая, если она не представляется обусловленной первичным заболеванием.

Смертность, связанная с анестезией

В подавляющем большинстве случаев анестезия протекает гладко. Однако как операция, так и анестезия несут в себе определенный риск. Смертность обычно связывается с объемом операции и предоперационным состоянием пациента (см. табл. 19.3). Однако имеют место и смерти, которых можно было избежать. По оценке Lunn и Mushin, в 1982 г. риск смерти, предположительно связанной только с анестезией, составил приблизительно 1:10000. В последующем исследовании более 500000 операций (Конфиденциальное исследование периперативной смертности - КИПС) смертность после анестезии и операции составляет в среднем 0,7%. Анестезия как таковая ответственна за смерть примерно в 1 случае на 100 000 операций, но она способствует наступлению смерти в 14% случаев; почти в 20% этих случаев смерти отмечаются ошибки, которых можно было избежать. Факторы, способствовавшие наступлению смерти в зарегистрированных случаях, перечислены в табл. 17.3.

Таблица 17.3. Факторы, способствовавшие наступлению смерти, частично связанной с анестезией (по данным КИПС; перечислены в порядке убывания частоты)

Недостаточное применение знаний
Недостаточный уход за больным
Организационные просчеты
Недостаток опыта
Недостаток знаний
Действие медикаментов
Неисправность оборудования
Усталость

Заболеваемость, связанная с анестезией

Частоту основной заболеваемости (обуславливающей необратимую инвалидизацию), связанной с анестезией, нелегко оценить. Ее причины часто аналогичны причинным факторам смерти. В табл. 17.4 перечислены причины смерти или повреждения мозга по данным Союза

Таблица 17.4. Причины смерти или повреждения головного мозга вследствие анестезии (по данным СМЗ за период с 1970 по 1982 г.)

В основном несчастный случай	Общее число, %
Сопутствующее заболевание	14
Неизвестные факторы	6
Чувствительность к медикаментам	5
Гипотензия/кровопотеря	4
Печеночная недостаточность, связанная с галотаном	3
Гиперпирексия	2
Эмболия	2
В основном ошибка	
Методологические погрешности	43
Недостаточный послеоперационный уход	9
Передозировка препаратов	5
Неадекватная предоперационная оценка	3
Неправильный выбор медикаментов	1
Вина анестезиолога	1

Таблица 17.5. Причины смерти или повреждения головного мозга вследствие анестезии (которые, по данным СМЗ, предположительно являются результатом методологических погрешностей)

Причина	Общее число, %
Ошибки, связанные с интубацией трахеи	31
Неправильное использование аппаратуры	23
Ингаляция содержимого желудка	14
Ошибки, связанные с индукцией гипотензии	8
Гипоксия	4
Обструкция дыхательных путей	4
Случайный пневмоторакс/гемоперикард	4
Ошибки, связанные с экстрадуральной аналгезией	3
Использование N ₂ O вместо O ₂	2
Использование CO ₂ вместо O ₂	2
Ошибки, связанные с блоком Bier	2
Недостаточная вентиляция	1
Использование галотана с адреналином	1
Ошибки при переливании крови	< 1
Вазовагальный приступ	< 1

Таблица 17.6. Неблагоприятные инциденты, связанные с анестезией (отличные от смерти или повреждения мозга), по данным СМЗ за 1970–1982 гг

Инцидент	Общее число, %
Повреждение зубов	52
Повреждение периферических нервов	9
Экстрадуральные инородные тела (иглы, кончики катетеров)	7
Поверхностный тромбофлебит и минимальные повреждения (например, царапины)	7
Осведомленность	7
Повреждение спинного мозга	4
Пневмоторакс	3
Внесосудистое введение препарата	2
Лацерация, падение со стола	2
Ухудшение функции почек (ошибки при переливании крови)	1
Ожог	1
Другое	5

медицинской защиты (СМЗ) за 1970–1982 гг.; в табл. 17.5 детально показаны причины несчастных случаев, обусловленных ошибками анестезиологического метода. Необратимая инвалидизация также может быть результатом повреждения спинного мозга.

Другие (хотя и менее серьезные) инциденты чреваты для пациентов стрессом или физическим повреждением. В табл. 17.6 перечислены неблагоприятные случаи, отличные от смерти или повреждения мозга, по данным СМЗ.

Критические случаи

Это инциденты, приводящие (или способные привести) к смерти, необратимой инвалидизации или увеличению срока пребывания в больнице. Большинство критических инцидентов при анестезии распознается до появления повреждения; их частота в 4–500 раз превышает смертность вследствие анестезии. По имеющейся оценке, на каждые 80 анестезий приходится в среднем 1 подобный случай. Анализ критических случаев весьма ценен для определения потенциальных причинных факторов, связанных с анестезией, смертности и основной заболеваемости. Ошибки персонала обуславливают примерно 70% критических случаев во время анестезии, наиболее частые ошибки показаны в табл. 17.7. Факторы, связанные с критическими случаями, перечислены в табл. 17.8.

Минимизация риска

Наиболее эффективное средство снижения риска возникновения анестезиологического инцидента – удостовериться в полном завершении

Таблица 17.7. Типы ошибок, способствующих возникновению допустимых человеком критических случаев во время анестезии

Тип ошибки	Общее число, %
Ошибочное введение препарата	24
Неправильное применение анестезиологического аппарата	22
Проблемы с дыхательными путями	16
Проблемы с дыхательным контуром	11
Неправильное проведение терапии растворами	5
Рассоединение внутривенной системы	6
Недостаточный мониторинг	4
Другие	12

Таблица 17.8. Причинные факторы критических случаев во время анестезии (перечислены в убывающем порядке)

Недостаточное наблюдение
Первый опыт проведения процедуры
Недостаточный опыт
Невнимательность/небрежность
Спешка
Недостаточное владение ситуацией
Ограниченная видимость
Усталость

всех этапов подготовки к анестезии (табл. 17.9). Предоперационная оценка (см. главу 18, том 1), безусловно, необходима. Прежде чем приступить к выполнению процедуры в комнате для проведения анестезии, анестезиолог должен проверить фамилию и другие данные пациента. Информация, содержащаяся в табл. 17.4-17.8, указывает области, особенно касающиеся интраоперативного ведения. Все анестезиологическое оборудование перед его использованием должно проверяться. Анестезиолог должен понимать принципы работы всего применяемого оборудования, особенно аппаратов ИВЛ. Следует тщательно

Таблица 17.9. Важные факторы, снижающие риск несчастных случаев во время анестезии, а также риск предъявления судебных исков анестезиологу

Необходимо тщательное предоперационное обследование для определения факторов риска, таких как сопутствующее заболевание, постоянный прием лекарств, анамнез аллергии или других неблагоприятных реакций на анестезию, потенциальные трудности интубации трахеи

Анестезиологическое оборудование должно содержаться в надлежащем состоянии в соответствии с рекомендациями производителей; его следует тщательно проверять перед началом работы в операционной или если оборудование менялось в течение рабочего дня

Анестезиологический метод должен быть признан соответствующим для конкретного пациента и для предлагаемого типа операции

Анестезиолог должен быть на месте в течение всего периода проведения анестезии

Необходимый мониторинг (в соответствии с принятыми в стране рекомендациями) должен осуществляться в течение всего времени проведения анестезии и в ближайший период восстановления. Сигнализаторы должны быть включены и установлены на соответствующих уровнях

По окончании анестезии анестезиолог должен передать пациента под наблюдение квалифицированной медсестры, работающей в отделении восстановления

Все анестезиологи должны хорошо знать, как вести себя в нестандартных и неотложных ситуациях, таких как невозможность интубации, анафилактическая реакция или злокачественная гипертермия. Необходимо иметь в каждом помещении, где проводится анестезия, соответствующие памятки и схемы действия в неотложных ситуациях, анестезиологи и персонал операционной должны постоянно пополнять свои профессиональные знания на регулярной основе

Анестезиолог должен осуществлять тщательную регистрацию данных

рассчитывать дозы препаратов и маркировать шприцы. После индукции анестезии в каждом случае необходимо убедиться в правильном расположении трахеальной трубки.

Исследования критических случаев показали, что наибольший риск присутствует во время поддержания анестезии. Ввиду этого соответствующий клинический и инструментальный контроль (см. главу 20, том 1) должен осуществляться в течение всей анестезии. После операции анестезиолог несет ответственность за пациента до момента восстановления его сознания и стабилизации сердечно-сосудистой и дыхательной систем. Может потребоваться отсрочка в передаче ухода за пациентом в руки медсестры палаты восстановления.

Кроме того, следует учитывать перечисленные ниже факторы.

1. *Осведомленность.* Пациенты могут помнить события, происшедшие во время операции, испытывать боль и дискомфорт, если дозы или концентрации анестетиков недостаточны (см. главу 2, том 2). В группах высокого риска (например, пациентки, подвергающиеся операции кесарева сечения) рекомендуется предупреждать пациентов о возможной осведомленности.

2. *Регистрация.* При использовании каждого анестетика необходимо производить четкие и разборчивые записи. Запись включает детальное описание предоперационных находок, дозы и время введения всех препаратов, используемых при анестезии, частую и регулярную регистрацию измерений параметров дыхательной и сердечно-сосудистой систем, а также записи, касающиеся нежелательных интраоперационных событий. Это весьма важная документация, поскольку она предоставляет полезную информацию другим анестезиологам (в будущем); кроме того, разборчивые записи необходимы в случае административного или судебного разбирательства.

3. *Коммуникация.* В случае какой-

либо неудачи недостаточное взаимодействие анестезиолога с пациентом или его родственниками может привести к появлению раздражительности и подозрительности. Необходимо дать соответствующие разъяснения, хотя вовсе не обязательно принимать на себя всю ответственность (или обвинения). Беседа с пациентом или его родственниками в таких обстоятельствах требует определенного умения и такта; стажер должен обсудить событие с консультантом; последний, если это возможно, присутствует на беседе с родственниками. О любом нежелательном событии или жалобах со стороны пациента следует немедленно сообщить в общество защиты анестезиологов.

Каждое отделение анестезиологии должно обеспечить надежные линии связи между стажерами и консультантами, особенно в случае неотложных процедур.

4. *Audit.* Стандарты анестезиологической практики могут быть улучшены путем определения областей, в которых ведение пациента не соответствует норме. Хотя отдельные отчеты, публикуемые в анестезиологических журналах, представляют собой важный источник информации, необходимо регулярно проводить местные собрания для обсуждения связанных с анестезией и операцией заболеваемости и смертности, а также с целью анализа критических случаев.

РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

- Association of Anaesthetists of Great Britain and Ireland, 1991, The high dependency unit: acute care in the future. Association of anaesthetists of Great Britain and Ireland, London.*
- Association of Anaesthetists of Great Britain and Ireland, 1992, HIV and other blood borne viruses: guidance for anaesthetists. Association of Anaesthetists of Great Britain and Ireland, London.*

18. Предоперационная оценка и премедикация

Несколько широкомасштабных эпидемиологических исследований (например, исследование SEPOD) показало, что недостаточная предоперационная оценка пациента может быть основным способствующим фактором первичных анестезиологических причин периоперативной летальности. Следовательно, перед операцией необходим осмотр анестезиологом каждого пациента с целью оценки его «пригодности для анестезии», поскольку эта функция не может быть возложена на хирурга. К сожалению, анестезиолог часто бывает занят выполнением плановой работы в операционной и видит пациента в палате обычно лишь за 1-2 дня до назначенной операции, а перенос даты операции приводит к недостаточному использованию времени работы операционной и чреват неудобствами для пациента. Данная проблема может быть решена при наличии поликлинической оценочной анестезиологической службы, которая дает свое заключение о том или ином пациенте перед назначением даты операции. Это позволяет анестезиологу планировать оптимальную подготовку пациента к операции и анестезии. К сожалению, подобные службы в поликлиниках редки. Тем не менее недостаточное внимание анестезиолога к проведению осмотра и оценки состояния пациента может

рассматриваться как халатность, если в последующем имеет место заболеваемость или смертность вследствие анестезии; следовательно, анестезиолог обязан осматривать пациента.

Цели предоперационного осмотра: 1) установление взаимопонимания с пациентом; 2) сбор анамнеза и осмотр больного; 3) назначение специальных исследований; 4) оценка анестезиологического и операционного риска, а в случае необходимости перенос или отмена операции; 5) определение предоперационного лечения; 6) назначение премедикации и составление плана анестезиологического ведения пациента.

УСТАНОВЛЕНИЕ ВЗАИМОПОНИМАНИЯ С ПАЦИЕНТОМ

Осмотр перед операцией позволяет пациенту встретиться с врачом и обсудить возможные причины беспокойства перед наркозом или хирургическим лечением. Анестезиолог может в простых выражениях объяснить пациенту, что его ожидает во время и после анестезии и какие меры будут приняты для снятия послеоперационной боли. Анестезиолог также может убедиться в том, что пациент понял предстоящую

операцию и дал информированное согласие на предполагаемую процедуру.

СБОР АНАМНЕЗА И ОСМОТР БОЛЬНОГО

Обычно пациент осматривается ординатором терапевтического отделения или хирургом, поэтому анестезиолог может сконцентрировать свое внимание на физиологических системах, имеющих для него наибольшую важность (например, сердечно-сосудистая и дыхательная системы).

Следует провести оценку каждой системы, как это описано в стандартных медицинских учебниках.

Анамнез

Следует задать прямые вопросы, имеющие наибольшее анестезиологическое значение.

1. Семейный анамнез врожденных состояний, ассоциированных с анестезиологическими проблемами (например, порфирия, злокачественная гиперпирексия, гиперхолестеринемия, гемофилия, аномалии холинэстеразы, *dystrophia myotonica*).

2. Болезни сердечно-сосудистой и дыхательной систем, которые особенно важны в отношении оценки пригодности пациента для анестезии. Следует целенаправленно опросить пациента относительно одышки при физической нагрузке, пароксизмальной ночной одышки, ортапноэ, стенокардии напряжения и т.д. Выяснение анамнеза одышки при физической нагрузке может вызвать затруднения, если физическая активность пациента ограничена артритом, перемежающейся хромотой и т.п.

3. При необходимости следует расспросить пациентку относительно

но возможной беременности. Беременность служит противопоказанием для плановой операции. В ранние сроки беременности анестетики оказывают тератогенное действие (по крайней мере теоретически), но более вероятной проблемой является выкидыш. В поздние сроки беременности существует риск регургитации и кислотно-аспирационного синдрома (см. главу 12, том 2).

4. Указания на предыдущую анестезию должны вызвать вопросы, касающиеся медикаментозной аллергии, послеоперационной тошноты и рвоты, тромбоза глубоких вен или респираторных осложнений. Если доступны предшествующие анестезиологические записи, их следует тщательно изучить; должны документироваться проблемы с трахеальной интубацией и детально описываться типы примененных анестезиологических методов. Согласно действующим рекомендациям Комитета медицинской безопасности, галотановая анестезия не должна повторно использоваться в течение 6 мес.

5. Следует задать вопросы об аллергии к лекарствам, пластырю, резине и т.п.

6. Анамнез ВИЧ-инфекции или желтухи, особенно вирусного гепатита, имеет важное значение для пациента и медперсонала (см. главу 18).

Курение

Разрушительные эффекты курения включают заболевание периферических сосудов, патологию коронарного и мозгового кровотока, рак легких и хронический бронхит. Как было недавно установлено, существуют достаточные теоретические основания для рекомендации всем пациентам прекратить курение по крайней мере за 12 ч перед операцией.

Сердечно-сосудистый эффект курения предполагает действие никотина на симпатическую нервную систему, что приводит к тахикардии и гипертензии. Более того, курение вызывает увеличение коронарного сосудистого сопротивления; прекращение курения облегчает симптомы стенокардии.

Дым сигарет содержит монооксид углерода, который превращает гемоглобин в карбоксигемоглобин. У заядлых курильщиков это приводит к снижению доступного для кислорода гемоглобина на 25%. Период полураспада карбоксигемоглобина короток, поэтому воздержание от курения в течение 12 ч приводит к повышению содержания кислорода в артериальной крови.

Влияние курения на дыхательные пути обуславливает шестикратное увеличение послеоперационной респираторной заболеваемости. Предполагается, что воздержание от курения в течение 6 нед приводит к снижению бронхоконстрикции и секреции слизи в трахеобронхиальном дереве.

Алкоголь

Регулярное потребление алкоголя приводит к индукции печеночных ферментов и толерантности к анестетикам. Злоупотребление алкоголем приводит к повреждению печени и сердца. У алкоголиков в период послеоперационного восстановления может наблюдаться белая горячка в результате отмены препарата.

Медикаментозный анамнез

Полные анамнестические данные должны включать информацию о принимаемых пациентом медикаментах. Многие лекарства взаимодействуют с агентами, применяемыми при анестезии; наиболее важные из них перечислены в табл. 18.1.

В общем, введение большинства препаратов продолжают до операции (включая утренние часы дня операции), хотя может потребоваться некоторое уточнение дозировки (например, антигипертензивные средства, инсулин). Знание фармакологии медикаментов необходимо анестезиологу для соответствующего уточнения дозировки анестетиков во избежание возможных опасных взаимодействий.

Некоторые препараты отменяются перед операцией. Ингибиторы моноаминоксидазы отменяют за 2-3 нед до операции ввиду риска взаимодействия с препаратами, используемыми при анестезии; при назначении альтернативной антидепрессантной терапии может потребоваться консультация психиатра. Пероральные контрацептивы следует отменить за 6 нед до плановой операции ввиду повышенного риска венозного тромбоза.

Объективное исследование

Следует провести полное объективное исследование и сделать соответствующие записи в истории болезни. Исследованию подвергаются все органы и системы, даже не имеющие прямого отношения к операции. Даже у здорового (в остальном) пациента, наблюдающегося по поводу относительно небольшого оперативного вмешательства, необходимо документировать все находки объективного исследования на случай неожиданных заболеваний в послеоперационный период (например, отвисание стопы в результате неправильного расположения пациента на операционном столе, слишком длительная сенсорная анестезия после локальных анестезиологических методов и др.).

Кроме того, анестезиолог играет особую роль в оценке предполага-

Таблица 18.1. Взаимодействие препаратов при анестезии

Препарат	Осложнения и взаимодействие	Рекомендации
Алкоголь	<i>Острая интоксикация</i> эффекты седативных препаратов, опиоидов и анестетиков усиливаются <i>Хронический алкоголизм:</i> толерантность к действию этих препаратов в результате индукции ферментов	Продолжать с пониженными дозами анестетиков Обычно требуется повышенная дозировка
Адреналин	Аритмии при летучих анестетических агентах: галотан > энфлюран > изофлюран	Не превышать 1 мкг/кг в присутствии галотана
Антибиотики (стрептомицин, канамицин, неомицин, полимиксин, бацитрацин, колистин)	Некоторые из этих агентов способны сами по себе вызывать нейромышечный блок и продлевают блокаду, вызванную миорелаксантами	Осторожность при использовании миорелаксантов Контроль нейромышечной передачи Может антагонизироваться
Антикоагулянты	Кровотечение при назотрахеальной интубации, в/м инъекциях и введении местных анестетиков Хирургическое кровотечение	Избегать в/м инъекций Контроль антикоагулянтной терапии, как описано в главе 7 Избегать субарахноидальной/экстрадуральной блокады
Антихолинэстеразы (глазные капли с экотиопатом, фосфорорганические инсектициды)	Угнетение плазменной холинэстеразы вызывает потенцирование суksamетонииума и антагонизм кураре	Избегать суksamетонииума
Антиконвульсанты (фенитоин, фенобарбитал, карбамазепин)	Все эти препараты индуцируют печеночные ферменты	Может повышаться потребность в седативных/анестетических агентах Избегать энфлюрана
Антигипертензивные (резерпин, метилдопа, гуанетидин, клонидин)	Резерпин истощает запасы норадреналина	Гипотензия при всех анестетических агентах, что снижает дозировку. Клонидин позволяет уменьшить дозы анестетиков Действие симпатомиметиков повышается гуанитидином
Антимикотические (циклофосфамид, тиотепа)	Угнетение плазменной холинэстеразы	Осторожность при использовании суksamетонииума
β-Блокаторы (пропранолол, окспренолол, метопролол, атенолол и др.; тимоловые глазные капли) могут абсорбироваться системно	Отрицательные инотропные эффекты усиливаются при анестетических агентах, что вызывает выраженную гипотензию. Маскируют компенсаторную тахикардию	Контроль Р-блокаторной терапии в периоперативный период. Осторожность при дозировке всех депрессивных препаратов
Барбитураты	Длительное применение индуцирует печеночные ферменты и повышает метаболизм многих лекарств	Может требоваться повышение дозировки индукционных агентов и опиоидов

Препарат	Осложнения и взаимодействие	Рекомендации
Бензодиазепины	Усиливающий эффект при многих депрессантах ЦНС Усиливающий эффект при конкурентных миорелаксантах	Осторожность с индукционными агентами и опиоидами Кураре потенцируется Суксаметониум антагонизируется
Блокаторы Ca^{2+} -каналов (верапамил, дилтиазем, нифедипин)	Угнетают AV-проводение и возбудимость Взаимодействуют с летучими анестетиками (брадикардии и снижение МОС) Вазодилататоры и отрицательные инотропы взаимодействуют с летучими агентами, вызывая гипотензию Могут усиливать действие конкурентных миорелаксантов	Осторожность с дозировкой летучих анестетиков
Контрацептивные пилюли	Повышают частоту глубокого венозного тромбоза Риск отсутствует у таблеток, содержащих только прогестерон	Отмена по меньшей мере за 6 нед и прикрытия альтернативным методом контрацепции Применение гепарина в малых дозах в случае экстренной операции, когда таблетки нельзя отменить
Дигоксин	Аритмии усиливаются кальцием Токсичность увеличивается при гипокалиемии Суксаметониум повышает токсичность Опасность брадикардии	Избегать кальция Анализ плазменного K^{**} Осторожность при использовании суксаметониума
Диуретики	Могут вызвать гипокалиемию, увеличивающую длительность конкурентного нейромышечного блока	Анализ плазменного K^{+}
Инсулин	Гипогликемия усиливается при субарахноидальной и экстрадуральной анестезии, а также при использовании β-блокаторов	Дальнейшие рекомендации даны в главе 20, том 2
Ингибиторы моноаминоксидазы (фенелзин, ипрониазид, транлципромин, изокарбоксазид)	Взаимодействуют с опиоидами (кома, подергивания, возбуждение ЦНС $\rightarrow$ травма) Тяжелый гипертензивный ответ на пресорные агенты	Побочные эффекты наблюдаются не у всех пациентов Вероятно, безопаснее всего отменить препараты (за 2-3 нед) и использовать альтернативные антидепрессанты
Литий	Потенцирует недеполяризующие миорелаксанты	Отменить за 48-72 ч до анестезии
L-допа	Риск тахикардии и аритмии при использовании галотана Действие антагонизируется дроперилом Усиливает гипергликемию при диабете	Отменить в день операции
Магний	Потенцирует миорелаксанты	Осторожность с дозировкой
Фенотиазины	Взаимодействуют с другими гипотензивными агентами	Осторожность с дозировкой всех агентов, воздействующих на ЦНС

Продолжение табл. 18.1

Препарат	Осложнения и взаимодействие	Рекомендации
Хинидин	В/в введение может вызвать нейромышечный блок, особенно после суксаметониума	Осторожность с миорелаксантами
Стероиды	Возможна гипотензия, если не используется повышенное стероидное прикрытие	Избегать симпатомиметических аминов ввиду опасности прессорного ответа
Сульфаниламиды	Потенцируют тиопентал	
Трициклические антидепрессанты	Ингибируют метаболизм катехоламинов → аритмии. Имипрамин потенцирует эффекты адреналина	

емой трахеальной интубации. Следует внимательно осмотреть зубы с целью выявления кариеса, наличия коронок, отсутствия зубов и особенно выступающих передних зубов. Степень открытия рта оценивается вместе со степенью сгибания шейного отдела позвоночника и разгибания атлантозатылочного сочленения. Особенности, связанные с трудной интубацией, описаны в главе 2 второго тома.

2) изменят ли результаты обследования ведение данного пациента.

Для уменьшения объема рутинных предоперационных исследований необходимо сделать следующее: нужно отметить, что это лишь некоторые ориентиры, которые будут модифицироваться в соответствии с оценкой, полученной на основании анамнестических данных и результатов объективного исследования.

СПЕЦИАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Общеизвестно, что клинический анамнез и осмотр пациента представляют наилучший метод выявления заболевания. Проведение рутинных лабораторных анализов у пациентов, которые определенно здоровы по результатам объективного исследования и анамнестическим данным, имеет неизменно малое значение и лишь требует существенных затрат. Перед назначением полного обследования анестезиологу следует задать себе следующие вопросы: 1) даст ли это исследование информацию, не полученную ранее при осмотре пациента;

Анализ мочи

Он проводится у всех пациентов. Анализ обычно очень дешев и иногда может выявить недиагностированный диабет или наличие инфекции мочевого тракта.

Концентрация гемоглобина

Концентрация гемоглобина определяется в следующих ситуациях: 1) у мужчин старше 50 лет; 2) у всех женщин; 3) перед любой обширной операцией; 4) при клинических показаниях (например, анамнез кровопотери, бледность и т.д.); 5) у всех пациентов-азиатов.

Концентрация мочевины и электролитов

Мочевина плазмы и электролиты обычно не определяются у пациентов моложе 50 лет; однако эти измерения требуются в следующих ситуациях:

- 1) при анамнезе диареи, рвоты или метаболического заболевания;
- 2) при наличии почечного или печеночного заболевания, диабета или нарушений режима питания;
- 3) у пациентов, получающих диуретики, дигоксин, антигипертензивные средства, стероиды или гипогликемические агенты.

Важно иметь в виду, что у пациентов, у которых проводится предоперационная подготовка кишечника в связи с операцией на толстой или прямой кишке, возможна дегидратация организма; им может потребоваться внутривенное замещение жидкости, поэтому у них осуществляется тщательный контроль электролитного статуса.

Печеночные функциональные пробы

Проведение таких проб необходимо у пациентов, имеющих следующее: 1) заболевание печени; 2) нарушения режима питания или метаболическое заболевание; 3) анамнез злоупотребления алкоголем (более 80 г в день).

Рентгенография грудной клетки

Это исследование не проводится routinely у пациентов моложе 60 лет; однако оно требуется в следующих ситуациях:

- 1) при наличии анамнеза или физических признаков заболевания сердца или дыхательных путей;
- 2) при наличии раковых метастазов;

3) перед операцией на грудной клетке;

4) у иммигрантов из стран, эндемичных по туберкулезу (у пациентов, не имеющих рентгенограммы грудной клетки в предшествующий 12-месячный период).

Другие рентгенограммы

Всем пациентам с предполагаемыми затруднениями при интубации трахеи требуется рентгенограмма шейного отдела позвоночника (например, при ревматоидном артрите). Рентгенограмма верхнего отверстия грудной клетки необходима у пациентов с увеличенной щитовидной железой.

ЭКГ

Стандартная ЭКГ (в 12 отведениях) осуществляется в следующих ситуациях:

- 1) при наличии анамнеза или физических признаков заболевания сердца;
- 2) при наличии гипертензии;
- 3) у всех пациентов старше 50 лет.

Концентрация глюкозы в крови

Измерение концентрации глюкозы в крови требуется всем пациентам, получающим кортикостероиды, а также лицам, страдающим диабетом или заболеванием сосудов.

Серповидно-клеточная анемия

У пациентов с этническим или семейным анамнезом, предполагающим наличие гемоглобинопатии, определяется концентрация гемоглобина в крови и проводится электрофорез гемоглобина. При необходимости экстренной операции осу-

шестьвается тестирование Sickledex. При получении положительного результата теста следует как можно быстрее провести электрофорез, не задерживая, однако, операции.

Легочные функциональные тесты

Пиковый поток на выдохе, форсированная жизненная емкость легких и ОФВ_{10} измеряются у всех пациентов с тяжелой одышкой при средней и умеренной нагрузке.

Анализ газов крови

Анализ газов артериальной крови проводится у всех пациентов с одышкой в покое, а также у лиц, готовящихся к торакотомии.

Коагуляционные тесты

Тестирование осуществляется у пациентов с анамнезом кровотечений, у лиц, получающих антикоагулянтную терапию, и у пациентов с заболеванием печени.

ОЦЕНКА РИСКА

Предоперационная оценка риска охватывает два широких вопроса: 1) находится ли пациент в оптимальном состоянии для анестезии; 2) превосходит ли ожидаемое от операции улучшение состояния анестезиологический и хирургический риск, обусловленный сопутствующим терапевтическим заболеванием.

В принципе, если имеется какое-либо корректируемое терапевтическое состояние (например, легочное заболевание, гипертензия, сердечная недостаточность, хронический бронхит, заболевание почек), следует отложить операцию и назначить соответствующую терапию.

В последнее время повысился интерес к количественной предопера-

ционной оценке факторов, коррелирующих с послеоперационной заболеваемостью и смертностью. Определенная точность возможна в отношении отдельных популяций пациентов, однако подобная точность не распространяется на прогнозирование риска для конкретного пациента. Часто решение о проведении операции достигается лишь при совместном обсуждении этого вопроса хирургом и анестезиологом.

В широком диапазоне операций и возраста пациентов средняя смертность вследствие хирургических вмешательств составляет 0,6%. Это многократно превышает среднюю смертность вследствие анестезии как таковой (примерно 1 на 10 000).

Во многих широкомасштабных исследованиях летальности общие факторы, которые расцениваются как способствующие анестезиологической смертности, включают неадекватную оценку пациентов в предоперационный период, недостаточное наблюдение и контроль во время операции и несоответствующее наблюдение и ведение после операции.

Шкала ASA

Система оценки ASA (табл. 18.2) была первоначально введена как простое описание физического состояния пациента. Несмотря на кажущуюся простоту, это остается одним из немногих перспективных описаний пациента, которые коррелируют с риском анестезии и операции (табл. 18.3). Однако оценка не отражает всех аспектов анестезиологического риска, поскольку она не учитывает многих критериев, таких как возраст или трудность интубации. Тем не менее она чрезвычайно полезна и должна проводиться у всех пациентов перед операцией.

Таблица 18.2. Шкала ASA физического статуса

Класс	Оценка
I	Нормальные здоровые пациенты
II	Пациенты с системным заболеванием средней тяжести
III	Пациенты с тяжелым системным некомпенсированным заболеванием
IV	Пациенты с некомпенсированным системным заболеванием, представляющим постоянную угрозу жизни
V	Умирующие пациенты, у которых не ожидается выживания в течение 24 ч (при операции или без нее)
E	Добавляется как суффикс при экстренных операциях

Таблица 18.3. Смертность после анестезии и операции для каждого физического статуса по ASA (экстренные и плановые)

Класс ASA	Смертность, %
I	0,1
II	0,2
III	1,8
IV	7,8
V	9,4

Сердечно-сосудистые заболевания

Инфаркт миокарда

По данным большого количества исследований, проведенных ретроспективно в 70-е годы, частота периперативных инфарктов миокарда (ИМ) составляет 0,1-0,4% у ранее здоровых пациентов, но достигает 3,2-7,7% у пациентов с предварительным ИМ. Большинство периперативных инфарктов возникает на 3-й день после операции; в 50% случаев ИМ бывает бессимптомным. Смертность, связанная с периперативным ИМ, составляет 40-60%.

Общеизвестно, что развитие пе-

риоперативного реинфарцирования тесно связано с периодом времени между первым ИМ и операцией; интервал в 6 мес (или меньше) связан с наибольшей частотой реинфарцирования. Однако в двух последних исследованиях установлено, что частота реинфарцирования, как и сердечная смерть пациентов с недавним ИМ, может быть значительно снижена, если пациенты являются объектом интенсивного инвазивного мониторинга (канюляция лучевой артерии и катетеризация легочной артерии), а также если ЧСС и системное артериальное давление не отклоняются более чем на 20% от предоперационных значений. В этих исследованиях аритмии и тахикардия лечились немедленно, а мониторинг и терапия продолжались в БИТ в течение 2-3 дней после операции. К сожалению, проведение мониторинга у всех пациентов в течение столь длительного периода в БИТ невозможно; к тому же отсутствуют данные для идентификации подгруппы пациентов, требующих более пристального контроля или лечения. Следовательно, по-прежнему рекомендуется считать наличие инфаркта миокарда с давностью менее 6 мес противопоказанием для плановой операции и анестезии, если риск задержки операции не превышает вероятности возникновения периперативного инфаркта.

Гипертензия

Определенные споры вызывает вопрос о том, повышает ли артериальная гипертензия риск заболевания после анестезии и операции. Артериальное давление повышается с возрастом, и при поступлении пациента в больницу нередко отмечается некоторая степень артериальной гипертензии, связанной со стра-

хом. Поэтому артериальное давление следует измерять с регулярными интервалами в предоперационный период для оценки базисного уровня в состоянии покоя. Затем возникает другой вопрос: что представляет собой гипертензия? Здесь трудно дать точный ответ, но, по мнению ряда авторов, диастолическое давление, превышающее 110 мм рт.ст., связано с повышенным риском миокардиальной ишемии.

Серьезные гипертензивные реакции (с ЭКГ-признаками ишемии в некоторых случаях) с большой вероятностью возникают в ответ на ноксические стимулы во время анестезии у гипертензивных пациентов (независимо от наличия или отсутствия лечения), если диастолическое давление перед операцией превышает 110 мм рт.ст. Эпизоды выраженной гипертензии, ишемические изменения сегмента ST на ЭКГ и сочетание гипотензии с тахикардией связаны с повышением частоты послеоперационного инфаркта миокарда. Следовательно, подготовка пациентов к операции должна быть направлена на уменьшение вероятности таких изменений. Таким образом, пациенты, у которых диастолическое артериальное давление перед операцией превышает 110 мм рт.ст., должны получать антигипертензивную терапию. Поскольку для стабилизации сердечно-сосудистой системы может потребоваться несколько дней или недель, операцию следует отложить на 2-3 нед.

Многофакторная оценка риска

Goldman и его коллеги, исследовав посредством мультивариантного анализа ряд факторов риска у пациентов, подлежащих несердечным операциям, определили индекс риска (табл. 18.4) развития угрожа-

Таблица 18.4. Индекс сердечного риска Goldman для несердечных процедур

Фактор риска	Баллы
Третий тон сердца или растяжение яремных вен	11
ИМ в предшествующие 6 мес	10
Отличный от синусового ритм или преждевременные предсердные сокращения	7
Абдоминальная, торакальная или аортальная операция	3
Возраст более 70 лет	5
Существенный аортальный стеноз	3
Экстренная операция	4
Плохое состояние при определении одного из следующих параметров:	3
$Pa_{O_2} < 8 \text{ кПа}$ $Pa_{CO_2} > 6,5 \text{ кПа}$ $K^+ < 3,0 \text{ ммоль/л}$ $HCO_3^- < 20 \text{ ммоль/л}$ Мочевина $> 7,5 \text{ ммоль/л}$ Креатинин $> 270 \text{ мкмоль/л}$ Расстройства SGOT Хроническое заболевание печени	

0-5 баллов - серьезные сердечные осложнения 0,3-3%.

6-12 баллов - **серьезные** сердечные осложнения 1-10%.

13-25 баллов - **серьезные** сердечные осложнения 3-30%.

26-53 балла - **серьезные** сердечные осложнения 19-75%.

ющих жизни сердечно-сосудистых осложнений в периоперационный период. «Индекс сердечного риска Goldman» в нескольких исследованиях показал свою достаточную прогностическую ценность в отношении риска развития сердечных осложнений после операции.

Заболевание легких

Группа риска развития послеоперационных легочных осложнений включает курильщиков, пациентов с предшествующим заболеванием легких, ожирением, а также пациентов,

подвергающихся грудным и абдоминальным операциям.

К сожалению, сложные тесты легочной функции (например, ФОЕЛ, объем закрытия, легочная диффузионная способность) представляются не более информативными при оценке легочных заболеваний, чем простые спирометрические тесты, особенно определение жизненной емкости, форсированной жизненной емкости в $\text{ОФВ}_{1.0}$. Анализ газов крови является наиболее чувствительным методом определения предположительной потребности в ИВЛ в послеоперационный период.

Возраст

Общеизвестно, что пожилые пациенты являются объектом повышенного риска в отношении анестезии и операции. Это в значительной мере объясняется наличием у них заболеваний сердечно-сосудистой или дыхательной системы, а также тем, что рутинная клиническая оценка часто не выявляет сердечно-легочной дисфункции у пожилых пациентов.

Прогнозирование факторов риска в целом

Факторы, наиболее значимые в прогнозировании развития послеоперационной заболеваемости и смертности (в убывающем порядке относительно их значимости) включают следующее:

- 1) клиническая оценка – ASA выше 3;
- 2) сердечная недостаточность;
- 3) сердечный индекс риска;
- 4) заболевание легких;
- 5) легочные нарушения, подтвержденные при рентгенографии;
- 6) нарушения на ЭКГ.

Частые причины отсрочки операции

1. *Острые инфекции верхних дыхательных путей* (чаще простуда). Хотя многие пациенты с простудой могут поступать в больницу, следует производить осмотр и дифференцирование при их поступлении. Наличие гиперсекреции в носовой полости, пирексии или неожиданных физикальных признаков при клиническом исследовании грудной клетки, как правило, предполагает отсрочку операции на несколько недель до выздоровления пациента.

2. *Наличие терапевтического заболевания* (сердечного, дыхательного, эндокринного и др.), не находящегося под оптимальным контролем (см. главу 20 во втором томе).

3. *Неотложные операции у неподготовленных пациентов*. Отсрочка может быть необходимой лишь на 1-2 ч для восстановления циркулирующего объема крови. Этот важный принцип может быть нарушен в случае выраженного и продолжительного кровотечения.

4. *Недавний прием пищи*. Анестезия при плановой операции, как правило, не проводится в течение 4-6 ч после приема пищи или жидкости.

5. *Отсутствие информированного согласия*. Информированное согласие на операцию должно быть получено у всех пациентов. Согласие недействительно, если оно получено у пациентов после введения препаратов для премедикации. Согласие родственников или близких требуется для пациентов моложе 16 лет в Англии и Уэльсе и для пациентов, не достигших 14 лет, – в Шотландии. Если родственники или близкие неконтактны, то согласие ~~может быть~~ получено по суду или закону, а в случае экстренного вмешательства – в районном медицинском управлении.

6. *Лекарственная терапия.* Проведение анестезии не рекомендуется, если пациент получает лекарственную терапию, не находящуюся под оптимальным контролем.

ПРЕДОПЕРАЦИОННАЯ ТЕРАПИЯ

После сбора полного клинического анамнеза, завершения объективного исследования, оценки результатов специальных исследований и принятия решения о проведении анестезии и операции анестезиологу следует определить необходимость дальнейших мер подготовки пациента. Некоторые наиболее типичные проблемы более детально представлены ниже.

Респираторное заболевание

У пациентов с респираторным заболеванием, которые признаны годными для операции, в предоперационный период следует начать грудную физиотерапию. Кроме того, производится анализ мокроты на микрофлору и ее чувствительность к антибиотикам для определения оптимальной антибиотикотерапии в случае послеоперационной грудной инфекции.

Астма

Следует начать физиотерапию перед операцией. При наличии тяжелой астмы может потребоваться инстиляция для использования соответствующих бронходилататоров (например, сальбутамол через ингалятор).

Сердечно-сосудистое заболевание

Подострый бактериальный эндокардит

Пациентам с риском развития подострого бактериального эндокарди-

та требуется профилактическая антибиотикотерапия, как это описано в Приложении Шв (см. том 2).

Гипертензия

У пациентов с гипертензией при поступлении осуществляется регулярное измерение артериального давления. С ослаблением страха после поступления давление часто снижается. Если диастолическое давление падает ниже 110 мм рт. ст., то вполне разумно приступить к проведению операции. Если же диастолическое давление превышает 110 мм рт. ст., следует отложить операцию и передать пациента терапевтам. Если известно, что пациент получает антигипертензивную терапию, то может потребоваться корректировка принимаемых доз.

Антигипертензивную терапию необходимо продолжать в течение всего послеоперационного периода. Многие Р-блокаторы имеют относительно короткий период полураспада, и если пациент получает такое лечение, то может быть предпочтительной его замена препаратами продолжительного действия, такими как атенолол или надолол. Если вероятно сохранение расстройства кишечной функции в течение нескольких дней после операции, то может быть необходимой в/в инфузия атенолола (2-6 мг/ч) или лабеталола (2,5-10 мг/ч).

Ведение больных с диабетом

См. главу 20, том 2.

Обтурационная желтуха

Она связана с гепаторенальным синдромом и проблемами кровотока. Для минимизации риска почечной недостаточности следует начать в/в инфузию ночью перед

операцией. Необходимо вводить 5% глюкозу со скоростью 100 мл/ч. Дополнительно дают 20 г маннитола непосредственно перед вводимым наркозом (или во время его проведения). Можно назначить витамин К в дозе 10 мг в день (в/м) перед операцией и в течение 3 дней после операции.

Необходимость переливания крови

Кровь является дорогостоящим продуктом, и существует, хотя и небольшой, но определенный риск реакций несовместимости и передачи инфекционных заболеваний. Поэтому кровь применяют лишь в случае абсолютной необходимости. Целью трансфузии является достижение послеоперационной концентрации гемоглобина не ниже 10 г/дл. Следовательно, количество крови, получаемой в службе переливания крови, зависит от концентрации гемоглобина у пациента перед операцией и характера предстоящей операции.

Основные ориентиры для определения требуемого количества крови, поставляемой службой переливания крови, даны в табл. 18.5.

ПРЕМЕДИКАЦИЯ

Премедикация подразумевает введение препаратов за 1-2 ч перед индукцией анестезии. Цели премедикации: 1) устранение страха и волнения; 2) снижение секреции; 3) усиление гипнотического эффекта общих анестетиков; 4) снижение частоты послеоперационной тошноты и рвоты; 5) продуцирование амнезии; 6) уменьшение объема и повышение рН желудочного содержимого; 7) снижение вагусных рефлексов; 8) уменьшение симпатомиметических ответов.

Уменьшение страха

У хирургических пациентов отмечается высокая частота страха, а также существенная обратная связь между чувством страха и гладкостью вводного наркоза. Наиболее эффективное уменьшение страха достигается нефармакологическими методами, а именно психотерапией. Этому способствуют предоперационный визит к больному, установление взаимопонимания, объяснение явлений, возникающих в периоперативный период, и успокоение больного в отношении его боязни и волнения. По имеющимся данным, психотерапия оказывает существенное успокаивающее влияние на больного.

У некоторых пациентов наблюдается недостаточный седативный эффект объяснений и успокоения. Поэтому традиционно назначаются бензодиазепиновые препараты как наиболее эффективное средство достижения данной цели.

Снижение секреции

Старые анестетические агенты, такие как эфир и циклопропан, стимулируют секрецию слюнных и бронхиальных желез. Современные анестетические агенты лишь в небольшой степени обладают этим эффектом, поэтому антихолинергическая премедикация не является необходимой. Однако многие анестезиологи продолжают назначать антихолинергические препараты для уменьшения секреции, вызванной наличием воздуховода или трахеальной трубки во рту и гортани.

Кетамин склонен увеличивать секрецию, поэтому перед использованием этого агента назначаются антихолинергические препараты.

Таблица 18.5. Ориентиры для определения требуемого количества крови при плановых операциях

Только группа и анализ крови

Ампутация
Рак мочевого пузыря: трансуретральная резекция
Исследование шейного кольца и верхнего грудного отверстия
Холецистэктомия и исследование желчных протоков
Колостомия, гастростомия: закрытие или формирование
Конусная биопсия шейки
Эмболэктомия
Бедренный штырь: удаление
Глоссэктомия
Гистерэктомия
Ламинэктомия
Лапароскопия
Лапаротомия: плановое исследование
Мастэктомия: простая
Мастоидэктомия
Медиастиноскопия
Остеотомия: биопсия кости
Яичник: клиновидная резекция
Пейсмекер: установка
Небо: резекция
Паратиреоидэктомия
Штифт длинной кости (плановый)
Простатэктомия (трансуретральная)
Слюнные железы: рассечение
Спленэктомия
Симпатэктомия: абдоминальная
Тонзиллэктомия
Трахеостомия
Операция на маточных трубах
Уретра: реимплантация
Ваготомия и пилоропластика

Группа, анализ крови и перекрестное типирование 1 ЕД крови

Каротидная или бедренная эндартерэктомия
Овариальная цистэктомия
Плановая операция по поводу перелома шейки бедра

Группа, анализ крови и перекрестное типирование 2 ЕД крови

Абдоиноперитонеальная резекция
Артропластика колена/плеча
Предсердно-желудочковый септальный дефект
Восстановление плечевого сплетения
Тетрада Фалло (в зависимости от возраста)
Ларингэктомия
Радикальная мастэктомия
Максиллэктомия
Миомэктомия

Нефрэктомия или шунтированная нефрэктомия
Овариальная карцинома
Незаращение артериального протока
Простатэктомия: супрапубальная
Пиелолитотомия: первая операция
Пересадка почки
Спинальное выбухание
Торакотомия: пневмонэктомия; долевая резекция
Тотальная, или гемиколэктомия, или передняя резекция прямой кишки

Группа, анализ крови и перекрестное типирование 3 ЕД крови

Адреналэктомия
Бедренно-коленное шунтирование
Гастрэктомия: частичная
Артропластика тазобедренного сустава
Гистерэктомия: **Wertheim**
Легочная вальвулотомия

Группа, анализ крови и перекрестное типирование 4 ЕД крови

Аортально-подвздошное или аортобедренное шунтирование
Операция Commando
Аортокоронарное шунтирование
Тотальная гастрэктомия
Смена протеза тазобедренного сустава
Митральная комиссуротомия
Панкреатэктомия: частичная
Пиелолитотомия: повторная операция

Группа, анализ крови и перекрестное типирование 6 ЕД крови

Венозное аортокоронарное шунтирование (повторное)
Эзофагэктомия
Панкреатэктомия: тотальная
Частичная гепатэктомия
Радикальная цистэктомия
Замена клапана: одиночная
Аневризма желудочка

Группа, анализ крови и перекрестное типирование 8 ЕД крови

Аневризма аорты: абдоминальная
Аневризма аорты: торакальная
Замена клапанов: двойная
Пересадка вен и замена клапана

Седатация

Седатация не является синонимом анксиолизиса. Некоторые препараты, например барбитураты и (в меньшей степени) опиоиды, обладают седативными, но не анксиолитическими свойствами. Необходимости в использовании седативных средств перед операцией, как правило, нет, если только сам пациент не настаивает на их получении. Исключение составляет педиатрическая практика.

Применение противорвотных средств

Тошнота и рвота чрезвычайно часто возникают после анестезии. Нередко за это ответственны опиоидные препараты, применяемые перед операцией и во время нее. Иногда противорвотные средства назначаются для премедикации, но они более эффективны при внутривенном введении во время анестезии.

Амнезия

В некоторых ситуациях желательно (особенно у детей), чтобы пациент забыл непосредственный периоперативный период, что необходимо в случае повторных операций, когда неприятные воспоминания могут затруднить их проведение. Однако некоторые анестезиологи считают, что у детей не следует индуцировать амнезию, иначе возможна такая ситуация, когда естественный сон с пробуждением совпадает с моментом хирургического разреза.

Хотя потребность в ретроградной амнезии имеется, ее достижение вряд ли возможно. Однако антероградная амнезия (после введения препарата) часто наблюдается при применении бензодиазепинов; в этом отношении лоразепам в 2-5 раз сильнее диазепама. Совершенно неприемлемо назначение препаратов,

индуцирующих амнезию, с целью снижения риска осведомленности пациента в ходе анестезии.

Снижение желудочного объема и повышение желудочного pH

У пациентов с риском рвоты или регургитации (например, при экстренной операции у пациента с полным желудком), а также у пациентов с грыжей пищеводного отверстия диафрагмы или с гортанным карманом) иногда желательно ускорить опорожнение желудка и повысить pH оставшегося содержимого желудка. Более быстрому опорожнению желудка способствует применение метоклопрамида, который обладает также некоторым противорвотным действием, тогда как увеличение pH содержимого желудка может достигаться с помощью цитрата натрия. Это подробнее описано в главе 13 первого тома.

Ослабление вагусных рефлексов

Вагусная брадикардия, которая может достигать существенной глубины, появляется в перечисленных ниже ситуациях:

1. Тракция глазных мышц, особенно прямой внутренней, во время операции по поводу косоглазия приводит к брадикардии и (или) аритмии (окулокардиальный рефлекс). Премедикация атропином дает определенную защиту, но она не является особенно эффективной при в/в введении атропина при индукции анестезии или при предварительной тракции мышц.

2. Повторное введение суксаметониума часто усиливает брадикардию, что может привести к асистолии. Применение атропина всегда должно предшествовать введению второй дозы суксаметониума.

3. Индукция анестезии галотаном, особенно у детей, может сопровождаться брадикардией.

Таблица 18.6. Наиболее часто рекомендуемые схемы (дозы рассчитаны только для здоровых мужчин)

Препарат (комбинация)	Доза, мг	Путь введения	Примечания
Папаверетум	20	в/м	Глубокая седатация
Гиосцин	0,4	в/м	По-прежнему очень часто используется комбинация скополамина и омнопона
Диазепам	10-15	п/о	Хорошее успокаивающее действие, но эффект варьирует
Лоразепам	2-3	п/о	Выраженная антероградная амнезия. Продолжительное действие
Диазепам	10	п/о	Метоклопрамид повышает тонус нижнего пищеводного сфинктера и обладает противорвотным действием
Метоклопрамид	10	п/о	
Морфин	10	в/м	Часто используется для менее выраженной седатации, чем в случае сочетания омнопона и скополамина
Атропин	0,6	в/м	
Прометазин	50	в/м	Часто назначается пациентам с астмой
Атропин	0,6	в/м	

4. Хирургическая стимуляция во время опиоид/релаксанта метода с использованием одного из современных миорелаксантов (атракуриум или векурониум) может сопровождаться брадикардией.

Ограничение симпатoadреналовых ответов

Индукция анестезии и трахеальная интубация могут связываться с выраженной симпатoadреналовой активностью, которая проявляется тахикардией, гипертензией и повышением плазменной концентрации катехоламинов. Такие реакции нежелательны у здоровых пациентов и довольно опасны у больных с гипертензией или ИБС. В премедикации для ослабления подобных реакций иногда используются р-блокаторы.

Некоторые из перечисленных выше целей могут быть достигнуты путем применения медикаментов во время индукции и поддерживающей анестезии. Единственно необходимым требованием премедикации перед

проведением анестезии является **анксиолизис**. Возможность достижения указанных целей с помощью различных лекарственных препаратов, применяемых до операции или при вводимом наркозе, обеспечивается многовариантностью существующих схем. Схемы, наиболее часто используемые в премедикации, даны в табл. 18.6.

Препараты, используемые для премедикации

Бензодиазепины

Бензодиазепины обладают рядом свойств, весьма полезных для премедикации, включая анксиолизис, седатацию и амнезию. Выраженность каждого из этих эффектов в том или ином препарате различна. Лоразепам вызывает более глубокую амнезию, чем диазепам. Кроме того, лоразепам и диазепам могут продублировать анксиолизис в дозах, не вызывающих чрезмерной седатации. Считается, что эти препараты повышают рецепторную чувствитель-

ность мозга к гамма-аминомасляной кислоте.

Абсорбция диазепама при в/м введении относительно плохая; абсорбция в ЖКТ более надежная. Ввиду этого пероральный путь введения диазепама более популярен. Напротив, лоразепам одинаково хорошо абсорбируется при внутримышечном и пероральном введении. Стандартные препараты диазепама не следует вводить внутривенно ввиду высокой частоты тромбофлебитов; частота существенно снижается при использовании диазепама в виде жидкой эмульсии (Диаземульс).

Особенно беспокойным пациентам бензодиазепины часто назначаются как гипнотическое средство на ночь перед операцией с последующим применением того же препарата для премедикации утром.

Циметидин замедляет плазменный клиренс диазепама, но не влияет на лоразепам.

К сожалению, отмечается слишком широкая вариабельность реакций на бензодиазепины, и его эффекты могут быть непредсказуемыми. Хотя физостигмин в прошлом использовался для реверсирования чрезмерной седатации, вызванной бензодиазепинами, сейчас доступен специфический антагонист (флюмазенил).

Опиоидные анальгетики

Назначение опиоидных анальгетиков для премедикации необходимо лишь в том случае, если пациент испытывает боли до операции. Исключение делается иногда для экстренных ситуаций; тем не менее опиоидные препараты часто используются для премедикации.

Опиоиды вызывают седативные эффекты, но они не являются хорошими анксиолитическими агентами. Хотя они вызывают эйфорию

при наличии боли, при их отмене наблюдается противоположный эффект. Благодаря продолжительному действию они способствуют более гладкому интраоперационному течению процессов и обеспечивают некоторую аналгезию в ранний послеоперационный период. Тахипноэ, возникающее при спонтанном дыхании летучими анестетиками, снижается, поэтому для поддержания анестезии требуется более низкая концентрация агента. Однако разумнее во многих отношениях применять опиоиды внутривенно во время индукции анестезии (или после нее), нежели вводить их внутримышечно для премедикации.

Наблюдается ряд важных побочных эффектов опиоидов:

1) угнетение дыхания и задержка возобновления спонтанной вентиляции в конце N_2O/O_2 -релаксантных методов;

2) очень часты тошнота и рвота, вызываемые стимуляцией хеморецепторной триггерной зоны в продолговатом мозге; опиоиды всегда следует давать в сочетании с противорвотными средствами, такими как гиосцин, фенотиазин или бутирофенон;

3) морфин вызывает спазм сфинктера Одди, что может обусловить возникновение болей в правом верхнем квадранте, особенно у пациентов перед операцией на билиарном тракте;

4) морфин вызывает выброс гистамина, поэтому он обычно противопоказан при астме.

Бутирофеноны

Из двух бутирофенонов-галоперидола и дроперидола – только последний пользуется популярностью в повседневной анестезиологической практике. Препарат обладает нейрорепрессивными эффектами (которые могут проявляться как отход

и изоляция), а также а-блокирующим действием и противорвотным эффектом. Иногда проперидол вызывает дозозависимые дисфорические реакции и экстрапирамидные побочные эффекты.

Бутирофеноны имеют очень продолжительное действие, что может замедлять восстановление после анестезии, особенно у пожилых. В анестезиологической практике дроперидол чаще всего используется как противорвотное средство, назначаемое либо для премедикации в дозе 2,5 мг, либо внутривенно во время анестезии в дозе 1,25 мг.

Фенотиазины

Это полезные агенты для премедикации, поскольку они обладают следующими эффектами:

- 1) центральное противорвотное действие;
- 2) седатация;
- 3) анксиолизис;
- 4) антагонизм на H_2 -рецепторах;
- 5) α -адренорецепторный антагонизм;
- 6) антихолинергические свойства;
- 7) потенцирование опиоидной анальгезии.

Недостатки фенотиазинов включают экстрапирамидные побочные эффекты, синергизм с опиоидами, который может задерживать послеоперационное восстановление и потенцирование гипотензивного эффекта анестетических агентов. После операции (особенно у детей, получавших тримепразин) у пациентов может наблюдаться бледность кожных покровов при умеренной тахикардии и гипотензии, что симулирует признаки гиповолемии.

Антихолинергические агенты

Три часто применяемых в анестезиологии антихолинергическими агентами являются атропин, гиосцин и гликопирониум. Атропин и

гиосцин являются третичными аминами, пересекающими гематоэнцефалический барьер; гликопирониум — это четвертичный амин, который не проникает через гематоэнцефалический барьер и не абсорбируется в ЖКТ. Хотя атропин абсорбируется в ЖКТ, это происходит непредсказуемым образом и зависит от содержимого желудка, pH и моторики.

Эти три препарата различаются в отношении их эффектов доза — ответ на различных холинергических рецепторах. В стандартных клинических дозах гиосцин (0,4 мг) отличается от атропина (0,6 мг) большим антисаливационным эффектом и меньшим влиянием на сердечные вагусные рецепторы. Гиосцин обладает седативным и противорвотным действием и в отличие от атропина не вызывает стимуляции высших центров. Гиосцин не следует применять у пожилых (старше 60 лет), так как он вызывает дисфорию и беспокойство. Гликопирониум не обладает центральным эффектом, имеет более продолжительное действие и в стандартной клинической дозе 0,4 мг оказывает меньшее влияние на сердце, чем атропин в дозе 0,6 мг.

Антихолинергические препараты клинически используются для получения перечисленных ниже эффектов.

1. Антисаливационные эффекты.

Гликопирониум и гиосцин в этом отношении являются более мощными препаратами, чем атропин. Они блокируют секрецию в случае использования раздражающих анестетических газов и снижают чрезмерную секрецию и брадикардию, связанную с суксаметониумом при его повторном или инфузионном введении.

2. Седативные и противорвотные эффекты. В комбинации с морфи-

ном гиосцин оказывает мощное седативное и противорвотное действие.

3. *Предотвращение рефлекторной брадикардии.* Антихолинергические препараты применяются для профилактики и лечения брадикардии. Атропин очень часто используется для премедикации в глазной хирургии при блокировании окулокардиального рефлекса у пациентов, подвергающихся операции по поводу косоглазия, а также у маленьких детей для ослабления брадикардии, которая может возникать при сочетании с галотановой анестезией.

Антихолинергические препараты имеют ряд перечисленных ниже побочных эффектов.

1. *Интоксикация ЦНС.* Стимуляция ЦНС (обычно атропином) вызывает центральный холинергический синдром. Симптомы включают беспокойство, возбуждение и сонливость, а при слишком больших дозах – кому. При применении гиосцина более часто отмечается продолжительная бессонница. Внутривенное введение 1-2 мг физостигмина рекомендуется для обращения центрального антихолинергического синдрома; его следует назначать в сочетании с гликопирониумом для предотвращения глубоких мускариновых эффектов, вызываемых физостигмином.

2. *Снижение тонуса нижнего пищеводного сфинктера.* Теоретически снижение тонуса может повысить риск гастроэзофагеального рефлюкса, хотя в клинической практике не подтверждается увеличение частоты преоперативной аспирации при использовании антихолинергических препаратов для премедикации.

3. *Тахикардия.* Ее следует избегать при патологии сердца (например, обструктивная кардиомиопатия,

клапанный стеноз или ИБС) или при планировании использования гипотензивного анестезиологического метода.

4. *Мидриаз и циклоплегия.* Они приводят к ухудшению зрения. Это может вызвать беспокойство, но не является серьезным побочным эффектом. Теоретически мидриаз может ассоциироваться с уменьшением дренажа из передней камеры глаза, что повышает внутриглазное давление у пациентов с глаукомой. Однако на практике данный эффект не столь важен, и атропин можно безопасно применять у пациентов с глаукомой при проведении соответствующей терапии.

5. *Пирексия.* Угнетением потогонного отделения антихолинергические препараты predisполагают к повышению температуры тела. Следовательно, надо избегать применения этих препаратов при пирексии, особенно у детей.

6. *Чрезмерная сухость во рту.* Хотя антихолинергические препараты применяются со специфической целью угнетения выделения слюны, это может быть наиболее неприятным для пациента.

7. *Увеличение физиологического мертвого пространства.* Атропин и гиосцин увеличивают физиологическое мертвое пространство на 20-25%, но это компенсируется повышением вентиляции.

РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

- Fee J. P. H., McCaughey W., 1994, Preoperative preparation, premedication and concurrent drug therapy. In: Nimmo W. S., Rowbotham D. J., Smith G. (eds), Anaesthesia. Blackwell Scientific Publications, London, p. 677-703.
- Mason R. A., 1994, Anaesthesia databook, 2nd edn. A clinical practice compendium. Churchill Livingstone, Edinburgh.
- Strunin L., 1993, How long should patients fast before surgery? Time for new guidelines. British Journal of Anaesthesia 70: 1-3.

19. Практическое проведение анестезии

Обычно планирование проведения анестезии начинается после детального рассмотрения хирургической процедуры и оценки терапевтического состояния больного по данным его предварительного осмотра. Предоперационная оценка и выбор соответствующей премедикации обсуждаются в главе 18.

ПОДГОТОВКА К ОПЕРАЦИИ

Прежде чем приступить к проведению анестезии, следует решить проблемы вводного наркоза, поддержания анестезии, размещения пациента на операционном столе, подготовки оборудования, необходимого для мониторинга, использования внутривенных жидкостей для инфузии, обеспечения условий для восстановления пациента и ухода за ним после операции.

Наркозный аппарат перед использованием следует проверить на наличие подтекания газов, выявить возможные нарушения непрерывности контура (рассоединения) и убедиться в правильном его функционировании. Рекомендуется придерживаться определенной схемы проверки, например схемы, опубликованной Ассоциацией анестезиологов Великобритании.

Перед началом анестезии необходимо проверить доступность и функционирование всего анестезио-

логического оборудования (табл. 19.1). После доставки пациента в комнату для анестезии анестезиологу следует удостовериться в том, что это именно тот пациент, который должен быть, а также убедиться в получении его информированного согласия на операцию. Пациент должен находиться на специальной кровати или на каталке, а у анестезиолога должен быть опытный помощник.

ВВОДНЫЙ НАРКОЗ

Индукция анестезии осуществляется одним из описанных ниже методов.

Ингаляционный вводный наркоз

Наиболее частые показания к индукции анестезии ингаляционным методом перечислены в табл. 19.2.

Предполагаемая процедура должна быть разъяснена пациенту перед ее началом. У маленьких детей предпочтительна «безмасочная» техника (посредством смыкания рук по типу чашки вокруг патрубка, через который поступает поток свежего газа); некоторые анестезиологи дают ребенку поиграть маской, прежде чем подсоединить ее к патрубку. Маску или руки следует придвигать к лицу постепенно, так как вид спускающейся на лицо черной маски может вызвать беспокойство. В это время с пациентом разговаривают,

Таблица 19.1. Оборудование, необходимое для интубации трахеи

Ларингоскоп нужного размера (и запасной – на случай неполадок с освещением)
 Трахеальная трубка нужного размера + альтернативная трубка меньшего размера
 Коннектор трахеальной трубки
 Проволочный стилет
 Эластичный роторасширитель
 Шипцы Magill
 Шприц для раздувания манжетки
 Артериальные шипцы
 Страховая лента или бандаж
 Катетерная подставка (подставки)
 Спрей с локальным анестетиком (4% лидокаин)
 Кокаиновый гель/пульверизатор для носовой интубации
 Смазка для трахеальной трубки
 Материал для тампонады глотки
 Анестезиологическая дыхательная система и лицевая маска (проверенная с O_2 с целью выявления возможной утечки)

Таблица 19.2. Показания к ингаляционной индукции

Малолетний возраст пациента
 Обструкция верхних дыхательных путей, например **эпиглоттид**
 Обструкция нижних дыхательных путей инородным телом
 Бронхиальная фистула или эмпиема
 Недоступные вены

поощряют его к нормальному дыханию. Между тем анестезиолог прибавляет примешивание к свежему газу и наблюдает за реакцией пациента. Сначала используется смесь 70% закиси азота в кислороде; анестезия углубляется посредством постепенного прибавления летучего агента, например галотана 1-3%, энфлюрана 1-3% или изофлюрана 1-3%. Поддерживающие уровни для галотана (1-2%), энфлюрана (1,5-2,5%) и изофлюрана (1-2%) применяются после установления анестезии.

Техника «одинокного вдоха» для ингаляционной индукции пригодна для пациентов, способных к сотрудничеству. **Один полный вдох** из предварительно заполненного 4-литрового резервуарного мешка с высокой концентрацией летучего агента (например, 5% галотана) в кислороде (или 50% закиси азота в кислороде) обеспечивает гладкий вводный наркоз в течение 20-30 с.

Наблюдение за цветом кожных покровов и профилем вентиляции, пальпация периферического пульса, ЭКГ-мониторинг и измерение артериального давления являются важными составляющими метода ингаляционного вводного наркоза.

Спонтанная вентиляция поддерживается на протяжении всей процедуры, маску прижимают к лицу все плотнее по мере отключения сознания пациента; дыхательные пути поддерживаются вручную. При установлении анестезии может рассматриваться возможность введения ротоглоточного воздуховода **или** трахеальной трубки.

Трудности и осложнения

1. Медленная индукция анестезии.
2. Проблемы, возникающие, в частности, во время II стадии (см. ниже).
3. Обструкция дыхательных путей, бронхоспазм.
4. Ларингоспазм, икота.
5. Загрязнение воздуха операционной.

Внутривенное введение

Индукция анестезии при помощи внутривенных агентов подходит для более рутинных целей и позволяет избежать многих осложнений, связанных с ингаляционным методом. Она наиболее пригодна для пациен-

тов, подвергающихся экстренной операции, у которых велик риск регургитации содержимого желудка во время вводного наркоза. Перед ее началом следует приготовить все необходимые для индукции препараты и установить канюлю в вену.

При наличии канюли необходимо проверить ее работоспособность. Полезны иглы или канюли типа «бабочка» с боковым отверстием для введения (типа «Venflon»); большие канюли (например, 16G, 14G) требуются для переливания крови или жидкостей. Предпочтительны вены предплечья или тыльной стороны кисти; вены локтевой ямки не следует использовать ввиду риска внутриартериальной инъекции. После выбора подходящей вены кожу обрабатывают раствором йода или спиртом. Подкожно вводится раствор местного анестетика, если установлен катетер большого диаметра. В качестве альтернативы можно перед операцией применить мазь EMLA. Вхождение в вену подтверждается аспирацией крови, после чего игла или катетер надежно фиксируются полоской лейкопластыря. Если предполагается оставить катетер в вене на длительное время, можно использовать марлевые прокладки.

Мониторинг, который следует начать до индукции анестезии, включает Sp_{O_2} , ЭКГ и измерение артериального давления. Затем можно начать преоксигенацию 100% кислородом через плотно прижатую лицевую маску, например с использованием контура Magill в течение 5 мин. В качестве альтернативы можно использовать 3-4 глубоких (жизненная емкость) вдоха.

Дозы наиболее часто используемых агентов показаны в табл. 19.3. Индукционная доза зависит от массы тела пациента, его возраста, режима питания, циркуляционного статуса и любого конкурирующего

Таблица 19.3. Внутривенные индукционные агенты

Агент	Индукционная доза, мг/кг
Тиопентал	3-5
Метогекситал	1-1,5
Этомидат	0,3
Пропофол	1,5-2,5
Кетамин	2

лечения. Часто используется небольшая тестовая доза с последующим наблюдением эффекта. Рекомендуется медленная инъекция у пожилых пациентов и лиц с замедленной циркуляцией (например, при шоке, гиповолемии, сердечно-сосудистой патологии); одновременно контролируется влияние препарата на дыхательную и сердечно-сосудистую системы.

Быстрое введение показано пациентам, подвергающимся экстренной операции, а также пациентам с потенциальной проблемой возникновения рвоты и регургитации. После в/в индукции достигается быстрый переход к III стадии (см. ниже); затем начинается подача ингаляционного агента или производится повторное болюсное введение или постоянная инфузия внутривенного анестетика. Экстренная анестезиология описана в главе 11, том 2.

Осложнения и трудности

1. *Регургитация и рвота.* При появлении регургитации пациента немедленно помещают в положение Тренделенбурга и проводят аспирацию материала. При наличии ингаляции желудочного содержимого следует немедленно начать терапию 100% кислородом, бронходилататорами, трахеальным отсасыванием, антибиотиками и стероидами. При

тяжелой результирующей пневмонии может потребоваться продленная ИВЛ.

2. Внутривенная инъекция тиопентала. Она вызывает боль и побледнение руки и пальцев в результате образования кристаллов в капиллярах. Следует оставить иглу в артерии и ввести 5 мл 0,5% прокаина и 40 мг папаверина. Дальнейшее лечение включает блокаду звездчатого ганглия, блок плечевого сплетения или симпатический блок в/в гуанетидином.

3. Перивенозное введение. Оно вызывает побледнение кожи и боль, а также может привести к тканевому некрозу небольшой степени. Пропофол и метогекситал вызывают меньший тканевый некроз, чем тиопентал. Можно использовать гиалуронидазу для ускорения диспергирования препарата.

4. Угнетение сердечно-сосудистой системы. Оно весьма вероятно, особенно у пожилых, у пациентов с гиповолемией или нелеченой гипертензией. Особая осторожность необходима при использовании пропофола и тиопентала в этих группах пациентов. Для удовлетворительного восстановления артериального давления обычно бывает достаточно переливания жидкости (например, 500 мл коллоидов или 1000 мл кристаллоидов).

5. Угнетение дыхательной системы. Медленное введение индукционного агента может уменьшить выраженность угнетения дыхания. Следует тщательно оценивать адекватность вентиляции; анестезиологу необходимо быть всегда готовым к проведению вспомогательной вентиляции легких в случае необходимости.

6. Выброс гистамина. Тиопентал и метогекситал могут вызвать выброс гистамина с последующим образованием типичных колец. На не-

которые агенты возможны тяжелые реакции; для их лечения в анестезиологической комнате должны быть все необходимые лекарства и жидкости. Схемы неотложного лечения острых анафилактических реакций доступны (например, схемы Ассоциации анестезиологов Великобритании и Ирландии) и могут быть вывешены в помещениях для проведения анестезии.

7. Порфирия. Острые эпизоды порфирии у подверженных им субъектов могут провоцироваться барбитуратами.

8. Другие осложнения. Могут возникать боли в месте инъекции (особенно при использовании этиомидата, метогекситаля или пропофола), икота или мышечные движения.

ПОЛОЖЕНИЯ ПАЦИЕНТА НА ОПЕРАЦИОННОМ СТОЛЕ

После индукции анестезии пациент помещается в соответствующее положение на операционном столе для предстоящей операции. При позиционировании пациента анестезиологу следует учитывать используемый хирургический доступ, безопасность пациента, применяемый анестезиологический метод, мониторинг, расположение в/в линий и др.

Некоторые наиболее часто используемые положения показаны на рис. 19.1. Каждое из них может оказывать неблагоприятное влияние на скелет, нервную систему, дыхание и циркуляцию.

1. Положение для литотомии может обусловить повреждение нерва на внутренней или внешней стороне ноги вследствие давления скобы, которую следует обложить мягким материалом. Необходимо учитывать положение одновременно обеих ног,

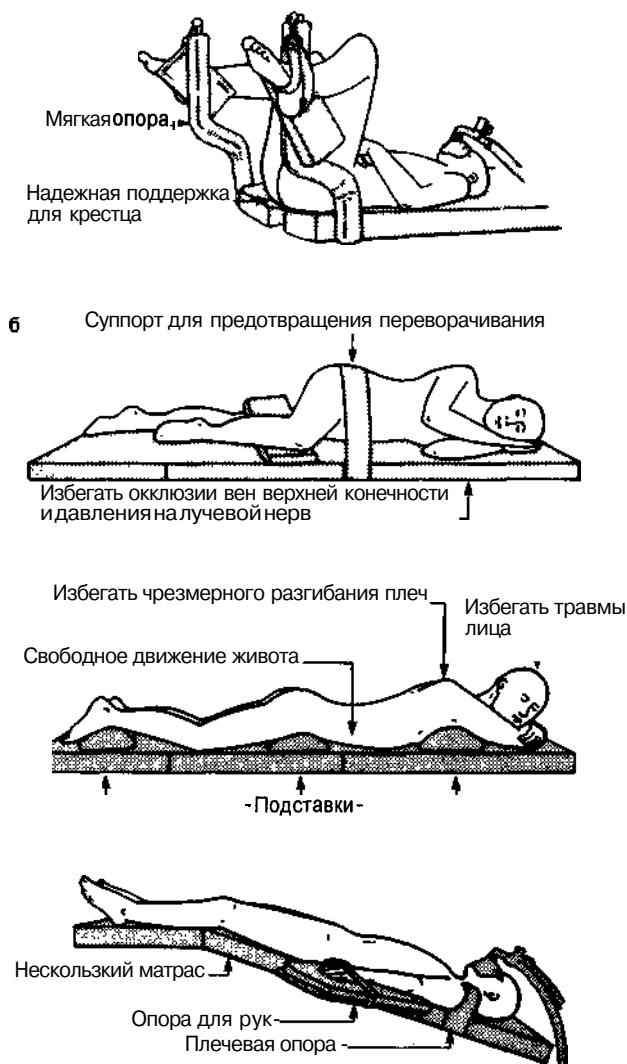


Рис. 19.1. Положения больного на операционном столе: для литотомии (а); боковое (б); на животе (в); положение Тренделенбурга (г).

чтобы избежать асимметрии таза и последующих болей в пояснице. Следует поддерживать крестец на операционном столе, не допуская соскальзывания к концу стола.

2. *Боковая* позиция может привести к асимметричной вентиляции легких (см. главу 18, том 2). Следует

обратить внимание на размещение рук и в/в линий. Необходимо поддерживать таз для предотвращения опрокидывания пациента назад (с риском падения со стола) или вперед (в позицию для восстановления).

3. Положение на *животе* может обусловить сдавление живота, что

в свою очередь вызывает расстройство циркуляции и дыхания. Для предотвращения этого следует подложить валики под плечи и подвздошные гребни. Необходимо избегать чрезмерного разгибания плеч. Следует оберегать лицо и особенно глаза от травмы. Трахеальная трубка должна быть надежно установлена, так как ее повторная установка у пациента в данной позиции практически невозможна.

4. *Положение Тренделенбурга* может обусловить давление на диафрагму (из-за веса содержимого живота). От плечевых валиков может быть повреждение плечевого сплетения, особенно при приведенной руке.

5. *Положение сидя* требует тщательного поддерживания головы. Кроме того, может иметь место задержка крови в венозной системе с последующей нестабильностью кровообращения.

6. *Положение на спине* несет в себе риск супинального гипотензивного синдрома при беременности (см. главу 12, том 2) или у пациентов с большим животом.

ПОДДЕРЖАНИЕ АНЕСТЕЗИИ

Анестезия может продолжаться с помощью ингаляционных агентов, в/в анестетиков или в/в опиоидов (отдельно или в сочетании). Может проводиться трахеальная интубация с применением миорелаксантов (или без них). Возможно также использование регионарной анестезии для дополнения любого из этих методов.

Ингаляционная анестезия при спонтанной вентиляции

Это подходящая форма поддержания анестезии при поверхностных операциях, небольших процедур с

некоторой рефлекторной или болевой стимуляцией, а также при операциях, не требующих глубокой миорелаксации.

Проведение

После вводного наркоза ингаляционные и (или) летучие агенты могут использоваться у пациентов со спонтанным дыханием. В зависимости от характера операции, обеспечения аналгезии при премедикации и реакции пациента (оценивается при наблюдении за дыханием, кровообращением, ЧСС и ритмом сердечных сокращений) можно использовать 1-2% вдыхаемую концентрацию галотана в смеси с 70% закисью азота в кислороде; энфлюран (1,5-2,5%) или изофлюран (1-2%) является альтернативой галотану.

Минимальная альвеолярная концентрация

МАК – это минимальная альвеолярная концентрация ингалируемого анестетика, при которой у 50% субъектов предотвращается рефлекторное движение в ответ на хирургическую стимуляцию. Значения МАК обычно применяемых ингаляционных анестетиков показаны в Приложении II (см. том 2). Метаболические факторы изменяют МАК незначительно, но она снижается при премедикации опиоидами, а также при гипотермии. МАК выше у новорожденных и снижается у пожилых (см. главу 8).

Эффекты ингаляционных анестетиков являются дополнительными факторами; так, 1 МАК-эквивалент достигается при альвеолярной концентрации 70% закиси азота (0,67 МАК) и 0,25% галотана (0,33 МАК).

Скорость, при которой достигается МАК, может увеличиваться при повышении вдыхаемой concentra-

СТАДИЯ	ДЫХАНИЕ	ЗРАЧКИ	ГЛАЗНЫЕ РЕФЛЕКСЫ	РЕФЛЕКСЫ ВДП
1 Аналгезия	Регулярное Малый объем			
2 Возбуждение	Нерегулярное		Отсутствие ресничного рефлекса	
3 Анестезия Фаза I	Регулярное Большой объем		Отсутствие реакции на свет Угнетение конъюнктивного рефлекса	Угнетение глоточного и рвотного рефлексов
Фаза II	Регулярное Большой объем		Угнетение роговичного рефлекса	
Фаза III	Регулярное Становится диафрагмальным Малый объем			Угнетение гортанного рефлекса
Фаза IV	Нерегулярное Диафрагмальное Малый объем			Угнетение рефлекса с карины
4 Передозировка	Апноэ			

Рис. 19.2. Стадии анестезии (по Guedel, модифицировано).

ции и устранении обструкции дыхательных путей. Повышение вентиляции при постоянной вдыхаемой концентрации вызывает более быстрое установление равновесия между вдыхаемой и альвеолярной концентрациями. Скорость, требуемая для установления равновесия, повышается с коэффициентом растворимости агента кровь/газ; агенты с высоким коэффициентом растворимости кровь/газ не достигают равновесия в течение нескольких часов (см. главу 8). Из этого следует, что вдыхаемая концентрация должна быть существенно выше МАК для создания адекватной альвеолярной концентрации используемого агента.

Контроль глубины анестезии при изменяющейся вдыхаемой концентрации летучего агента требует постоянной оценки реакции пациента на анестезию и операцию для про-

дупирования адекватной анестезии, что позволяет избежать передозировки и чрезмерно глубокой анестезии. Такой быстрый контроль является одним из основных преимуществ ингаляционной анестезии. Признаки неадекватной глубины наркоза включают тахипноэ, тахикардию, гипертензию и потливость.

Признаки анестезии (рис. 19.2)

Классические признаки (по Guedel) наблюдаются у пациентов с премедикацией морфином и атропином и вдыханием смеси эфира с воздухом. Клинические признаки, связанные с анестезией, вызванной другими ингаляционными агентами, развиваются аналогичным путем, но их разделение по стадиям и фазам менее выражено.

Стадия 1- стадия аналгезии. Эта стадия достигается при использовании 50% закиси азота в кислороде, как и при методе относительной аналгезии (см. главу 14, том 2).

Стадия 2- стадия возбуждения. Наблюдается при ингаляционной индукции, но быстро проходит во время в/в индукции. Отмечается беспорядочное дыхание, возможна задержка дыхания; активизируются гортанные и глоточные рефлексы; стимуляция гортани или глотки может вызвать ларингоспазм. Ресничный рефлекс исчезает во второй стадии, но рефлекс век (сопротивление при приподнимании век) сохраняется.

Стадия 3- хирургическая анестезия. Она проходит через 4 фазы (на практике 3: легкая, средняя и глубокая) с повышением концентрации анестетического агента. Дыхание остается ритмичным, а грудной компонент уменьшается с углублением анестезии. Дыхательные рефлексы угнетаются, но рефлекс с карины исчезает лишь в IV фазе (следовательно, трахеальная трубка при слишком глубоком продвижении вызывает стимуляцию карины, несмотря на адекватную глубину анестезии). Зрачки располагаются центрально и постепенно увеличиваются с углублением анестезии. Слезотделение является активным в легких фазах, но отсутствует в III и IV фазах – **полезный** признак у пациентов без антихолинергической премедикации.

Стадия 4- стадия развития дыхательной и циркуляторной недостаточности. При высоких концентрациях анестетика угнетаются рефлексы ствола мозга. Зрачки увеличиваются и становятся ареактивными. Не следует достигать этой стадии. Отмена анестетика и использование 100% кислорода уменьшают глубину анестезии.

Наблюдение других рефлексов дает ориентиры для определения глубины анестезии. Глотание присутствует в легкой фазе третьей стадии. Роторасширительный рефлекс исчезает в начале третьей стадии. Растяжение анального сфинктера вызывает рефлекторный ларингоспазм в III фазе 3-й стадии.

Осложнения и трудности

Обструкция верхних дыхательных путей. Она облегчается при правильном позиционировании, а также с помощью оборудования (см. ниже).

Ларингоспазм. Он может возникнуть в результате стимуляции гортани во время легкой – средней стадии 3. Лечение состоит в прекращении стимуляции и мягком углублении анестезии. При тяжелом спазме применяется 100% кислород через плотно прижатую маску, тогда как дыхательные пути поддерживаются вручную и давлением на резервуарный мешок. Попытки вентилировать пациента обычно приводят только к растяжению желудка. Однако если гортань частично открыта, то 100% кислород проходит под давлением. Дальше можно мягко углубить анестезию. При тяжелом ларингоспазме может потребоваться суксаметоний, а после расправления легких кислородом рекомендуется интубация трахеи.

Бронхоспазм. Он может возникнуть при быстром применении летучих анестетиков, особенно у курильщиков с чрезмерной бронхиальной секрецией. Увлажнение и согревание газов может минимизировать осложнение. Бронхоспазм иногда сопровождает ларингоспазм. Может потребоваться применение бронходилататоров. Респираторные рефлексы быстрее индуцируются в присутствии инфекций верхних дыхательных путей.

Злокачественная гипертермия. Летучие агенты, суксаметоний или местные амидные анестетики могут запустить этот синдром у чувствительных пациентов (см. главу 2, том 2).

Повышение внутричерепного давления. Все летучие агенты могут вызывать повышение ВЧД и акцентировать задержку CO_2 , которая сопровождает использование летучих агентов у пациентов со спонтанным дыханием. Следовательно, метод спонтанной вентиляции противопоказан при внутричерепных объемных образованиях и отеке мозга.

Загрязнение атмосферы. Использование хорошей очищающей аппаратуры помогает снизить уровень загрязнения воздуха операционной летучими и газообразными агентами (см. главу 16, том 1).

Доставка ингаляционных агентов – поддержание проходимости дыхательных путей

Поддержание проходимости дыхательных путей является одной из важнейших задач анестезиолога. Ингаляционные агенты могут подаваться через лицевую маску, ларингеальную маску или трахеальную трубку. Некогда популярные инсуффляционные методы в настоящее время применяются редко.

Использование лицевой маски. При ингаляционной анестезии обычно используют лицевую маску, которую прикладывают после потери сознания при введении в анестезию. Существует много типов и размеров масок, поэтому подбор соответствующей пациенту маски важен, чтобы избежать подтекания газов.

У детей следует избегать применения масок с чрезмерным мертвым пространством. Во время зубных операций необходимы носовые маски. Важное значение имеет положе-

ние головы пациента во время масочной анестезии: нижняя челюсть располагается анестезиологом внутри маски при поддержании самой челюсти, а не путем давления на мягкие ткани, что может привести к дыхательной обструкции (особенно у детей). Нижнюю челюсть выдвигают вперед, что позволяет избежать западения языка и возникновения обструкции дыхательных путей.

Важность наблюдения за состоянием дыхательных путей во время анестезии невозможно переоценить. Выбухание мягких тканей в надгрудной и надключичной областях является признаком обструкции верхних дыхательных путей. Шумная вентиляция или инспираторный стридор служит дополнительным признаком, свидетельствующим о необходимости устранения обструкции дыхательных путей. Поддержанию дыхательных путей помогает применение ротоглоточных (Guedel) воздуховодов. Пациента следует адекватно анестезировать перед введением воздуховода, поскольку стимуляция глотки может вызвать кашель, задержку дыхания или ларингоспазм. Покрытие глотки гелем с местным анестетиком позволяет ввести воздуховод на более легкой стадии. Носоглоточный воздуховод переносится легче.

Когда проходимость дыхательных путей установлена, а дыхание пациента становится регулярным, использование «упряжи» Clausen освобождает руки анестезиолога. Для достижения успеха необходимо тщательно и симметрично установить ремешки. Поддержка языка может достигаться с помощью хорошо обложенного языкового шпателя или ротоглоточного воздуховода, вставленного между ремешками. Использование ларингомаски устраняет многие проблемы поддержания ды-

хательных путей, которые связаны с обычными лицевыми масками и воздуховодами.

Применение ларингеальной маски

Показания

1. Для обеспечения проходимости дыхательных путей без необходимости поддержания маски руками анестезиолога.

2. Необходимость избежать использования трахеальной интубации при спонтанной вентиляции.

3. В случае трудной интубации для облегчения последующего введения эндотрахеальной трубки через ларингеальную маску или по эластичному проводнику (см. главу 16, том 1).

Противопоказания

1. Полный желудок или какое-либо состояние, ведущее к задержке эвакуации желудочного содержимого.

2. Возможность регургитации желудочного содержимого в пищевод (например, при наличии грыжи пищеводного отверстия).

3. Манжетка ларингеальной маски затрудняет хирургический доступ (например, в глотку).

Установка ларингеальной маски. Для установки ларингеальной маски требуется соответствующая глубина анестезии. При внутривенной индукции анестезии пропофолом возникает меньше трудностей, чем при использовании тиопентала, поскольку пропофол более склонен подавлять глоточные рефлексy. Голова пациента запрокинута, рот открыт, нижняя челюсть поддерживается (в случае необходимости) помощником. Манжетка ларингеальной маски сдувается и маска вводится в глотку в направлении оси твердого неба

так, чтобы манжетка прижалась к задней стенке глотки и погрузилась дистально в гортаноглотку. Затем манжетка располагается позади гортани. Затем манжетка раздувается воздухом, а дыхательный контур присоединяется через ротовой катетер к 22-миллиметровому проксимальному коннектору. Ларингеальная маска фиксируется лентой после подтверждения правильности ее положения, что осуществляется при наблюдении за движением резервуарного мешка или за движениями грудной клетки при осторожной мануальной инфляции легких.

Интубация трахеи

Показания

1. Обеспечение чистых дыхательных путей, например, при ожидаемых трудностях проведения масочной анестезии у пациентов, не имеющих зубов.

2. «Необычная» позиция, например лежа на животе или сидя. Может потребоваться армированная негибкая трубка.

3. Операции в области головы и шеи, например челюстно-лицевые или ЛОР-операции. Может потребоваться носоглоточная трубка.

4. Защита дыхательных путей, например, от крови во время операций на верхних дыхательных путях или ротовой полости, а также ингаляции желудочного содержимого у пациентов при неотложных операциях или у пациентов с закупоркой пищевода. В этих условиях для взрослых необходимо использование трубки с манжетой.

5. Операции с применением ИВЛ и миорелаксантов.

6. Облегчение отсасывания из верхних дыхательных путей.

7. Грудные операции.

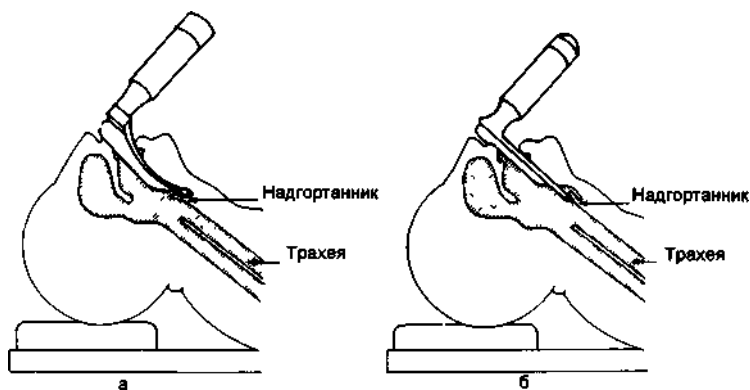


Рис. 19.3. Использование ларингоскопа с изогнутым клинком (а) и прямым клинком (б).

Противопоказания

Имеется несколько противопоказаний. В экстренной ситуации гипоксемия должна быть облегчена всеми возможными способами до введения трахеальной трубки.

Подготовка

Перед началом анестезиолог должен проверить доступность и работоспособность необходимого оборудования. У него должен быть надежный и хорошо обученный помощник. Следует правильно выбрать ларингоскопы нужного размера, а также проверить лампочку и батареи. Кроме того, необходимо проверить трахеальную трубку и целостность ее манжетки. Должны быть в наличии разнообразные вспомогательные инструменты для интубации (см. табл. 19.1).

Выбор инструмента

Ларингоскопы. Изготавливаются ларингоскопы различных размеров и форм. Существуют две основные формы лезвия – прямое и изогнутое. Ларингоскопы с прямым лезвием (например, Magill) предпочтительны

у детей, у которых надгортанник свисает. Его конструкция такова, что он может пройти под надгортанником, а затем, смещая его кпереди, открыть гортань. Изогнутое лезвие (например, Macintosh) сконструировано таким образом, чтобы кончик лезвия прошел в складку перед надгортанником, а затем при надавливании на надгортанно-подъязычную связку сместил надгортанник кпереди, открыв гортань и голосовые связки (рис. 19.3).

Трахеальные трубки. Большинство трахеальных трубок сделано из резины или пластика. Последние являются одноразовыми и меньше раздражают слизистую оболочку трахеи. В некоторых условиях (например, когда трубка может стать объектом прямого или непрямого давления) трубка может перегибаться или сдавливаться. В таких случаях лучше использовать трубки, усиленные нейлоном или сталью. Обычно трахеальная трубка вводится через рот, хотя может быть предпочтительным и введение трубки через нос, особенно при операциях в ротовой полости. Длина одноразовой трубки обычно превышает необходимую для нормального использования длину, поэтому перед

применением трубку следует отрезать до требуемого размера. Во время операций в области груди может потребоваться вентиляция легких с помощью трубки с двойным просветом (см. главу 18 во втором томе).

Для обеспечения герметичности дыхательных путей большинство трубок производится с раздувающейся манжеткой на дистальном конце. Манжетка может быть большой или маленькой по объему; манжетки малого объема обеспечивают герметичность на небольшой поверхности слизистой оболочки трахеи и склонны вызывать высокое давление на клетки слизистой оболочки, что приводит к снижению капиллярного кровотока и обуславливает потенциальную опасность клеточной ишемии. Манжетки большого объема покрывают значительную площадь слизистой оболочки, поэтому создаваемое ими давление меняется с дыхательным циклом; однако среднее давление ниже, чем при манжетках меньшего объема.

Необходимо иметь трахеальные трубки различных размеров. Размер обычно отражает внутренний диаметр (ВД). Взрослым мужчинам обычно подходят трубки с ВД 9–10 мм, а женщинам – 8–8,5 мм. Для интубации через рот трубка должна иметь длину 20–23 см. Подходящий внутренний диаметр трубки для педиатрического использования следует вычислить по формуле: $(\text{Возраст}/4) + 4$ мм. Это лишь ориентир, поэтому следует подготовить трубки на 0,5 мм больше и меньше. Длина трубки для детей при интубации через рот примерно равна: $(\text{Возраст}/2) + 12$. Для носовой интубации может потребоваться трубка несколько меньшего диаметра; ее длина вычисляется по формуле: $(\text{Возраст}/2) + 15$ см.

Для соединения трахеальной труб-

ки с анестезиологическим контуром требуются коннекторы, например изогнутый коннектор из легкой пластмассы для носовой трубки с малым мертвым пространством (для детей) или коннектор с портом для отсасывания, который используется в торакальной хирургии.

Анестезия при трахеальной интубации

Трахеальная интубация может проводиться под местной анестезией (с помощью тонического спрэя, транс-трахеального спрэя и блокады верхнего гортанного нерва) или под общей анестезией (в/в или ингаляционной с использованием миорелаксантов или без них). Обычно для обеспечения общей анестезии и миорелаксации проводят ларингоскопию и прямую интубацию под визуальным контролем, а затем поддерживают анестезию через эндотрахеальную трубку при спонтанной или контролируемой вентиляции. Для проведения ларингоскопии необходимо обеспечить адекватную анестезию и миорелаксацию.

Ингаляционный метод при интубации. Необходимо адекватная глубина анестезии для угнетения гортанного рефлекса и обеспечения релаксации гортанных и глоточных мышц. Концентрация галотана 4% может обеспечить быстрое достижение необходимой глубины, которая может оцениваться по дыхательному профилю с преобладанием диафрагмального дыхания (полезным признаком у детей является «диссоциация» торакальной и абдоминальной экскурсии). Маска удаляется, и проводится ларингоскопия с интубацией. Затем подсоединяется анестезиологический контур, и анестезия поддерживается на требуемой для операции глубине.

Релаксанта́ная анестезия для интубации. После в/в или ингаляционной

индукции анестезии могут применяться короткодействующие миорелаксанты для обеспечения релаксации при трахеальной интубации. После отключения сознания пациент дышит 100% кислородом или 50% закисью азота в кислороде; применяется суксаметоний в дозе 1–1,5 мг/кг. Поддерживается вспомогательная вентиляция через маску до начала действия релаксантов (исключение составляют экстренные пациенты и пациенты с риском регургитации), и производятся ларингоскопия и интубация. Ингаляционная анестезия может продолжаться на ручной вентиляции до прекращения действия релаксантов, когда восстанавливается спонтанная вентиляция. И наоборот, могут быть установлены недеполяризующая блокада и контролируемая вентиляция.

Проведение ларингоскопии

Очень важно положение головы и шеи пациента. Шею следует согнуть, а голову разогнуть, подкладывая под нее подушку; при этом ротовая, глоточная и трахеальная оси совпадают (рис. 19.4). Ларингоскоп сконструирован для левой руки и вводится в правый угол рта, тогда как правая рука открывает рот, раздвигает губы во избежание их ущемления между ларингоскопом и зубами. Зубы можно защищать от травмы пальцами или пластиковым «защитником». Лезвие ларингоскопа отодвигает язык влево и продвигается вдоль языка. Ларингоскоп продвигают вперед и вверх, избегая рычаговых перемещений, способных повредить верхние зубы. Если используется прямое лезвие, то его кончик проходит сзади к надгортаннику, который поднимается кпереди, открывая голосовые связки. Если используется изогнутое лезвие, то его кончик вставляют в складку и

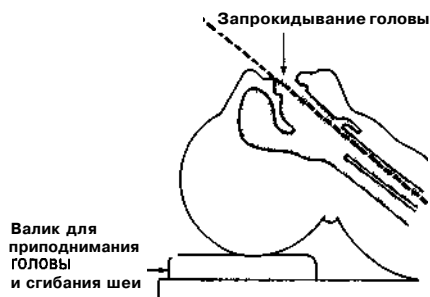


Рис. 19.4. Положение головы при ларингоскопии.

при надавливании на надгортанниково-подъязычную связку перемещают надгортанник для обнажения голосовых связок. Внешнее давление на щитовидный хрящ может облегчить визуализацию гортани на этой стадии.

Проведение интубации

После визуализации гортани можно смочить надгортанную область и связки раствором местного анестетика (4% лидокаин). Трахеальная трубка вводится через правый угол рта (который в случае необходимости может придерживаться в открытом состоянии пальцами помощника, что обеспечивает четкую видимость в центре) между связками до тех пор, пока за ними не исчезнет манжетка. Для облегчения интубации и обеспечения правильного угла изгиба трубки может использоваться полужесткий проводник.

Манжетка раздувается в достаточной степени для предотвращения утечки газа при расправлении легких. Теперь необходимо подтвердить правильное положение трубки. Если было четко видно, что трубка прошла между голосовыми связками в трахею, то необходимо удостовериться в наличии одинаковых движений обеих сторон грудной клетки во время вентиляции, а также

выслушать обе подмышечные области с целью определения дыхательных шумов; это позволяет удостовериться в том, что кончик трубки не прошел слишком глубоко от входа и нет закупорки одного из главных бронхов (см. главу 2, том 2); если имеется односторонняя подача воздуха, то следует медленно и осторожно подтянуть трубку до тех пор, пока воздух не будет равномерно подаваться в легкие. Если не был четко виден вход трубки в трахею или имеется какой-либо повод для беспокойства в отношении того, что дистальный конец трубки не находится в трахее, то необходимо немедленно выполнить последовательность действий, как это описано в главе 2 второго тома, для определения возможной пищеводной интубации.

После определения правильного положения необходимо зафиксировать трубку бинтом, биндажем или полоской лейкопластыря. Правильная фиксация трубки очень важна, особенно если голова недоступна во время операции, например при положении пациента на животе.

Носовая интубация

Носовая интубация применяется при зубных операциях, ЛОР-операциях или других вмешательствах и предпочтительна при длительных операциях, так как она обеспечивает более легкую фиксацию, туалет рта и большие удобства для пациента.

Используются несколько меньшие трубки, которые вводятся в правый носовой ход, поскольку этот доступ предпочтителен при левостороннем скосе трубки. Трубку проводят вдоль основания носа и мягко, избегая форсирования, продвигают в глотку. После этого производят ларингоскопию и трубку продвигают в трахею, манипулируя

ее проксимальным концом, или же с помощью захвата трубки и продвижения ее кончика между связками щипцами Magill.

После интубации может производиться тампонада глотки, особенно при ротоглоточных операциях. Смоченная марля вводится с помощью ларингоскопа и щипцов Magill. Следует затампонировать глотку с обеих сторон трубки. Тампонирование производится осторожно во избежание повреждения слизистой оболочки. «Хвост» марли следует **оставить** снаружи; ответственность за ее удаление после экстубации несет анестезиолог. Латексный губчатый материал используется в качестве альтернативы марли.

Трудная интубация

Трудная интубация может быть ожидаемой или неожиданной. Трудности могут прогнозироваться по результатам осмотра больного. Следует всегда иметь в виду возможность непредвиденной трудной интубации, и анестезиолог должен планировать свои действия для преодоления таких ситуаций. Эта тема обсуждается в главе 2 второго тома.

Осложнения трахеальной интубации

Наблюдаются механические, респираторные или сердечно-сосудистые осложнения. Они могут быть ранними или поздними.

Ранние осложнения. Могут иметь место травма губ, повреждение зубов или зубных коронок. Возможна дислокация челюсти и черпаловидных хрящей. Травма во время интубации может привести к повреждению глотки и голосовых связок. Носовая интубация может вызвать носовое кровотечение, травму стенки глотки или отрыв аденоидной ткани. Воз-

можны закупорка или перегиб трубки, а также стимуляция карины или интубация бронха, если трубка продвинута слишком глубоко. Травма глотки иногда приводит к послеоперационному крупу, бронхоспазму или ларингоспазму, особенно у детей. Механических осложнений можно избежать, тщательно соблюдая методику. Следует удалять сломанные зубы и документировать эти случаи. Дыхательные осложнения, возникшие непосредственно после операции, можно минимизировать увлажнением вдыхаемых газов. Сердечно-сосудистые осложнения интубации включают аритмии и гипертензию, особенно у пациентов с нелеченой гипертензией.

Поздние осложнения. Они наиболее часты после длительной интубации. Редко бывает стеноз трахеи, а повреждение слизистой оболочки манжеткой связано с ее конструкцией; высокообъемные манжетки с низким давлением предпочтительны для длительной интубации. Травма голосовых связок может привести к изъязвлению или грануляциям, которые могут потребовать хирургического удаления. Травма связок наблюдается чаще при наличии инфекции верхних дыхательных путей.

Релаксанта́ная анестезия

Показания

В качестве альтернативы глубокой анестезии при спонтанном дыхании, которая проводится с помощью летучих агентов, приводящих к мультисистемной депрессии, может быть обеспечена триада сна, угнетения рефлексов и релаксации мышц с использованием отдельных специфических агентов. Релаксанта́ная анестезия обеспечивает расслабление

мышц с меньшим риском угнетения сердечно-сосудистой системы. Таким образом, этот метод предпочтителен при обширных операциях в области живота, грудной клетки или черепа, при которых спонтанное дыхание может привести к дыхательной недостаточности, а также при операциях с механическими нарушениями дыхания.

Проведение релаксанта́ной анестезии

Индукция анестезии сопровождается интубацией трахеи после использования деполяризующих мышечных релаксантов. Когда их действие ослабевает, применяются длительно действующие недеполяризующие релаксанты (см. табл. 11.1). Выбор миорелаксантов основывается на операционных показаниях (например, тубокурарин традиционно применяется при индуцированной гипотензии) или на оценке состояния пациента (например, векурониум или атракуриум вызывает минимальное угнетение сердечно-сосудистой системы).

Устанавливается контролируемая вентиляция, сначала вручную при компрессии резервуарного мешка, а затем с помощью аппарата ИВЛ с заданными дыхательными и минутными объемами (см. Приложение X, том 2). Анестезия и аналгезия обычно обеспечиваются смесью кислород/закись азота вместе с летучим агентом и(или) в/в анальгетиком. При контролируемой вентиляции агенты применяются при вдыхаемой концентрации ниже МАК. Внутривенные опиоиды, например морфин или фентанил, могут использоваться в небольших болюсных дозах. Аналгезию можно также дополнить опиоидной премедикацией или применением регионарной или местной анестезии.

Оценка релаксантной анестезии

Легкая анестезия с сохранением рефлексов позволяет использовать физикальные признаки для продолжительной оценки адекватности анестезии.

Адекватность анестезии. Активность автономных рефлексов — лакримация, потливость, тахикардия, гипертензия или рефлекторные движения в ответ на операцию — указывает на «легкую» анестезию и реакцию на хирургическую операцию; это предупреждает, что глубина анестезии должна быть увеличена или следует ввести повторные дозы анальгетиков.

Осведомленность во время анестезии. Возможность осведомленности с сохраненным или отключенным сознанием присутствует у пациентов, находящихся под влиянием миорелаксантов при недостатке смеси кислород/закись азота или при добавлении опиоидов в отсутствие (или при небольшом количестве) летучих агентов. Анестезиолог должен убедиться в отсутствии такой возможности, постоянно наблюдая пациента с целью обнаружения клинических признаков легкой анестезии или разумно используя летучие агенты. До 1 % пациентов спонтанно вспоминают события операции в случае применения 67% смеси закиси азота в кислороде и даже при использовании опиоидов; часть этих пациентов испытывают боль. Осведомленность во время анестезии в настоящее время является частым источником судебных исков. Следует рутинно использовать достаточные концентрации летучих анестетиков во время плановой операции.

Адекватность миорелаксации. Клинические признаки нормализации мышечного тонуса включают ретракцию краев раны во время операции в области живота, а также

движения мышц живота, лица и диафрагмы. Повышение давления в дыхательных путях (при использовании аппарата ИВЛ) может указывать на возвращение мышечного тонуса. Можно получить количественную оценку мышечного тонуса с помощью периферического нервного стимулятора (см. главу 11). Небольшие повторные дозы (например, 25–35% начальной дозы миорелаксантов) можно использовать для поддержания релаксации; с другой стороны, более часто применяется метод инфузии векурониума или атракуриума, но использование стимуляции периферических нервов обязательно для этого метода.

Адекватность вентиляции. Клинические признаки неадекватной стимуляции и повышения Pa_{CO_2} включают дилатацию вен, кровоточивость раны, тахикардию, гипертензию и попытки спонтанной вентиляции со стороны пациента.

Измерение давления в дыхательных путях и P_{CO_2} в конце выдоха с помощью **капнографа** настоятельно рекомендуется при проведении контролируемой вентиляции с использованием миорелаксантов. Контроль объема выдыхаемых газов обеспечивает полезной информацией, что позволяет регулировать параметры искусственной вентиляции; иногда производится измерение артериального P_{CO_2} .

Снятие действия миорелаксантов

В конце операции можно антагонизировать остаточную мионевральную блокаду и восстановить спонтанную вентиляцию перед удалением трахеальной трубки и восстановлением сознания у пациентов. Остаточный мионевральный блок антагонизируется неостигмином — 2,5–5 мг (0,05–0,08 мг/кг у детей). Можно предварительно или одно-

временно ввести атропин (1,2 мг) или гликопирлат (0,5 мг) для противодействия мускариновым побочным эффектам неостигмина. Следует с осторожностью применять антихолинергические агенты у пациентов с тахикардией, пирексией, задержкой CO_2 или ИБС.

Восстановление спонтанного дыхания облегчается добавлением 5% CO_2 к вдыхаемой газовой смеси для восстановления нормокапнии, если применялась гипервентиляция. Отсасывание из трахеобронхиального дерева (см. ниже) имеет полезный побочный эффект стимуляции дыхания.

Проведение экстубации

Она производится в положении пациента на животе, когда анестезиолог удовлетворен способностью пациента поддерживать дыхательные пути в таком положении, а также отсутствием риска регургитации. У пациентов с риском регургитации и с потенциальной опасностью аспирации предпочтительно боковое положение. Однако безопаснее использовать боковое положение для восстановления после экстубации (рис. 19.5). Возвращение респираторных рефлексов определяется по кашлю и реакции на наличие трубки.

Отсасывание из трахеобронхиального дерева через трахеальную трубку проводится с помощью стерильного катетера, внешний диаметр которого вдвое меньше внутреннего диаметра трубки. Преоксигенация предшествует отсасыванию, так как оно может истощить запасы кислорода. Если катетер забивается во время его введения, то отсасывание производится при извлечении катетера.

Отсасывание из глотки лучше проводить под визуальным контролем во избежание травмы глотки, язычка или надгортанника. Во из-

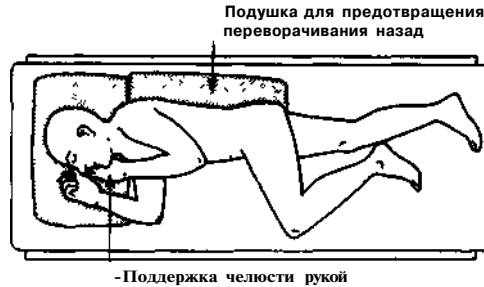


Рис. 19.5. Положение для восстановления.

бежание потенциальной диффузионной гипоксии, а также для создания легочного резерва кислорода на случай появления кашля или задержки дыхания (см. главу 3, том 2) газовая смесь перед экстубацией заменяется 100% кислородом.

Экстубация предпочтительно выполняется в фазу вдоха, когда гортань расслаблена; манжетка сдувается, и трубка удаляется вдоль изогнутой оси. Некоторые анестезиологи во время этого маневра создают положительное давление в трахее посредством «сдавливания» мешка для проталкивания секрета в гортань.

После экстубации следует убедиться в способности пациента поддерживать дыхание, кашлять, а также проверить чистоту секрета; в случае необходимости используются ротоглоточные воздуховоды. Продолжается применение кислорода через маску. Осуществляются приготовления для восстановления пациента.

Осложнения трахеальной экстубации

Ларингоспазм. Он может вызываться стимуляцией во время экстубации. Возможны использование экстубации при глубокой анестезии и дальнейшее поддержание с помощью маски. Распыление местного анесте-

тика в гортани может блокировать рефлекс, как и отсасывание секрета из глотки перед экстубацией, который может вызвать раздражение.

Регургитация/рвота. Аспирация через назогастральный зонд (если он присутствует) должна проводиться перед трахеальной экстубацией для удаления желудочного содержимого. У пациентов, подвергающихся экстренным операциям, экстубацию следует проводить при восстановленном сознании, когда восстанавливается постоянный контроль дыхательных путей. В ближайший постэкстубационный период может наблюдаться частичная недостаточность гортанных рефлексов, особенно при использовании местных анестетических аэрозолей. В этом случае восстановление пациента должно проводиться в боковом положении с опущенным головным концом, что облегчает отсасывание, оксигенацию и повторную интубацию.

по команде. Следует убедиться в восстановлении мышечной силы у пациента, прежде чем он покинет операционную.

Затем пациент готов для перемещения с операционного стола на койку с помощью каталки; дальнейшее восстановление может происходить в восстановительном отсеке операционной или в палате для восстановления (см. главу 3 второго тома).

Боковая позиция применяется для восстановления (см. рис. 19.5) до тех пор, пока необходимость в ней, по мнению анестезиолога, не отпадет. Пациент при этом повернут на бок, его верхняя нога согнута, а нижняя вытянута, голова повернута набок, и язык смещается под действием силы тяжести, что предотвращает обструкцию дыхательных путей.

ЭКСТРЕННЫЕ СИТУАЦИИ И ВОССТАНОВЛЕНИЕ

После экстубации трахеи или в конце масочного наркоза анестетические агенты отменяются и применяется 100% кислород через маску. Дыхательные пути пациента поддерживаются до тех пор, пока не восстановятся дыхательные рефлексы. Проверяется мышечная сила пациента при помощи проб с пожиманием руки, высовыванием языка или приподниманием головы над подушкой

20. Мониторинг во время анестезии

Слово «мониторировать» происходит от латинского глагола *monere* – предупреждать. Задачами мониторинговых устройств являются измерение физиологических переменных и отображение трендов этих изменений, что обеспечивает проведение адекватных терапевтических мероприятий.

Как и предполагает перевод, монитор может только предупредить. Ни механические, ни электронные устройства неспособны заменить тщательного наблюдения пациента анестезиологом. Информация, получаемая с помощью мониторингового оборудования, требует клинической интерпретации.

Для получения достоверной информации необходимо удостовериться в четкой работе всего мониторингового оборудования. Пользователь должен знать основные принципы работы мониторов и уметь интерпретировать получаемую информацию.

Анестезиологическая карта

Уровень сложности мониторинга во время анестезии может быть различным в разных клинических ситуациях; например, обширные сердечно-сосудистые операции и хирургическое прерывание беременности представляют противоположные сто-

роны спектра сложности мониторинга.

Трудно переоценить важность тщательного ведения записей для всех подвергаемых анестезии пациентов. Детализированные и аккуратные записи важны не только как ценные сведения о событиях во время анестезии, они будут не менее полезны для справочных целей при дальнейшем использовании анестезии в случае возникновения необходимости в ней. Кроме того, они могут потребоваться для медико-юридических целей. Судебный иск может появиться через много лет после того или иного события, поэтому серьезная защита в отсутствие подробных и разборчивых записей представляется почти невозможной. Анестезиологическая карта ведения больного показана на рис. 20.1. Основные требования, предъявляемые к такой карте, состоят в том, что в ней должно быть предусмотрено место для регистрации следующего:

- 1) детализированные данные предоперационного обследования больного, в том числе медикаментозный анамнез;
- 2) параметры сердечно-сосудистой системы, включая ЧСС, АД, ЦВД и диурез;
- 3) параметры дыхательной системы, включая данные о вентиляции, давлении в дыхательных путях и Fi_{O_2} ;

Рис. 20.1. Анестезиологическая карта

Рис. 20.1. Анестезиологическая карта

- 4) детали, касающиеся используемой аппаратуры;
- 5) дозировка всех препаратов, в том числе концентрации закиси азота и используемых летучих анестетиков;
- 6) детали, касающиеся внутривенных инфузий;
- 7) объем кровопотери;
- 8) любые возникшие проблемы или трудности;
- 9) инструкции для послеоперационного ведения больного.

Автоматизированная регистрация анестезиологических данных

Подсчитано, что до 20% времени проведения анестезии занимает работа с документами. Неизбежно после таких периодов интенсивной деятельности, как проведение индукции анестезии или лечение опасных осложнений, вполне возможна неточность в записях, осуществляемых анестезиологом. Автоматизированное ведение документации восполняет эту брешь.

Предназначенные для этого системы производят стандартизованный юридический документ, что обеспечивается постоянной записью информации (в идеале как от мониторов, так и от наркозного аппарата). Возможность регистрации других данных также существует. Данные там, где это возможно, должны отражаться графически. Для идеальной системы необходимы персональные компьютеры на каждом рабочем месте, что позволяет сохранять огромное количество данных.

Доступные в настоящее время системы страдают недостаточной стандартизацией как регистрируемых данных, так и самой анестезиологической карты.

Преимущества автоматизированных систем — это высокое качество

документации и снижение затрат времени анестезиолога на работу с документами. Однако эти преимущества могут сопоставляться с недостатками, например записью артефактов и пропуском анестезиологом нужной информации. Образец компьютерной регистрации анестезиологических данных показан на рис. 20.2.

СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТАЯ СИСТЕМА

Электрокардиография

С помощью ЭКГ-мониторинга может быть получена ценная информация, касающаяся сердечного ритма. Большинство мониторов рассчитывает частоту сердечных сокращений. Это не должно отвлекать анестезиолога от мониторинга периферического пульса.

ЭКГ-мониторинг становится все более надежным и менее подверженным различным помехам. Поскольку эта процедура проста, неинвазивна и точна, она рассматривается в настоящее время как обязательная (в Англии) для всех пациентов, подвергающихся анестезии, независимо от объема предстоящего оперативного вмешательства.

При этом широко используется стандартное II отведение. Однако для рутинного интраоперационного мониторинга предлагается система отведений CM5 (рис. 20.3), так как она более легко отражает изменения сегмента ST вследствие ишемии левого желудочка.

Необходимо подчеркнуть, что ЭКГ является показателем только электрической активности сердца. Вполне возможно наличие ЭКГ-волн нормальной формы при ничтожном минутном объеме крови. Следовательно, ЭКГ-информация должна



Рис. 20.3. Конфигурация отведения CM5 для ЭКГ-мониторинга

использоваться в совокупности с данными, получаемыми при мониторинге перфузии.

Мониторинг циркуляции

Одной из главных целей анестезиолога во время операции является поддержание перфузии жизненно важных органов. Адекватная перфузия зависит от адекватного венозного возврата к сердцу, сократительной способности миокарда и артериального давления.

Прямое измерение минутного объема сердца и общего объема крови во время анестезии довольно сложно и требует применения инвазивных методов, которые далеко не всегда приемлемы. Однако адекватность МОС и объема циркулирующей крови может оцениваться непрямо, путем наблюдения за следующими параметрами:

- 1) периферический пульс;
- 2) периферическое насыщение кислородом;
- 3) периферическая циркуляция;
- 4) диурез;
- 5) артериальное давление.

Периферический пульс

Регулярная пальпация периферического пульса - один из самых простых и наиболее полезных методов контроля при анестезии; она обязательна даже во время минимальных операций. Информация может быть получена при наблюдении за частотой, объемом и ритмом.

Пульсовая плетизмография

Для контроля периферической пульсации применяются и автоматические устройства. Они основываются на принципе фотоплетизмографии. Кожа пальца или ушной раковины просвечивается слабым источником света. Интенсивность проходящего или отражаемого света при наполнении и спадении капилляров пальца при каждом сокращении определяется фотодатчиком, а сигнал передается на дисплей или осциллоскоп. При использовании пальца раздувание манжетки манометра вызывает неправильную работу счетчика пульса. Осцилляции повторно появляются после снижения давления в манжетке ниже систолического артериального давления.

Пульсовой монитор обеспечивает получение ориентировочной информации относительно пульсового давления. Так, увеличенный сигнал может регистрироваться при периферической вазодилатации или повышенном МОС, а низкое пульсовое давление обуславливается вазоконстрикцией или состоянием с низким МОС.

Пульсоксиметрия

Пульсоксиметры предназначены для измерения артериального насыщения кислородом и неинвазивного определения частоты пульса с точностью в пределах $\pm 2\%$. Простой

Рис. 20.4. Пальцевой датчик для пульсоксиметрии.

Рис. 20.5. Одноразовый пальцевой датчик для пульсоксиметрии

датчик прикрепляется к пальцу (рис. 20.4), мочка уха или носовой перегородке или же (у ребенка) обертывается вокруг пальца (рис. 20.5) и соединяется с оксиметром (рис. 20.6). Датчик содержит два светодиода (один – для красного, другой – для инфракрасного света), а также простой детектор, расположенный на противоположной стороне пальца или мочки уха.

Рис. 20.6. Контрольный и дисплейный модуль пульсоксиметра

Работа аппарата основана на следующем принципе: пропорция поглощенного света зависит от двух факторов – длины волны света и отношения оксигемоглобина к дезоксигемоглобину (рис. 20.7). В изобестной точке абсорбция идентична; при других длинах волны она различается, но отношение абсорбции известно. Поскольку обе формы гемоглобина присутствуют в образце крови, насыщенный гемоглобин может рассчитываться по измерению абсорбции двух волн различной длины. Развитие электроники обусловило возможность отделения света, абсорбированного тканями, от света, абсорбированного пульсирующим артериальным компонентом (рис. 20.8). Таким образом, пульсоксиметр регистрирует только насыщение артериальной крови.

Программное обеспечение рассчитано на возможность распознавания формы пульсовой волны и оценки насыщения артериальной крови, а также минимизации ошибок, обусловленных артефактами при движении. В последнее время пульсоксиметры соединяют с ЭКГ-мониторами с целью повышения точности определения пульса.

Преимущества. Пульсовая оксиметрия проста, неинвазивна и не

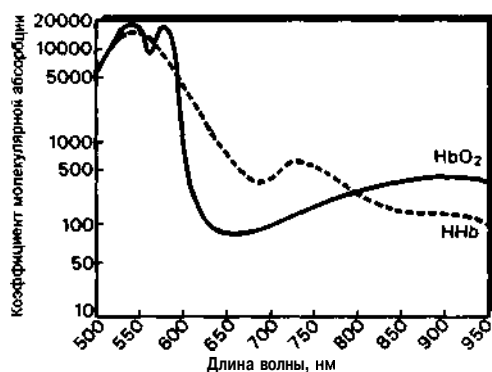


Рис. 20.7. Спектры поглощения восстановленного (ННЬ) и окисленного (НЬО₂) гемоглобина.

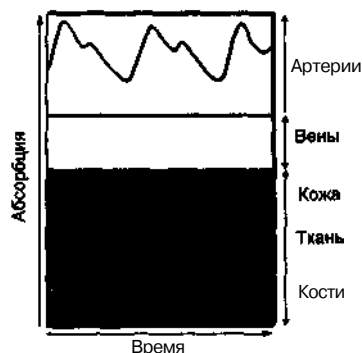


Рис. 20.8. Схематически представленный вклад различных компонентов организма в абсорбцию света.

требует времени для подготовки. Она обеспечивает общую оценку интегральности всех систем, задействованных в доставке кислорода тканям:

- 1) кислородное снабжение пациента;
- 2) поглощение кислорода легкими;
- 3) доставка кислорода тканям посредством циркуляции.

Их функция не нарушается пигментированием кожи. Это представляется существенным преимуществом у пациентов африканского или азиатского происхождения, у которых выявление гипоксемии клинически значительно труднее.

Недостатки. Из-за сигмовидной формы кривой диссоциации оксигемоглобина существенное снижение Pa_{O_2} может произойти, прежде чем насыщение начнет уменьшаться; значительное изменение Pa_{O_2} выше 10 кПа (75 мм рт. ст.) вызывает небольшое изменение насыщения, но при Pa_{O_2} менее 10 кПа его небольшое изменение вызывает значительное изменение насыщения. Напряжение в 94% соответствует Pa_{O_2} в 10 кПа. Следовательно, нижняя граница тревоги должна быть установлена на этом уровне.

Пульсоксиметры работают неточно при наличии других форм гемоглобина (например, карбоксигемоглобина, метгемоглобина) или других пигментов (например, билирубина). Некоторые модели неточны при плохой тканевой перфузии или чрезмерной вазоконстрикции вследствие ослабления светового сигнала, а также в условиях чрезмерного освещения.

Пульсоксиметры особенно полезны в следующих ситуациях:

- 1) анестезия у детей и младенцев;
- 2) ситуации с риском возникновения быстрых изменений напряжения кислорода, например во время восстановления после анестезии;
- 3) однократная анестезия;
- 4) условия пониженного освещения, например в отделении рентгенологии или при ЛОР-процедурах;
- 5) во время регионарной анестезии при сопутствующей седации;
- 6) эндоскопические исследования;
- 7) транспортировка больных в критическом состоянии;
- 8) обострение хронической патологии дыхания;
- 9) исследования сна.

Периферическая перфузия

При оценке периферической перфузии наиболее целесообразно наблюдение конечностей пациента. Теплая, сухая и розовая кожа указывает на адекватную периферическую перфузию, а холодная и бледная кожа предполагает обратное. Это особенно справедливо для детей, у которых холодные конечности обычно указывают на степень гиповолемии. Другие методы оценки периферического кровотока включают ультразвук и венозную окклюзионную плетизмографию, но они непригодны для рутинного мониторинга.

Градиент внутренней и внешней температуры является полезным показателем адекватности периферической перфузии. Один температурный датчик располагается центрально (например, в носоглотке), а другой – на периферии (например, на большом пальце ноги). Температурный градиент повышается при вазоконстрикции и **низком МОС** и постепенно снижается с появлением вазодилатации при увеличении кровотока в конечностях по мере возрастания **МОС**.

Диурез

Адекватность почечной перфузии может оцениваться по объему выделяемой мочи. В этом отношении почки являются единственным органом, функцию которого можно мониторировать напрямую. Адекватная продукция мочи с наибольшей вероятностью предполагает адекватность перфузии других жизненно важных органов. Точное измерение диуреза, например урометром, особенно показано в следующих ситуациях:

- 1) обширные операции на сосудах;
- 2) массивная кровопотеря или значительная потеря жидкости;

- 3) серьезная травма;
- 4) больные в критическом/шоковом состоянии;
- 5) операции на сердце;
- 6) операции у пациентов с желтухой.

Целью таких измерений является достижение диуреза в 0,5–1 мл/кг/ч.

Системное артериальное давление

Измерение артериального давления может осуществляться прямыми и непрямими методами (табл. 20.1).

Измерение артериального давления во время анестезии обязательно для всех пациентов. Оно является непрямым методом оценки адекватности минутного объема сердца, поскольку:

$$\begin{aligned} \text{Артериальное давление} &= \\ &= \text{Минутный объем} \times \\ &\times \text{Периферическое сопротивление.} \end{aligned}$$

В сочетании с оценкой периферической перфузии такое измерение особенно ценно. Непрямые (неинвазивные) методы измерения подходят для большинства типов операций.

Пальпация. Пальпация радиального пульса с использованием манжетки сфигмоманометра является простым, но неточным методом в случае низкого давления или при наличии вазоконстрикции.

Аускультация. Аускультация тонов **Короткова** слишком обремени-

Таблица 20.1. Классификация методов измерения артериального давления

Непрямые методы	Прямые методы
Пальпация	Внутриартериальная манометрия
Аускультация	
Осциллонометрия	
Осциллометрия	
Допплер-ультразвук	

тельна для рутинного использования во время анестезии.

Осциллометрия. Непрямое измерение артериального давления с использованием автоматизированной осциллометрии приобретает все большую популярность, хотя точность различных устройств, доступных в настоящее время, не лучше, а порой даже хуже, чем в случае применения стандартных методов. Однако подобные устройства освобождают анестезиолога для выполнения других задач.

Модель автоматизированного осциллометра показана на рис. 20.9. В этот прибор встроены микропроцессор, контролирующий последовательность раздувания и сдувания. Воздушный насос раздувает манжетку, затем выпускной клапан дискретно выпускает воздух; давление регистрируется, и поступающие сигналы обрабатываются микропроцессором. Манжетка с одной емкостью имеет два трубчатых кон-

Рис. 20.9. Автоматизированный осциллометр.

нектора. Раздувание манжетки осуществляется через один из них, а колебания давления передаются через другой, присоединенный к датчику давления. Генерирование сигнала показано на рис. 20.10. Определяется систолическое, диастолическое и среднее давление; АД_{ср} является минимальным давлением, при котором происходит максимальное расширение артериальной стенки. ЧСС определяется как сред-

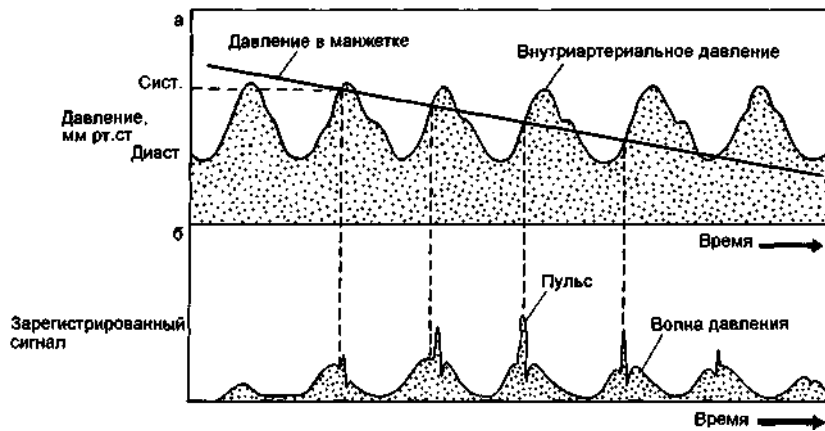


Рис. 20.10. Диаграмма давления.

а – взаимоотношения давления в манжетке и внутриартериального давления в ходе снижения давления в манжетке при осциллометрии; **б** – сигнал, обусловленный относительными изменениями давления в «а». Острые пики давления на «б» возникают при движении стенок открывающейся и закрывающейся артерии. Эти пики первыми определяются датчиком в тот момент, когда давление в манжетке становится чуть ниже систолического; их амплитуда достигает максимума при среднем артериальном давлении, и пики исчезают при снижении давления в манжетке до уровня ниже диастолического.

Рис. 20.11. Манжетка и пневматический преобразователь Finapres, прикрепленный к предплечью

няя частота, которая вычисляется при анализе всех импульсов давления, получаемых за определенное время. Интервалы измерения могут автоматически устанавливаться.

Последние обзоры показали, что все протестированные модели не были точны при систолическом давлении ниже 60 мм рт. ст. Кроме того, отмечается занижение высокого артериального давления. У пациентов с шоком предпочтительны инвазивные методы. Определение давления может быть невозможным во время эпизодов аритмии; осциллометры неспособны улавливать резкие скачки артериального давления.

Частые повторные раздувания манжетки могут вызвать паралич локтевого нерва и привести к петехиальным кровоизлияниям в коже ниже манжетки. Разумеется, следует избегать накладывания манжетки на руку во время проведения внутривенной инфузии.

Постоянный неинвазивный мониторинг артериального давления

Finapres. Этот прибор отражает кривую артериального давления, основываясь на методе пережатия артерии с изменением ее объема.

Манжетка помещается вокруг пальца (рис. 20.11) и раздувается до давления, чуть меньшего, чем давление, вызывающее полный коллапс просвета артерии пальца. Это давление называют нулевым трансмуральным давлением. При изменении давления объем крови в артерии меняется. Это регистрируется инфракрасным фотоэлементом манжетки, который управляет насосом, изменяющим объем манжетки для поддержания нулевого трансмурального давления.

Таким образом, давление манжетки в любой момент времени отражает внутриартериальное давление. Сигнал результирующего давления регистрируется и на дисплее появляется кривая, что обеспечивает постоянное наблюдение за частотой сердечных сокращений, систолическим, средним и диастолическим давлением (рис. 20.12).

Этот метод, во всяком случае, не менее точен, чем осциллометрия, однако он уступает в точности инвазивному измерению. Манжетка должна быть правильно расположена. Пневматический преобразователь громоздок и должен помещаться на уровне правого предсердия.

Точность измерений ухудшается

при длительном использовании, вероятно, вследствие вазоконстрикции. Соответствие с внутриартериальным давлением хорошее для данных систолического давления, но хуже для среднего и диастолического давления. Прибор работает у пациента с вазодилатацией лучше, чем при вазоконстрикции.

Допплер-ультразвук. Принцип Допплера использован в артериозонде. Источник и приемник располагаются на плечевой артерии и обертываются манжеткой. Как только давление под сдуваемой манжеткой опустится ниже уровня, чуть превышающего систолическое давление, стенка сосуда начнет смещаться в сторону при систоле. Каждое перемещение вызывает сигнал, определяемый прибором. При дальнейшем снижении давления просвет сосуда все более расширяется при каждой пульсации; при достижении диастолического давления перемещения прекращаются. Два ртутных столбика показывают систолическое и диастолическое давление. Главным преимуществом этого метода является точность при измерении низкого давления, а также его пригодность для использования у детей. Недостатками прибора являются его дороговизна и размеры.

Прямое измерение артериального давления

Оно достигается при помещении датчика в артериальную канюлю, вставляемую чрескожно в периферическую артерию. Это инвазивная процедура, чреватая серьезными осложнениями. Таким образом, применение метода оправдано лишь в случае ожидания быстрых изменений артериального давления во время анестезии. Некоторые показания к артериальной канюляции приведены в табл. 20.2.

Рис. 20.12. Дисплейный модуль Finapres, показывающий кривую артериального давления.

Наиболее часто для канюляции выбирается лучевая или задняя лодыжечная артерия. При выборе лучевой артерии используется левая (или недоминирующая) рука, если это возможно. Осложнения кратковременной канюляции (до 48 ч) относительно малы и редки. Длительная катетеризация чревата серьезными осложнениями (табл. 20.3). Большинство из них может быть сведено к минимуму благодаря пристальному вниманию к сепсису, постоянному промыванию канюли раствором гепарина, использованию тефлона и параллельной канюли меньшего диаметра (20-го или 22-го размера), а также применению соединений Luer-Lok.

Доступность точного низкообъемного миниатюрного катетерного

Таблица 20.2. Частые показания к артериальной канюляции

Обширные операции на сосудах
Операции на сердце и грудной клетке
Вызванная гипотензия
Больные в критическом/шоковом состоянии
Операции по поводу феохромоцитомы
Нейрохирургические операции
Необходимость частых заборов крови для анализа ее газового состава

Таблица 20.3. Осложнения, связанные с длительной артериальной канюляцией

Повреждение артериальной стенки и тромбоз
Эмболизация
Рассоединение и кровотечение
Сепсис
Некроз ткани

датчика помогает упростить регистрацию артериального давления. Датчик следует установить на нулевую точку (т.е. установить на уровень левого желудочка) и откалибровать систему. Датчик соединяется с артериальной канюлей посредством короткой, ригидной и заполненной физиологическим раствором трубки манометра. Сигнал давления наблюдается обычно в виде волны на экране осциллоскопа (рис. 20.13), а систолическое, диастолическое и среднее артериальное давление имеет цифровое выражение.

Для точного воспроизведения информации о давлении демпинг-система должна быть тщательно отлажена.

Наиболее частые причины «демпингованной» кривой:

- 1) пузырьки воздуха или крови в системе;
- 2) перегиб канюли;
- 3) артериальный спазм.

Центральное венозное давление

Установка центрального венозного катетера с расположением его кончика в верхней полой вене или правом предсердии позволяет получить ценную информацию относительно объемного статуса кровообращения во время анестезии. Измерение ЦВД целесообразно в тех же ситуациях, когда показано прямое измерение артериального давления.

Катетеры обычно вводятся одним из перечисленных ниже путей.

1. *Периферические вены руки.* Этот путь в наименьшей степени обеспечивает правильную установку катетера (примерно 40%). Однако он позволяет избежать большинства серьезных осложнений, возникающих при использовании других путей введения. При использовании периферических вен часто имеют место тромбофлебиты и сепсис, особенно если катетер остается на месте более двух суток.

2. *Внутренняя яремная вена.* Этот способ обеспечивает максимальную частоту правильной установки катетера (примерно 90%). Описан целый ряд методов введения катетера во внутреннюю яремную вену. Наиболее частые осложнения перечислены в табл. 20.4. Безопасная фиксация катетера во внутренней яремной вене является непростым делом.

3. *Подключичная вена.* Этот путь введения более опасен, чем доступ через внутреннюю яремную вену, и с меньшей вероятностью обеспечивает правильное положение катетера. Однако этот путь является наиболее подходящим при длительном использовании катетера, например для облегчения парентерального питания. Основные осложнения данного введения указаны в табл. 20.5.

Независимо от того, какой путь избран, необходимо уделить самое пристальное внимание антисептике. Перед началом инфузии жидкости следует обязательно получить подтверждение обратного тока крови. Описано множество осложнений, связанных, в частности, с доступами в области шеи; эти доступы не могут быть использованы начинающими специалистами без надлежащего наблюдения.

Следует наблюдать осцилляции давления при дыхании. Большие осцилляции, совпадающие с сокраще-

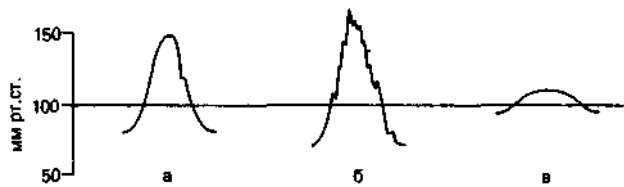


Рис. 20.13. Волна артериального давления.

а – правильная, оптимально dampированная волна;
б – недampированная волна, приводящая к завышению систолического и занижению диастолического артериального давления; **в** – передampированная волна, обуславливающая занижение систолического и завышение диастолического давления.

ниями сердца, могут указывать на введение катетера в правый желудочек; в этом случае катетер следует несколько подтянуть.

Расположение любого центрально-венозного катетера необходимо подтверждать рентгенологически сразу же после его установки. Кончик катетера должен находиться выше уровня перикарда для снижения риска прорыва через стенку правого предсердия.

Измерение ЦВД. Катетер соединяется с заполненным жидкостью водным столбчатым манометром через тройник (рис. 20.14). С другой стороны катетер может соединяться с датчиком, как при мониторинге артериального давления с отражением волн на экране. Нулевая точка устанавливается на уровне правого предсердия, как показано на рис. 20.15. Нормальный диапазон значений составляет 0–6 см вод. ст. Иногда как точку отсчета проще использовать соединение грудины с рукояткой; в этом случае получаемые значения центрального венозного давления на 5 см ниже, чем истинные значения на уровне правого предсердия по срединно-подмышечной линии. У пациентов с прерывистой вентилицией при положительном давлении значения ЦВД примерно на 5 см вод. ст. выше

из-за повышенного среднего внутригрудного давления.

Динамика изменений представляет большую информативную ценность, чем абсолютные значения. Например, у пациентов, подвергающихся обширным артериальным операциям, снижение ЦВС с +5 до +1 см вод. ст. указывает на существенную потерю жидкости, что требует терапевтического вмешательства, хотя регистрируемое низкое значение остается в пределах нормы.

Измерение ЦВД целесообразно

Таблица 20.4. Осложнения канюляции внутренней яремной вены

Воздушная эмболия
 Пункция сонной артерии
 Повреждение плечевого сплетения/диафрагмального нерва
 Эктопическое расположение (множество мест)
 Сепсис
 Пневмоторакс

Таблица 20.5. Осложнения канюляции подключичной вены

Пневмоторакс
 Пункция подключичной артерии
 Воздушная эмболия
 Повреждение грудного протока (слева)

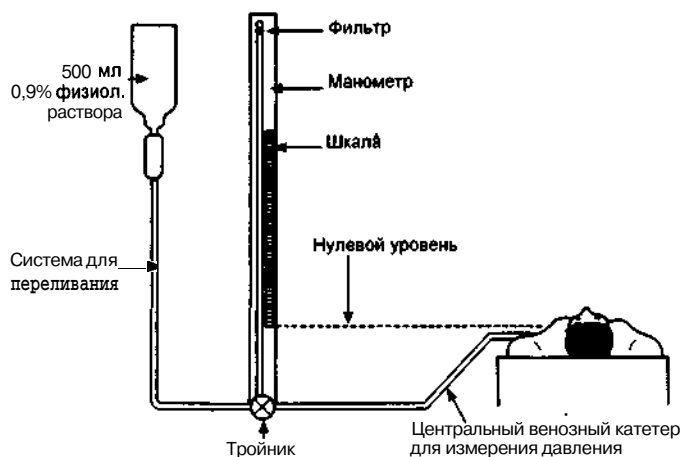


Рис. 20.14. Измерение центрального венозного давления с помощью манометра. Система манометра заполняется из инфузионного флакона до тех пор, пока вес столба жидкости выше нулевого уровня не станет равным центральному венозному давлению.

при переливании крови и жидкости. Если ЦВД повышается больше нормы и остается высоким без улучшения артериального давления, то вероятно наличие сердечной недостаточности и требуется инотропная поддержка.

Мониторинг давления в легочной артерии

У здоровых людей измерение ЦВД дает достаточно точную оценку давления заполнения правого и ле-

вого предсердий. Однако в некоторых клинических ситуациях центрально-венозное или правопредсердное давление не коррелирует с давлением в левом предсердии и введением жидкости или инотропных агентов, по данным ЦВД, может не привести к оптимизации сердечной функции. Диссоциация между левопредсердным и центрально-венозным (правопредсердным) давлением наблюдается в следующих случаях:

- 1) левожелудочковая недостаточность с отеком легких;

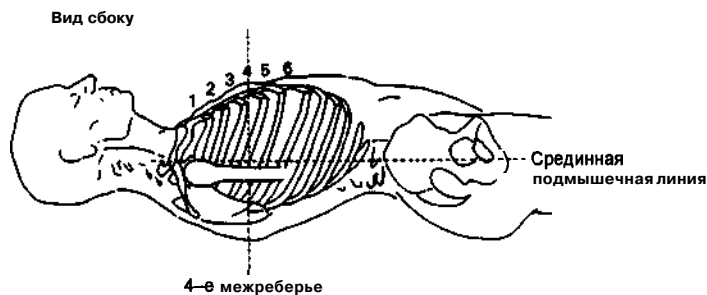


Рис. 20.15. Поверхностные ориентиры, используемые при определении положения правого предсердия.



Рис. 20.16. Схематическое изображение катетера для легочной артерии.

- 2) интерстициальный отек легких любой этиологии;
- 3) хроническое заболевание легких;
- 4) заболевание клапанов сердца.

При подготовке таких пациентов к обширным операциям желателен контроль давления в системе легочной циркуляции и левой половине сердца. Это достигается с помощью баллонного артериального катетера, способного перемещаться по потоку крови (рис. 20.16 и 20.17).

Наиболее простой тип катетера имеет два канала: один для раздувания баллона, второй для измерения давления на кончике. Для облегчения введения на катетере размечены 10-сантиметровые интервалы. Более сложная версия этого устройства имеет четыре просвета.

1. *Проксимальный просвет.* Он располагается проксимально на расстоянии 25 см от кончика и после окончательной установки катетера должен находиться в правом предсердии. С помощью этого просвета можно измерять ЦВД.

2. *Дистальный просвет.* Он находится на кончике и при правильной установке катетера располагается в главном ответвлении легочной артерии; этот просвет используется для измерения легочного артериального давления при его присоединении к нужному датчику.

3. *Баллонный просвет.* Этот просвет обеспечивает введение примерно 1 мл воздуха в баллон, находящийся на кончике катетера.

4. *Термисторный просвет.* Пу-

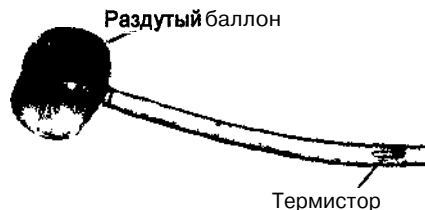


Рис. 20.17. Дистальный конец легочного артериального катетера с раздутым баллоном и термистором.

зырьковый термистор располагается примерно в 4 см от кончика катетера и измеряет температуру крови в данной точке. Он используется для измерения МОС (см. ниже).

Легочный артериальный катетер вводится через центральную вену, обычно внутреннюю яремную или подключичную. Для облегчения введения катетера необходим расширитель вены. Порт дистального просвета соединяется с датчиком давления, и сигнал давления наблюдается на экране осциллографа. При достижении катетером правого предсердия (определяемого по форме волны венозного давления на экране; рис. 20.18) баллон раздувается и катетер медленно и осторожно продвигается вперед. Баллон помогает катетеру плавно пройти через правый желудочек, где предсердная форма волны сменяется типично желудочковой. Затем катетер продвигается в легочную артерию, где форма волны опять меняется. Даль-



Рис. 20.18. Схематически представленные волны давления, наблюдаемые на осциллографе при прохождении кончика легочного катетера через правое предсердие и правый желудочек в легочную артерию. Волна «заклинивающего давления в легочной артерии» возникает при раздувании баллона в момент нахождения кончика катетера в ответвлении легочной артерии. Показанные нормальные значения представляют давление у пациента при спонтанном дыхании.

неешее продвижение катетера в ветвь легочной артерии демонстрирует типичную «заклинивающую» форму волны. На этой стадии столб жидкости соединяет левое предсердие через легочные вены и капилляры с катетером. Таким образом, полученное измерение отражает давление в левом предсердии. Сразу же по окончании измерения баллон сдувают. Длительное раздувание может привести к инфаркту легкого.

Иногда во время введения возникает аритмия, поэтому следует иметь наготове необходимые медикаменты.

Использование легочного артериального катетера включает следующее:

- 1) оценка объемного статуса у пациентов в случае ненадежности ЦВД (см. выше);
- 2) получение образцов крови для определения фракции шунта (см. главу 1, том 1);
- 3) измерение МОС с использованием метода термодилуции;
- 4) определение других производных, таких как периферическое сосудистое сопротивление.

Измерение минутного объема сердца. Свинцовый термистор соединяется с компьютером, рассчитывающим МОС; 10 мл 5% глюкозы (при комнатной температуре) вводятся с максимальной скоростью через проксимальный просвет. Измеряется температура крови, достигающей термистора вблизи кончика катетера. Компьютер вычисляет степень разведения относительно холодного инжектата и посредством экстраполяции получает МОС. Как было показано, этот метод хорошо коррелирует с методом Фика (метод измерения МОС).

Осложнения катетеризации легочной артерии:

- 1) аритмии при введении катетера;
- 2) перегиб катетера в правом желудочке;
- 3) разрыв баллона;
- 4) инфаркт легкого;
- 5) инфекция.

При необходимости это устройство должно использоваться **только** непродолжительное время и лишь в исключительных случаях - более 48 ч.

Неинвазивные методы измерения

М

Торакальная импедансная кардиография. При пропускании высокочастотного электрического тока через грудную клетку возникают циклические изменения трансторакального импеданса во время сердечного цикла из-за выброса крови (которая обладает относительно низким сопротивлением) в грудную полость. Эти изменения связаны с ударным объемом. В случае применения переменного тока используются два электрода, а изменения напряжения регистрируются с помощью другой пары электродов. При определении абсолютного значения МОС импедансная кардиография менее точна, чем термодилуция, но она позволяет получить надежные данные в динамике.

Система Доплера. Допплеровский ультразвук обеспечивает неинвазивное и фактически постоянное определение МОС. Необходимо определить два значения: скорость крови и диаметр аорты. Первое можно измерить, а второе необходимо вычислить (из уже известных измерений), что привносит наибольшую неточность в эту методику. Датчик помещается в надгрудинную вырезку, которая может быть труднодоступной во время анестезии, или устанавливается на кончик пищевода стетоскопа и располагается позади нисходящей аорты. Получаемая информация полезна для динамической оценки, но неточна при абсолютном измерении с помощью доступных в настоящее время устройств.

Чреспищеводная доплеровская эхокардиография. Чреспищеводное доплеровское ультразвуковое исследование нисходящего потока крови в аорте в настоящее время все больше используется для постоян-

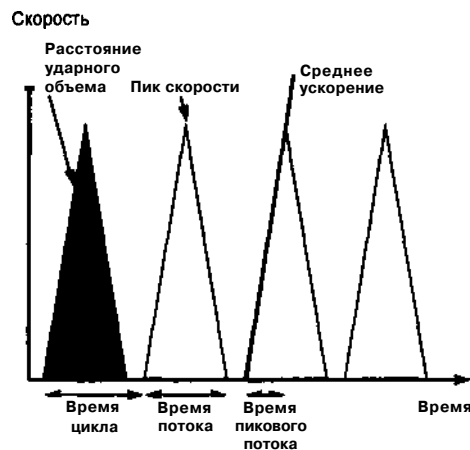


Рис. 20.19. А-чреспищеводный эхокардиографический зонд для взрослых. Ультразвуковой преобразователь монтируется на конце гибкого эндоскопа. Б — кривые скорость — время и производные переменные

ного мониторинга гемодинамики в операционной и в отделении интенсивной терапии. Обеспечивается постоянное отражение на дисплее графика **скорость — время**; на основании этих данных могут быть определены некоторые производные (рис. 20.19). Площадь под каждой кривой позволяет определить ударный объем при условии, что в аппарат введена информация о возрасте пациента, его массе тела и росте. Период тока крови соотносится со временем тока в аорте в систолу. Корректированный период тока крови (т. е. период тока, деленный на квадратный корень времени цикла) позволяет оценить наполнение левого желудочка и, следовательно, состояние объема

внутрисосудистой жидкости. Пиковая скорость соотносится с сократимостью левого желудочка и его функцией. Помимо ее использования для определения гемодинамических

Рис. 20.20. Пять различных изображений камер сердца, полученных при чреспищеводной эхокардиографии.
LA – левое предсердие, **LAA** – отросток левого предсердия, **RA** – правое предсердие, **RVOT** – выход из правого желудочка, **AV** – аортальный клапан, **MPA** – главная легочная артерия, правая легочная артерия, **SVC** – верхняя полая вена, **A** – хороший вид аортального клапана, **B** – хороший вид просвета аорты, **C** – вид всех четырех камер, **D** – вид левого желудочка, **E** – нисходящая аорта и дуга аорты.

данных, чреспищеводная эхокардиография применяется для оценки анатомических характеристик сердца, а также для прямого наблюдения сократимости миокарда (рис. 20.20).

Осложнения этого метода отмечаются очень редко.

Недавно был описан ультразвуковой датчик, установленный на кончике эндотрахеальной трубки. Надежность этого прибора еще недостаточно подтверждена.

Измерение кровопотери

Потеря крови до 10% ее объема (т. е. примерно 7 мл/кг у взрослых) хорошо переносится и может возмещаться соответствующим объемом кристаллоидных растворов. Кровопотеря более 10% объема во время операции возмещается цельной кровью.

В тех случаях, когда кровопотеря представляется весьма значительной, для получения ее более точной оценки взвешиваются пропитанные кровью салфетки и их вес сравнивается с весом эквивалентного количества сухих салфеток. Это особенно важно у детей. И все же этот метод недостаточно точен, ибо не учитывается кровь на простынях, халатах и т.д.; к тому же, если взвешивание не производится быстро, вес салфеток уменьшается вследствие высыхания влажной ткани. Гораздо точнее метод, основанный на колориметрии: салфетки, простыни и халаты стираются в определенном объеме воды и содержание гемоглобина измеряется колориметрически. Разумеется, это может осуществляться лишь в конце операции.

ДЫХАТЕЛЬНАЯ СИСТЕМА

Клинический контроль вентиляции

Осуществляется постоянное наблюдение за цветом кожных покровов и слизистых оболочек пациента, частотой дыхания, адекватностью движений грудной клетки, движением резервуарного мешка и дыхатель-

Рис. 20.21. Пищеводный стетоскоп

ных мехов. Не менее часто производится аускультация обоих легочных полей с целью определения адекватности поступления воздуха, а также для выявления бронхиальной интубации, наличия секрета или возникновения пневмоторакса. Кроме того, анестезиолог должен регулярно проверять наличие признаков дыхательной обструкции, что определяется по трахеальному баллончику, парадоксальному движению живота и отсутствию спадения мешка. В некоторых вентиляторах периодически (в определенные моменты дыхательного цикла) возникает шум, что весьма удобно для слухового контроля.

Пищеводный стетоскоп

Этот метод контроля сердечно-сосудистой и дыхательной систем (рис. 20.21) широко применяется в США, но в Великобритании он используется недостаточно часто. Он позволяет анестезиологу одновременно контролировать сердце и дыхательные шумы. Моделированные ушные окончания этого прибора делают его более удобным. С его помощью легко определяются изменения сердечных тонов, движение воз-

духа по трахеобронхиальному дереву, а также появление аномальных дыхательных шумов, например крепитации или хрипов. При вмешательствах, чреватых возникновением воздушной эмболии (например, замена тазобедренного сустава и некоторые нейрохирургические операции), прослушивается поступление воздуха в крупные вены или камеры сердца.

Пищеводный стетоскоп является простым, дешевым, безопасным и неинвазивным инструментом, свободным от электрических помех. Его рутинное использование рекомендуется для интраоперационного мониторинга.

Измерение давления в дыхательных путях

В большинство механических вентиляторов встроен простой манометр для измерения давления газов, доставляемых в дыхательные пути. Наблюдение за изменениями этого давления является жизненно важным. Давление в дыхательных путях может отражать изменения растяжимости легких и грудной клетки в моделях вентиляторов с циклированным объемом или временем цикла при установленном объеме (см. главу 16). На растяжимость грудной клетки могут влиять степень паралича мышц, хирургические манипуляции и положение пациента, а на растяжимость легких – накопление секрета или развитие пневмоторакса. Повышенное сопротивление потоку газа вследствие бронхоспазма или обструкции трахеальной трубки отражается возрастанием пикового давления в дыхательных путях.

Причины чрезмерного повышения давления в дыхательных путях

1. Перегиб шлангов аппарата или трахеальной трубки.

2. Перераздувание манжетки трахеальной трубки с последующей обструкцией просвета трубки.
3. Повышенная секреция.
4. Пневмоторакс.
5. Бронхоспазм.
6. Недостаточная миорелаксация.

Сигнализатор разгерметизации

При механической вентиляции легких целостность анестезиологической дыхательной системы и, следовательно, доставка газов пациенту контролируются с помощью сигнализатора разгерметизации. Одна из существующих моделей показана на рис. 20.22. Сигнал тревоги включается в случае падения давления ниже установленного минимального уровня для определенного (установленного) отрезка времени. Сигнал тревоги включается и при значительной утечке или полном отсоединении. Кроме того, в большинстве таких приборов предусмотрена звуковая сигнализация в случае создания чрезмерного давления в дыхательных путях. Сигнализатор разгерметизации не избавляет от необходимости визуального наблюдения за целостностью дыхательной системы.

Измерение вдыхаемого и выдыхаемого объемов

Устройство для измерения вдыхаемого и выдыхаемого объемов обязательно включается в дыхательную систему, если у пациента осуществляется прерывистая вентиляция с положительным давлением. Часто используется респирометр Wright (рис. 20.23), который обычно устанавливается в экспираторном шланге дыхательной системы; при оценке потока в этом шланге определяется выдыхаемый минутный объем, что позволяет устранять утечку, возни-

Рис. 20.22. Сигнализатор разгерметизации вентилятора

кающую в инспираторном шланге. Его помещают как можно ближе к трахеальной трубке для минимизации влияния растяжимости системы на ее функционирование.

Респирометр Райта является флюгерным анемометром. Внутри небольшого цилиндра с тангенциальными щелями вращается крыльчатка, которая приводится в движение потоком воздуха. Вращением крыльчатки приводится в движение стрелка на циферблате, и объем газа регистрируется. В результате своей инерции прибор имеет тенденцию к повышению показателей при высоких дыхательных объемах и уменьшению истинных значений при низких объемах. На работу прибора влияет влажность, приводящая к прилипанию стрелки, поэтому после использования его следует убирать. В электронных версиях вращение крыльчатки определяется электронными средствами, что повышает их точность, устраняя влияние конденсации воды.

Спирометрия

В настоящее время стало возможным отображение на экране в режиме реального времени петель по-

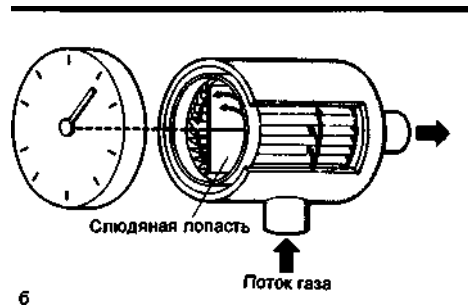


Рис. 20.23. Респирометр Wright (а) и схематическое изображение его механизма (б) Объяснение в тексте

ток – объем и давление – объем для вычисления податливости и для измерения других дыхательных давлений и объемов методом спирометрии боковой струи.

В аппарате Datex "Ultima" используется единственный адаптор дыхательных путей (адаптор D; рис. 20.24), который устанавливается в дыхательном контуре рядом с эндотрахеальной трубкой. Этот

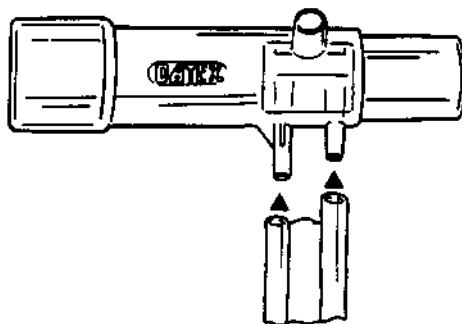


Рис. 20.24. Схематическое изображение D-адаптора, демонстрирующее отдельные соединения для взятия газа для анализа и спирометрической системы.

адаптор представляет собой сенсор давления потока в обоих направлениях. Трубка отвода образцов газа для анализа сочленяется со специальным соединением на адаптере.

Постоянное измерение газового потока и объема основывается на определении кинетического давления газов с использованием эффекта динамического подсоса газа (эффект Бернулли). При этом на экране постоянно высвечиваются многочисленные значения дыхательных объемов (вдыхаемых и выдыхаемых), минутного объема и пикового давления, а также давления плато в дыхательных путях и положительного давления в конце выдоха. На

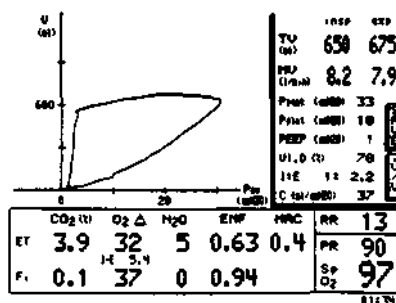


Рис. 20.25. Типичная картина на экране мониторинговой системы Datex "Ultima"

экране появляется и отношение ВДОХ-ВЫДОХ, значения податливости и форсированного объема выдоха (ФОВ₁) (рис. 20.25). Кроме того, на экран могут быть выведены петли кривых давление-объем и поток-объем.

Применение этого прибора в анестезиологии весьма разнообразно и показано при операциях или при состояниях пациента, когда велика вероятность изменений респираторной механики (например, у пациентов с астмой или при однократной анестезии). Он может также указывать на обструкцию эндотрахеальной трубки или на эндобронхиальную интубацию. Из-за меньших величин генерируемых объемов у пациентов со спонтанным дыханием данный монитор менее полезен, чем у пациентов, получающих ИВЛ.

МОНИТОРИНГ ДОСТАВКИ И УДАЛЕНИЯ ГАЗА

Доставка кислорода к пациенту

Перед использованием анестезиологических аппаратов анестезиолог обязан проверить правильное их функционирование, особенно в отношении доставки кислорода. Все анестезиологические аппараты должны иметь сигнализацию, оповещающую о недостаточном поступлении кислорода, специальное устройство, обеспечивающее подачу визуального и(или) слухового сигнала при снижении давления кислорода. Запасные баллоны с кислородом должны всегда находиться возле анестезиологического аппарата, если используется общая система доставки газов.

Концентрация вдыхаемого кислорода

В каждой анестезиологической дыхательной системе должен исполь-

зоваться анализатор кислорода; это позволяет удостовериться в том, что пациент получает требуемую концентрацию кислорода. Гальванический («топливная клетка») анализатор кислорода (рис. 20.26) генерирует ток, пропорциональный парциальному давлению кислорода; это достигается снижением кислорода на серебряном катоде, соединенном через тонкий слой раствора электролита со свинцовым анодом. Эти инструменты могут располагаться в инспираторном шланге дыхательной системы, и время их ответа в 90% случаев составляет приблизительно 20 с. Они имеют точность $\pm 3\%$, калибруются просто атмосферным воздухом, не подвергаются влиянию влажности и используют энергию батарей.

Важно иметь в виду, что анализатор кислорода измеряет парциальное давление, хотя дисплей калибруется на процентное содержание кислорода. Если это устройство помещается между газовым выходом анестезиологического аппарата и вентилятором, приводящимся в движение газом (например, Minley), общее газовое давление, воздействующее на детектор, возрастет на 25–30%. Парциальное давление кислорода возрастает в том же процентном соотношении, и на дисплее указываются ошибочно завышенные значения концентрации кислорода. Для устранения этой проблемы анализатор следует располагать в инспираторном шланге дыхательной системы.

Доставка кислорода к тканям

Пульсоксиметрия

Она стала стандартным методом измерения доставленного к тканям кислорода. Данный метод подробно описан в начале этой главы.

Рис. 20.26. Гальванический («топливная клетка») анализатор кислорода

Чрескожные измерения парциального давления кислорода ($PtcO$)

Инструментом, используемым для определения этого параметра, является модифицированный электрод Кларка (рис. 20.27), который накладывается на кожную поверхность. Однако для полной уверенности в том, что T_{cPO} приближается к Pa_{O_2} , кожу следует привести в состояние гиперемии путем нагревания до $45^\circ C$. Чрескожный P_{O_2} -электрод позволяет осуществлять **непрерывное** неинвазивное определение артериального напряжения кислорода.

Этот инструмент требует 15-минутного подготовительного периода, калибровки и последующего 5-минутного периода уравнивания. Отмечается хорошая корреляция (по крайней мере у детей) между $PtcO_2$ и Pa_{O_2} . Время ответа при тонкой коже составляет 10–15 с; прибор способен отражать изменения в динамике. Однако оборудование является громоздким и дорогостоящим. У взрослых с более толстой кожей корреляция менее четкая и наблюдается ее снижение с возрастом.

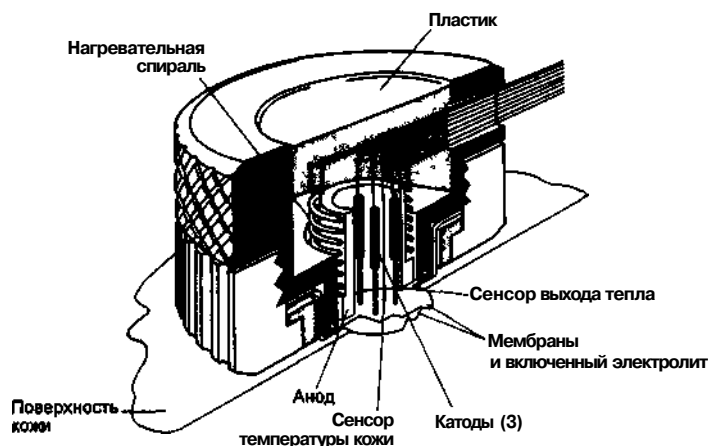


Рис. 20.27. Схема электрода, используемого для измерения парциального давления кислорода

Экскреция двуокиси углерода в выдыхаемом газе

Необходимо обеспечить адекватную элиминацию двуокиси углерода во время анестезии ввиду неблагоприятного влияния повышенного напряжения двуокиси углерода в артериальной крови (P_{aCO_2}).

Напряжение двуокиси углерода в конце выдоха (PE'_{CO_2})

У пациентов, не имеющих серьезного легочного заболевания, PE'_{CO_2} четко коррелирует с P_{aCO_2} . Нормальный градиент $P_{aCO_2} \sim PE'_{CO_2}$ составляет примерно 0,7 кПа (5 мм рт. ст.). Концентрация CO_2 в конце выдоха может измеряться методами, использующими принцип инфракрасной абсорбционной спектрофотометрии. Инфракрасные лучи проходят через два идентичных канала: один из них содержит образец газа, а второй действует как стандарт. CO_2 абсорбирует инфракрасные лучи, и степень абсорбции определяется как снижение генери-

руемого тепла, улавливаемого детектором.

Инфракрасные лучи абсорбируются многими газами, включая закись азота и анестетические пары, поэтому следует предпринять меры для минимизации ошибки, обусловленной их наличием в анализируемом газе.

Выпускается ряд аппаратов, измеряющих концентрацию CO_2 в каждом дыхательном цикле. Многие модели измеряют также вдыхаемую и выдыхаемую концентрации кислорода, закиси азота и анестетических паров; кроме того, регистрируется и выводится на дисплей частота дыхательных движений. Датчик помещается как можно ближе ко рту пациента. Доступны трахеальные трубки со специальным просветом для забора образца газа возле кончика; это обеспечивает получение наиболее репрезентативного образца газа в конце выдоха. Капнограф отражает цифровой или аналоговый сигнал CO_2 в конце выдоха.

Для постоянной регистрации концентрации выдыхаемого CO_2 может использоваться принтер, что позво-

ляет получать нужную информацию в динамике. Отпечатанная капнограмма может дать информацию относительно несоответствия $\dot{V}/Q$ и повторного дыхательного цикла (рис. 20.28).

Капнография особенно полезна в перечисленных ниже ситуациях.

1. Для получения доказательств правильного расположения трахеальной трубки. Капнография является единственным доступным методом быстрой диагностики интубации пищевода.
2. При рутинном контроле адекватности вентиляции и эффектов ИВЛ.
3. Для определения повторного вдоха.
4. Для выявления жировой и воздушной эмболии; внезапное снижение PE'_{CO_2} происходит в результате увеличения мертвого пространства.
5. Для выявления злокачественной гиперпирексии; прогрессивное возрастание PE'_{CO_2} вызывается повышенным мышечным метаболизмом.
6. Для подтверждения нормокапнии у пожилых пациентов при попытке поддержания адекватной мозговой перфузии.
7. Для поддержания нормального PE'_{CO_2} при проведении операций на сонных артериях с целью поддержания мозговой перфузии.

Этот метод может дать неточную оценку Pa_{CO_2} при наличии следующего:

- 1) высокая частота дыхания;
- 2) хроническое респираторное заболевание (отклонения $\dot{V}/Q$);
- 3) гипотензия и кровопотеря (отклонения $\dot{V}/Q$);
- 4) высокая концентрация вдыхаемого кислорода.

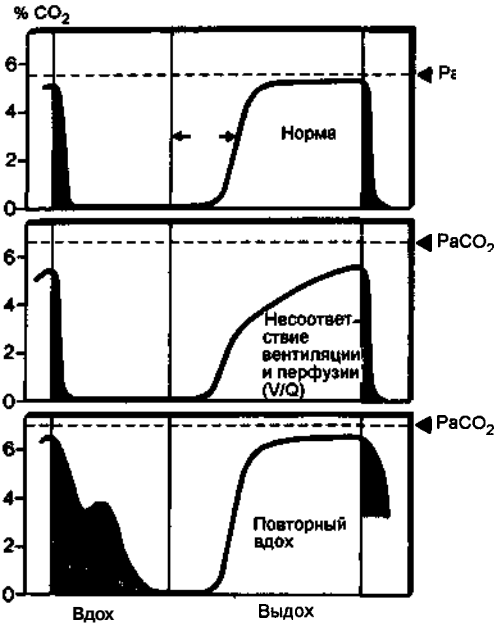


Рис. 20.28. Кривые CO_2 , записанные с проксимального конца трахеальной трубки, показывают изменение формы альвеолярного плато у пациента с несоответствием вентиляции и перфузии ($\dot{V}/Q$). Нижняя кривая обнаруживает присутствие двуокси углерода во вдыхаемом газе во время спонтанной вентиляции с использованием дыхательной системы Bain при неадекватной скорости потока свежего газа. Pa_{CO_2} — напряжение двуокси углерода в артериальной крови.

Экскреция двуокси углерода в тканях

Чрескожный мониторинг парциального давления двуокси углерода (Ptc_{CO_2})

Применение устройств для измерения Ptc_{CO_2} уже доказало свою целесообразность при ведении новорожденных с острой патологией. У взрослых возникает множество технических проблем.

После апноэ Ptc_{CO_2} изменяется гораздо медленнее, чем Pa_{CO_2} , что делает монитор Ptc_{CO_2} менее полез-

ным в качестве предупреждающего устройства в экстренных ситуациях. Кроме того, время его ответа слишком велико: 5 мин для 90% ответов.

Получаемые значения P_{tcCO} бывают постоянно выше артериального P_{CO_2} , однако в широком диапазоне значений до 8 кПа отмечается хорошая корреляция. Кожу следует нагревать для повышения кровотока и снижения артериально-капиллярного градиента P_{CO_2} .

Доставка паров анестетика

Вдыхаемая и выдыхаемая концентрация галотана, изофлурана и энфлурана могут измеряться в каждом дыхательном цикле. Измерительные устройства можно классифицировать по двум категориям на основании используемых физических принципов.

Инфракрасный анализатор

Газ забирается из дыхательной системы в измерительную камеру, где концентрация паров измеряется методом инфракрасной абсорбционной спектрофотометрии (см. выше). Летучие пары абсорбируют инфракрасный свет в различной степени в зависимости от их концентрации и состава. Результирующая передаваемая радиация преобразуется в электрический сигнал. Поток газа для анализа составляет приблизительно 200 мл/мин, но этот газ может возвращаться в дыхательную систему; таким образом, подобные аппараты пригодны для использования при анестезии с замкнутым контуром. На определение не влияет присутствие закиси азота или CO_2 . Пары воды оказывают ничтожное влияние. Время ответа этого прибора не позволяет осуществлять тщательный контроль каждого дыхательного цикла при высокой частоте дыхания.

Кварцевые осцилляторы на кристаллах

Одним из аппаратов такого типа является газоанализатор ЕММА, предназначенный для работы со многими газами. Резонансная частота высокостабильного кварцевого осциллятора на кристаллах изменяется в результате взаимодействия покрытия кристалла с окружающим газом. Возникающие осцилляции вызывают электрический сигнал, пропорциональный концентрации паров. Кристалл устанавливается в компактную измерительную головку, помещаемую в анестезиологическую дыхательную систему. Водяные пары обуславливают появление артефактов, что (вместе с весом измерительной головки) делает прибор менее пригодным для использования в замкнутой системе.

Масс-спектрометр

В настоящее время этот мощный, но громоздкий и дорогостоящий аппарат используется главным образом для научных исследований. Он обеспечивает исключительно быстрое и точное измерение одновременно нескольких газов. В ближайшем будущем начнется выпуск небольших и более дешевых устройств, предназначенных для использования в операционной.

НЕРВНАЯ СИСТЕМА

Центральная нервная система

Мониторинг ЦНС во время анестезии проводится прежде всего для оценки глубины бессознательного состояния с целью избавления пациента от ненужной осведомленности или кошмарных видений.

Клинический контроль

Наличие признаков симпатической гиперактивности (слезотечение, расширение зрачка, повышение ЧСС или артериального давления) и рефлексорных движений указывает на недостаточную глубину анестезии. Однако многочисленные исследования показали, что эти признаки не являются надежным индикатором неадекватного наркоза.

Более сложная попытка определения появления осведомленности включает изоляцию кровотока в одной руке от остальной части циркуляции посредством раздувания манжетки на верхней конечности перед введением релаксанта в системную циркуляцию. Предполагается, что таким образом может поддерживаться контакт с пациентом, когда ответом пациента на вопросы анестезиолога является сокращение мышц на изолированной руке. Однако многие анестезиологи рассматривают этот метод как неудовлетворительный.

Монитор церебральной функции

Традиционная электроэнцефалография (ЭЭГ) слишком обременительна для рутинного применения. Монитор церебральной функции (МЦФ) является устройством, интегрирующим общую электрическую активность мозга.

Два теменных игольчатых электрода регистрируют электрический сигнал, отражая его в системе X-Y. Высота сигнала относительно к его оси пропорциональна амплитуде мозговых электрических ритмов. Изменения высоты и ширины сигнала соотносятся с изменениями мозговой электрической функции (рис. 20.29). Это устройство, по-видимому, способно определять изменения глубины общей в/в анесте-

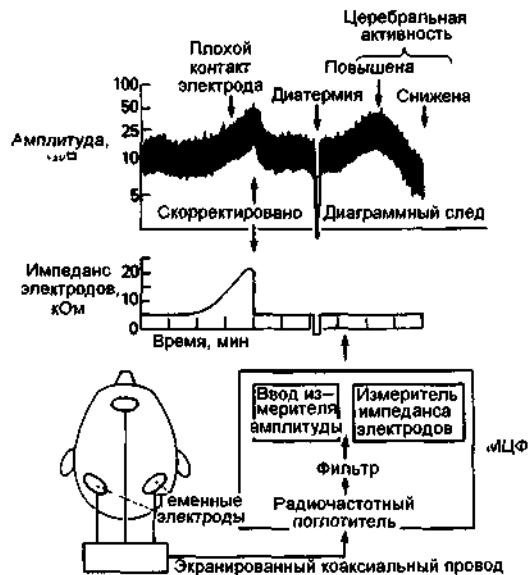


Рис. 20.29. Монитор церебральной функции (МЦФ) Зарегистрированные электрические сигналы, показанные на кривой (в верхней части), отражают церебральную активность. Следует учитывать изменения импеданса электродов и помехи от внешних электрических источников

зии, но не является надежным при использовании летучих агентов. Оно применяется главным образом в ситуациях, при которых возможно возникновение церебральной ишемии, например при операциях на сонной артерии или на сердце.

Более поздняя модель, анализирующая монитор церебральной функции (МЦФ), осуществляет раздельную регистрацию амплитуды и частоты мозговой электрической активности, а также получение данных о динамике церебральной активности. Отдельные электроды обеспечивают мониторинг каждого полушария. Получаемая информация пригодна для компьютерного статистического анализа. Кроме того, аппарат способен обрабатывать вызванные потенциалы (см. главу 4) и осуществлять спонтанную электромио-

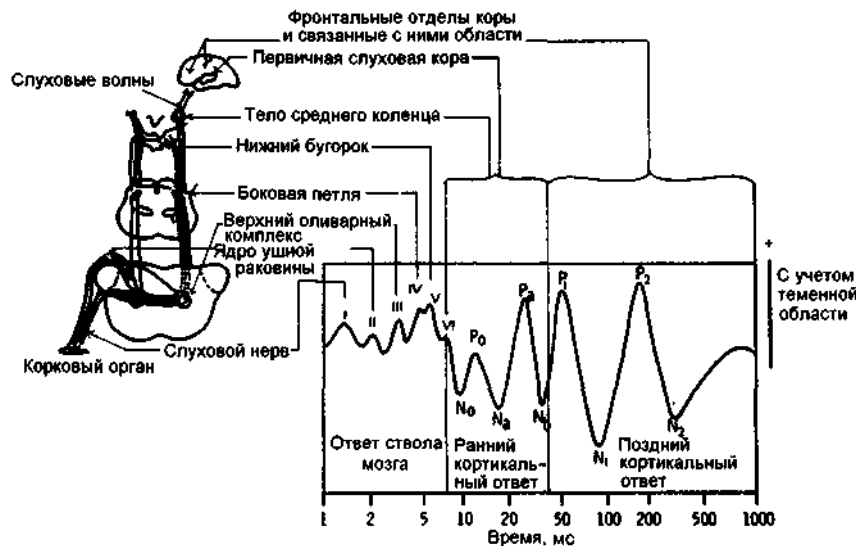


Рис. 20.30. Слуховой вызванный ответ, состоящий из серии волн, генерируемых в специфических анатомических точках слухового пути. Волны активности проходят от ушной раковины по стволу мозга к коре

графию волосистой части головы. Увеличение амплитуды на электромиограмме отражает повышение активности пациента. Мышцы лица и волосистой части головы менее чувствительны к миорелаксантам, чем периферические мышцы, что может быть весьма многообещающим путем определения боли и наличия осведомленности во время релаксантаной анестезии.

МЦФ может быть полезным в следующих случаях:

- 1) операции на сердце;
- 2) операции на сонных артериях;
- 3) нейрохирургическая коррекция;
- 4) общая внутривенная анестезия;
- 5) эпилептический статус (если используются миорелаксанты);
- 6) гипотензивная анестезия;
- 7) передозировка препаратов.

Вызванные потенциалы

Этот метод является весьма многообещающим в отношении контроля

глубины анестезии. Слуховой вызванный ответ — это ЭЭГ-ответ на шумовой стимул. При повторении стимула и применении компьютерных методов усреднения значений на экране получают серии волн, представляющих прохождения электрической активности по слуховым путям от ушной раковины до коры мозга (рис. 20.30).

ЭЭГ записывается с головных электродов и выводится усредненный ответ на повторные звуковые стимулы. Ответ делится на три фазы: ответ ствола мозга, ранний кортикальный ответ и поздний кортикальный ответ.

С ростом концентрации анестетиков возрастают латентные периоды ответа ствола мозга III и V и увеличиваются межпиковые интервалы I—III, I—V и III—V. Увеличение латентных периодов Pa- и Nb-компонентов раннего ответа коры отмечается также при использовании ингаляционных агентов.

Внутривенные препараты оказывают слабое влияние на ответ ствола мозга, но вызывают изменения, аналогичные наблюдаемым при раннем ответе коры на действие ингаляционных агентов. Ввиду этого ранний ответ коры может стать общим показателем глубины анестезии, поскольку дозозависимые изменения латентных периодов аналогичны для различных общих анестетиков.

Мозговой кровоток

Измерение мозгового кровотока с помощью гамма-камеры и введения радиоактивных изотопов является наиболее точным методом измерения мозговой перфузии. Однако этот метод слишком обременителен и сложен для рутинного применения.

МОНИТОРИНГ НЕЙРОМЫШЕЧНОГО СОЕДИНЕНИЯ

См. главу 11, том 1

МОНИТОРИНГ МЕТАБОЛИЗМА

Гомеостаз основных метаболических процессов организма должен быть надежным во время анестезии. При проведении любой серьезной операции следует рассмотреть возможность мониторинга описанных ниже функций.

Регуляция температуры

Общая анестезия ослабляет способность организма поддерживать температуру тела, угнетая терморегуляционный центр в гипоталамусе. Потеря тепла при анестезии потенцируется длительной операцией и обнажением обширной поверхности тканей (например, содержимого

брюшной полости при желудочно-кишечных операциях). Использование влажных салфеток и сухих газов осложняет проблему. Эти источники теплопотери приобретают еще большее значение у детей, особенно у младенцев, у которых площадь поверхности тела по отношению к массе тела пропорционально гораздо больше, чем у взрослых.

Во время операций, при которых указанные факторы имеют важное значение, необходимо контролировать внутреннюю температуру тела и предпринимать меры для минимизации потери тепла. Такие меры включают следующее:

- 1) температура воздуха в операционной должна быть достаточно высокой для комфортной работы персонала;
- 2) под пациента подкладывается согревающая подкладка;
- 3) обнажаемая поверхность покрывается марлей или фольгой, особенно у новорожденных;
- 4) необходимо нагревать все внутривенные жидкости;
- 5) необходимо нагревать и увлажнять все вдыхаемые газы.

Наиболее часто используемым датчиком для измерения температуры тела является термистор. Он состоит из головки, выполненной из температурно-чувствительной смеси неметаллических оксидов, сопротивление которых нелинейно меняется с температурой.

При измерении внутренней температуры датчик может располагаться в следующих местах:

- 1) носоглотка (приближается к температуре мозга);
- 2) пищевод (приближается к температуре сердца);
- 3) барабанная перепонка (наилучшее место для измерения внутренней температуры, но перепон-

ка очень тонка и легко повреждается;

4) прямая кишка.

Не менее полезно измерение температуры вдыхаемых газов, если применяется достаточное увлажнение во избежание термического ожога дыхательных путей.

Снижение внутренней температуры во время анестезии может привести к сильной дрожи при пробуждении. Это в свою очередь приводит к увеличению потребления кислорода (в 5-10 раз выше нормы), расстройствам газового гомеостаза крови, повышенным требованиям к сердечно-сосудистой системе и дискомфорту пациента.

Изредка при анестезии наблюдается резкое повышение температуры. Обычно это связано с редкой врожденной патологией – злокачественной гиперпирексией. Быстрое повышение мышечного метаболизма и температуры приводит к выраженному метаболическому ацидозу, гиперкарбии и гиперкалиемии. Для предотвращения смертельного исхода необходимы быстрые терапевтические действия (см. главу 2, том 2).

Баланс жидкости и электролитов

Потеря крови и жидкости во время операции может быть значительной, а эмпирическое вычисление потери электролитов нередко бывает ошибочным. Определение потери жидкости включает измерение кровопотери на салфетках и тампонах (см. выше), сбор дренажной жидкости и учет потерь при испарении. Поступление и выделение жидкости у маленьких детей и младенцев следует определять как можно точнее.

Лабораторные способы измерения концентрации натрия и калия в сыворотке крови относительно просты и позволяют сделать пра-

вильный выбор внутривенных жидкостей для возмещения потерь. Однако здесь возможна некоторая задержка в получении лабораторных результатов. Сейчас в оперблоках и БИТ доступны плазменные фотометры и ионоспецифичные электроды для измерения электролитов в моче и сыворотке.

Газовый состав крови и кислотно-щелочной баланс

Наиболее точный контроль содержания кислорода и CO_2 в крови достигается путем измерения газов крови. Процесс облегчается при наличии артериальной канюли и автоматического анализатора газов крови. Современные анализаторы газового состава крови используют микроэлектродные системы и требуют очень небольшого количества гепаринизированной крови (примерно 0,2 мл). Эти аппараты обеспечивают получение результатов в течение 2-3 мин, что помогает улучшить ведение пациентов, подвергающихся обширным операциям.

Определение газов крови и оценка кислотно-щелочного баланса показаны в следующих случаях:

- 1) при обширных операциях на сосудах, в том числе на сосудах сердца;
- 2) при однолегочной анестезии;
- 3) при гипотензивной анестезии;
- 4) при ведении критически больных;
- 5) при нейрохирургической коррекции с применением анестезии.

Мониторинг гормонального статуса

Метаболический ответ на анестезию и хирургическое вмешательство состоит в возрастании плазменной концентрации всех катаболических гормонов (кортизон, катехоламины, гормон роста) и угнетении секреции

инсулина. Магнитуда этого ответа пропорциональна объему и длительности операции.

Результирующее повышение уровня глюкозы может быть достаточно пагубным, особенно для пациентов с диабетом и критически больных, уже находящихся в катаболической фазе. У таких пациентов следует регулярно контролировать содержание сахара в крови; при необходимости назначается введение инсулина. Концентрацию глюкозы можно быстро и точно определить в образце крови из большого пальца, используя тест-наборы, такие как Dextrostix или BM-test.

Оценка коагуляционного статуса

Оценка адекватности свертывания крови весьма важна во время операции. Однако в особых случаях, например у пациентов с врожденной патологией свертывания, при массивных переливаниях крови, у больных, получающих антикоагулянтную терапию, или у пациентов с подозрением на развитие диссеминированного внутрисосудистого свертывания, мониторинг коагуляционного статуса проводится в обязательном порядке.

Массивные трансфузии

Переливание консервированной крови вызывает следующие изменения:

- 1) снижение содержания тромбоцитов;
- 2) снижение факторов, ответственных за свертывание (в основном V и VIII);
- 3) снижение 2,3-ДФГ;
- 4) повышение внеклеточного K^+ ;
- 5) снижение Ca^{2+} ;
- 6) снижение pH (6,6-7,1).

При переливании больших количеств консервированной крови мо-

жет обратным образом нарушаться коагуляция. В оценке необходимости кальциевой терапии, переливания тромбоцитарной массы или свежезамороженной плазмы могут быть полезными следующие тесты:

- 1) определение содержания тромбоцитов (норма $150-300 \times 10^9/\text{л}$);
- 2) оценка тромбопластинового времени (норма 12-15 с) или МНО (норма 1,0-1,2)- тест внешней системы;
- 3) оценка частичного тромбопластинового времени (норма 35-45 с)- тест внутренней системы.

Если частичное тромбопластиновое время более чем на 10 с превышает верхнюю границу нормы, показано переливание свежезамороженной плазмы. Спонтанное кровотечение может не возникать до тех пор, пока содержание тромбоцитов у пациента составляет менее $10 \times 10^9/\text{л}$, но при их содержании ниже $50 \times 10^9/\text{л}$ и активном кровотечении следует рассмотреть вопрос о переливании тромбоцитов. При подозрении на ДВС проводятся также измерение уровня фибриногена (норма 1,5 г/л) и определение продуктов деградации фибрина (в норме $< 10 \text{ мг/л}$).

Антикоагулянтная терапия

Вопрос об операции у пациентов, получающих пероральную антикоагулянтную терапию, не следует рассматривать до тех пор, пока международное нормализующее отношение (INR) не будет вдвое меньше нормы. В случаях неотложных операций должна быть в наличии свежзамороженная плазма.

Предоперационная гепариновая терапия может контролироваться при измерении активированного времени свертывания. В операционной могут использоваться готовые

Таблица 20.6. Рекомендации по проведению стандартного мониторинга во время анестезии и восстановления (Ассоциация анестезиологов Великобритании и Ирландии, 1994)

Ассоциация анестезиологов Великобритании и Ирландии настоятельно рекомендует использование стандартов мониторинга при общей анестезии во всех случаях независимо от продолжительности анестезии или места ее проведения

Анестезиолог должен находиться на рабочем месте в течение всего периода анестезии

Мониторинг должен начинаться до индукции анестезии и осуществляться до полного восстановления пациента после наркоза

Эти рекомендации касаются также всех случаев проведения местной анестезии, регионарной анестезии или седатации, когда имеется риск потери сознания, возникновения сердечно-сосудистых или респираторных осложнений

Анестезиолог обязан проверить функционирование необходимого оборудования перед его использованием. Контроль работы наркозного аппарата во время анестезии должен включать кислородный анализатор и соответствующие сигнализаторы. При спонтанной вентиляции осуществляется клиническое наблюдение за состоянием пациента и проводится капнография с целью определения утечки газов, разгерметизации контура, степени повторного вдоха использованных газов и высокого давления в дыхательном контуре. При искусственной вентиляции настоятельно рекомендуется измерение давления в дыхательных путях, определение объема выдоха и концентрации углекислого газа

Пульсоксиметр и капнограф должны быть доступны для использования у любого пациента

Настоятельно рекомендуется дополнять клиническое наблюдение за пациентом применением систем постоянного мониторинга частоты сердечных сокращений, пульсовой волны или артериального давления, кислородного насыщения, концентрации углекислого газа в конце выдоха, ЭКГ с выведением

информации на экран. Системы инвазивного измерения давления крови, температуры тела и других параметров должны использоваться по показаниям. Полезно иметь мониторы с дисплеем как кривых, так и численных значений необходимых параметров

Повторяющиеся через определенные интервалы неинвазивные измерения артериального давления должны регистрироваться, если не показано применение инвазивного мониторинга. При использовании миорелаксантов должны быть доступны приборы для оценки нейромышечной функции

Дополнительный мониторинг может потребоваться в определенных ситуациях. Рекомендации могут быть расширены в любое время по решению ответственного анестезиолога

Системы распечатки данных мониторинга обеспечивают запись в неотложных ситуациях и позволяют анестезиологу сосредоточить свое внимание на ведении пациента

При переводе пациента в отделение восстановления анестезиолог должен дать четкие инструкции в отношении мониторинга в послеоперационный период. Всем пациентам настоятельно рекомендуется мониторинг кислородной сатурации; мониторинг температуры осуществляется у пациентов с риском гипотермии

Стандарты мониторинга при транспортировании пациентов, получивших седативные препараты, анестезию или находящихся без сознания, должны быть такими же высокими, как и при проведении анестезии. У всех пациентов осуществляется мониторинг кислородной сатурации, ЭКГ и артериального давления. В некоторых ситуациях могут потребоваться и другие мониторы

При транспортировке пациентов в другую больницу предпочтительно использование бригады принимающей больницы

наборы **Haemochron**. Набор состоит из тестовой трубки, содержащей магнит и зерна кремнезема. Образец крови вводят в тестовую трубку, которую помещают в аппарат. Трубка медленно вращается, и при фор-

мировании сгустка он запутывает магнит, который затем перемещается при вращении вдоль трубки, активируя детектор. Время активированного свертывания необходимо держать на уровне двух – трех нор-

мальных величин (норма составляет 80–135 с) для уравнивания гепа-рино-вой антикоагуляции.

ОБЯЗАТЕЛЬНЫЙ МОНИТОРИНГ

Вопрос о том, что составляет общий применяемый минимальный стандарт для мониторинга, обсуждался в ходе недавних дебатов по обе стороны Атлантики. Дебаты возникли по поводу усилившегося в последние

годы судебного давления, которое привело к росту компенсаций за повреждения и, следовательно, увеличению выплат. Адекватный мониторинг представляется одним из многих критических факторов в предупреждении возможных повреждений во время анестезии; при анализе неблагоприятных анестезиологических явлений часто идентифицируются события, которые можно было бы предотвратить при проведении соответствующего мониторин-

Таблица 20.7. Обязательный и желательный мониторинг (в дополнение к встроенным в дыхательный контур и вентилятор мониторным устройствам)

Категория операции	Мониторинг	
<i>Минимальная</i> Менее 30 мин	<i>Обязательный</i> Пульс Пальпация Стетоскоп Пищеводный Прекардиальный Пальцевая плетизмография ЭКГ Непрямое измерение АД Пульсоксиметрия	<i>Желательный</i>
<i>Стандартная</i> Менее 3 ч Относительно здоровые пациенты Эндотрахеальная анестезия Кровопотеря менее 10% объема	Как для минимальной Объем выдоха (при использовании ИВЛ)	СО ₂ в конце выдоха Нейромышечная блокада Температура
<i>Обширная</i> Более 3 ч Кровопотеря более 10% объема Операции на: грудной клетке ЦНС сердечно-сосудистой системе	ЭКГ Пульсоксиметрия Прямое измерение АД Центральное венозное давление Измерение кровопотери Диурез Температура: Пациент Нагреватели крови, матрас Вдыхаемый газ Анализ газов крови Концентрация калия в сыворотке Коагуляционный статус	Нейромышечная блокада

га. Кроме того, одновременная регистрация данных, поступающих с мониторинговых аппаратов, неопределима при определении законности судебных исков в отношении повреждений, полученных во время проведения анестезии.

Рекомендуемые стандарты для минимального мониторинга, которые опубликованы Ассоциацией анестезиологов Великобритании и Ирландии, приведены в табл. 20.6. Эти стандарты широко публиковались и нашли поддержку во многих странах. В табл. 20.7 дана схема проведения обязательного и желательного мониторинга при различных типах операций.

В последние несколько лет снижение числа и тяжести исков, предъявляемых страховыми компаниями анестезиологам в США, привело к уменьшению отчислений анестезиологов страховым компаниям.

В последние годы прослеживается также четкая тенденция к снижению числа и тяжести критических инцидентов во время операций. Вероятно, это является отражением не только публикации и принятия установленных стандартов мониторинга, но и влиянием целого ряда других факторов, таких как улучшение качества подготовки персонала, повышение специальных знаний и навыков, проявление положительной предпринимательской инициативы,

обновление анестезиологического оборудования и многое другое.

Конечно же, модификация (а возможно, и расширение) этих рекомендаций может быть продиктована предоперационным обследованием пациента и физиологическими изменениями, вызываемыми специфической операцией.

Принятие данных стандартов требует огромных расходов со стороны госпитальных властей, и вряд ли все они готовы уступить требованиям анестезиологов в приобретении нового оборудования. Однако вполне вероятно, что при возникновении какой-либо неприятности во время анестезии, при которой не были обеспечены опубликованные стандарты, анестезиолог может быть обвинен в небрежности.

РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

- Blith C.D.*, 1990, Monitoring in anaesthesia and critical care medicine. Churchill Livingstone, Edinburgh.
- Desmonts J.M.*, 1992, Outcome after anaesthesia and surgery. Baillière's Clinical Anaesthesiology: International Practice and Research 6(3): 463-690.
- Jones J.G.*, 1989, Depth of anaesthesia. Baillière's Clinical Anaesthesiology: International Practice and Research 3(3): 451-668.
- Lake C.*, 1994, Clinical monitoring. W B Saunders, London.
- Sykes M.K., Vickers M.D., Hull C.J.*, 1991, Principles of measurement and monitoring in anaesthesia and intensiv care. Blackwell Scientific Publications, Oxford.