



DOI: 10.31636/pmjua.v6i2.5

Эффективность и безопасность применения экстемпорального ингаляционного анестетика “Севофлуран Хемотека” для анестезиологического обеспечения в абдоминальной хирургии

Доморацкий А. Э., Свинтуковский М. Ю., Гладких В. Ю., Олейникова Ю. А., Маркулин А. М.

НУОЗ имени П. Л. Шупика МОЗ Украины;
КНП КГКБ№6 “Медгородок”, КГКБСМП

Резюме: *Севофлуран – современный ингаляционный анестетик, наиболее широко применяемый в мире. На теперешний момент севофлуран считается “золотым стандартом” для проведения анестезиологического пособия. В статье рассматриваются современные возможности применения ингаляционной анестезии, а также опыт использования авторами отечественного ингаляционного анестетика “Севофлуран Хемотека” с точки зрения его эффективности и безопасности.*

Ключевые слова: *общая анестезия, ингаляционная анестезия, севофлуран, Севофлуран Хемотека.*

Актуальность

На теперешний момент наиболее распространенным и изученным ингаляционным анестетиком является севофлуран: метилэтилпропилэфир, галогенированный исключительно фтором. Севофлуран характеризуется низкой растворимостью в крови/газах (коэффициент распределения кровь/газ = 0,69). Эта особенность обеспечивает более быструю анестезию и элиминацию, чем при использовании более растворимых агентов. Минимальная альвеолярная концентрация составляет около 2 об. % у молодых людей и 2,5 об. % у детей старше 6 месяцев. Приблизительно 5 % поглощенного севофлурана подвергается биотрансформации [1, 2].

Фторметокси-СН-связь является местом окислительного метаболизма севофлурана, что приводит к образованию гексафторизопропанола (HFIP) и неорганического иона F. Исследования пациентов и добровольцев показали, что большая часть метаболизма севофлурана до иона F происходит во время экспозиции анестетика, по-видимому, из-за низкой растворимости севофлурана в тканях и стабильности его метаболитов. Пик сывороточной концентрации иона F достигается в течение нескольких часов после окончания анестезии [3]. Ферментами, имеющими наибольшее отношение к метаболизму ингаляционных анестетиков,

являются изоформы цитохрома P450 (CYP). Эти ферменты способны катализировать несколько различных типов реакций окисления, включая дегалогенизацию, N- и O-деалкилирование, N- и S-окисление и реакции дезаминирования. Все эти реакции требуют наличия CYP, O₂ и восстановленной никотинамидадениндинуклеотидфосфат (НАДФН)-зависимой цитохром-P450-редуктазы для активности и происходят в эндоплазматическом ретикулуме клеток, в особенности гепатоцитов. Хорошо известно, что ингаляционные анестетики могут снижать печеночный кровоток до некоторой степени и могут таким образом способствовать послеоперационной печеночной дисфункции. Однако исследования здоровых добровольцев не нашли никаких доказательств гипоксии или анаэробного метаболизма в печени, но гипоксия или отклонения в синтетической функции печени могут иметь место у пациентов с предшествующим повреждением печени или другими болезнями.

Изофлуран, десфлуран и севофлуран угнетают сократимость и проводимость миокарда *in vivo* и *in vitro*. В дозе 1,75 МАК севофлуран угнетает сократительную функцию примерно на 40–45 % от контрольных значений, вне зависимости от тонууса автономной нервной системы.

Несмотря на все потенциально негативные эффекты, ингаляционная анестезия севофлураном является эффективным и безопасным методом протекции пациента от хирургического стресса. В свете сказанного большой интерес представляют создание, выпуск и внедрение в анестезиологическую практику отечественных препаратов севофлурана, первым из которых является “Севофлуран Хемотека” фармацевтической компании “Юрия-Фарм”.

Материалы и методы

59 пациентов от 18 до 75 лет с острой или плановой абдоминальной хирургической патологией, ASA I–IV (E). Из общего количества плановые оперативные вмешательства составили 27,1 %.

Таблица 1. Распределение хирургической патологии

Патология	Количество
Острый аппендицит	18 (30,5 %)
Калькулезный холецистит	16 (27,1 %)
Деструктивный холецистит	5 (8,4 %)
Перфорация полого органа, перитонит	13 (22 %)
Острая кишечная непроходимость	7 (11,8 %)

Схема анестезиологического пособия включала в себя: преоксигенацию 100 % кислородом при потоке 6 л/мин не менее 3-х минут, с лицевой маской, индукцию пропофолом 2,0–2,5 мг/кг, фентанил 2–3 мкг/кг, сукцинилхолин 1,5–2,0 мг/кг. Дальнейшее проведение ингаляционной анестезии “Севофлуран Хемотека” по низкому потоку, фентанил 3–5 мкг/кг/час, релаксация атракуриум 150–250 мкг/кг. При необходимости и технической возможности в предложенную схему анестезии добавлялась эпидуральная аналгезия. Ингаляционная анестезия проводилась с низким потоком газа (поток свежего газа снижен до 1 л/мин) наркозным аппаратом “Dräger Fabius”, мониторинг “Vista 120” с модулем мультигазового анализа.

Напомним некоторые дефиниции минимальной альвеолярной концентрации (МАС). МАС – такая альвеолярная концентрация ингаляционного анестетика, при которой у 50 % пациентов исчезает двигательная реакция на стандартный болевой стимул, для севофлурана составляет 2,05 об.%. [4].

- **МАС-awake** 0,3–0,4 МАС, при достижении которой пациент пробуждается;
- **МАС угнетения сознания** составляет около 0,75 МАС (как правило, равен 2 × МАС-awake), что проявляется снижением BIS до 60 %;
- **МАС-st** 0,5–0,6 МАС, при которой подавляется рефлекс с задней стенки глотки, что позволяет установить ларингеальную маску;
- **МАС-int** 1,5–1,75 МАС – можно выполнить интубацию трахеи без использования опиатов и релаксантов;
- **МАС-BAR** 1,75–2,2 МАС – при такой концентрации в головном мозге полностью пропадает гемодинамическая реакция на максимальный болевой стимул, однако такие дозировки оказывают уже значимое влияние на организм: развивается гипотензия, брадикардия, угнетается дыхание.

Результаты и обсуждение: смертность в группе исследования составила 1 случай (1,69 %), летальный исход в ОРИТ обусловлен поздним обращением за медицинской помощью, высокой интоксикацией и кахексией пациента. Все пациенты хорошо перенесли оперативные вмешательства при указанной схеме анестезиологического обеспечения. Эпидуральная аналгезия была применена у 5 (8,47 %) пациентов с острой кишечной непроходимостью, что позволило значительно снизить интраоперационное количество опиоидов, и достаточная глубина анестезии была достигнута на уровне 0,7 МАС. Поскольку ингаляционная анестезия “Севофлуран Хемотека” всегда комбинировалась с в/в индукцией и/или регионарной методикой, среднее

значение MAC составило $0,8 \pm 0,07$. Мы не стремились достигнуть ни MAC-BAR, ни MAC-int. MAC **awake составил $0,37 \pm 0,0127$** , что эквивалентно значениям минимальной альвеолярной концентрации пробуждения, описанной в литературе. Также у пациентов старше 70 лет, которых было 6 (10,1%), рекомендуется снижать MAC на 30%, что составляет 1,5 об%. В 4-х случаях (6,77%) отмечена нестабильность гемодинамики (снижение систолического АД менее 90 мм рт. ст.), потребовавшая кратковременной вазопрессорной поддержки норадреналином. В одном случае потребовалась поддержка норадреналином в дозе 0,3 мкг/кг/мин, что связано с перитонитом более 24 часов. В трех случаях (5,08%) мы отметили брадикардию менее 50 уд/мин, которая легко купировалась введением 0,5 мг атропина в/в однократно. У всех пациентов после анестезии биохимические показатели оставались в рамках референтных значений в течение 24 часов.

Несмотря на практически доскональную изученность позитивных и негативных эффектов севофлурана, он до сих пор представляет научный интерес. На примере действия севофлурана на добровольцах продолжают изучение механизмов анестезии галогенизированных эфиров. Выявлено разобщение таламокортикальных и кортико-кортикальных связей [5]. Применение 1,5% севофлурана в течение 60 минут и 3% в течение 30 и 60 минут ослабляло развитие раннего повреждения мозга после субарахноидального кровоизлияния в эксперименте, что подразумевает возможность использования для анестезии во время хирургического вмешательства при острой аневризме [6]. Привлекает внимание сообщение о местном применении севофлурана для лечения рефрактерной боли у пациентов с хроническими венозными язвами. Авторы отметили снижение боли, связанной с хроническими венозными изъязвлениями. Севофлуран обладал обезболивающим эффектом с латентным периодом от 2 до 7 минут. Продолжительность обезболивания составляла от 8 до 18 часов. Время, необходимое для приема анальгетиков, увеличилось после применения севофлурана. Постепенно сокращалось использование таких традиционных анальгетиков, как парацетамол, метамизол, нестероидные противовоспалительные препараты, трамадол и опиоиды. Основные местные побочные эффекты были легкими и преходящими, включая жар, зуд и эритему. Системных побочных эффектов не было [7]. Продолжаются исследования повреждения почек, вызванного фторид-ионами и соединением А (CpdA) после анестезии севофлураном. По данным одного из последних метаанализов, включившего 3 776 публикаций, анализ подгрупп для использования севофлурана в различных контекстах не показал

существенной разницы между севофлураном и альтернативными анестетиками для повышения уровня и клиренса креатинина в течение 24 часов после общей анестезии. Также не было отмечено разницы в зависимости от потока свежего газа [8]. Не остается без внимания и изучение послеоперационной когнитивной дисфункции. Последние исследования представляют более безопасными методики с применением севофлурана, чем пропофола, у пожилых пациентов [9].

Не так позитивны современные данные, посвященные изучению гепатотоксичности современных ингаляционных анестетиков. По данным первого, со слов авторов, проспективного изучения влияния на функцию печени севофлурана и десфлурана, получены результаты о 4,1% случаев гепатотоксичности. Повреждение печени, вызванное летучими анестетиками (VA-DILI), обычно вызывает повышение уровня аланинтрансаминазы (АлАТ) через 2–14 дней после операции и может проявляться в виде целого ряда заболеваний в результате бессимптомного нарушения биохимии печени, до острого тяжелого гепатита и редкого – до фатального некроза печени [10].

Выводы

На нынешнем этапе развития анестезиологии нам, к сожалению, по-прежнему недоступен идеальный анестетик. Однако, принимая во внимание изученные побочные эффекты, а также несомненные плюсы, севофлуран наиболее близок к “идеальному анестетику”.

Наш опыт применения отечественного “Севофлурана Хемотека” показывает его как эффективный и безопасный ингаляционный анестетик. Побочные эффекты обусловлены механизмом действия, значения MAC эквивалентны описанным для оригинального севофлурана. Экстемпоральность приготовления ограничивает его срок годности 180 днями, что, на наш взгляд, более чем достаточно для удовлетворения потребностей и создания запаса как многопрофильных, так и специализированных клиник.

References

1. Murat I, Dubois M-C, Piat V. Le sévoflurane. Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation [Internet]. Elsevier BV; 1995 Jan;14(6):489–501. Available from: [https://doi.org/10.1016/s0750-7658\(05\)80490-3](https://doi.org/10.1016/s0750-7658(05)80490-3)
2. Patel SS, Goa KL. Sevoflurane. Drugs [Internet]. Springer Science and Business Media LLC; 1996 Apr;51(4):658–700. Available from: <https://doi.org/10.2165/00003495-199651040-00009>
3. Kharasch ED, Armstrong AS, Gunn K, Artru A, Cox K, Karol MD. Clinical Sevoflurane Metabolism and Disposition. Anesthesiology [Internet]. Ovid Technologies (Wolters Kluw-

- er Health); 1995 Jun 1;82(6):1379–1388. Available from: <https://doi.org/10.1097/00000542-199506000-00009>
4. Heller AR, Brückner JB. Update Inhalationsanästhesie. In: Deutscher Anästhesie Kongress (DAC) 2009.
 5. Palanca BJA, Avidan MS, Mashour GA. Human neural correlates of sevoflurane-induced unconsciousness. *British Journal of Anaesthesia* [Internet]. Elsevier BV; 2017 Oct;119(4):573–82. Available from: <https://doi.org/10.1093/bja/aex244>
 6. Sorar M, Altay O. Subarachnoid hemorrhage and sevoflurane. *Turkish Neurosurgery* [Internet]. Turkish Neurosurgical Society; 2018; Available from: <https://doi.org/10.5137/1019-5149.jtn.24788-18.1>
 7. Imbernon-Moya A, Ortiz-de Frutos FJ, Sanjuan-Alvarez M, Portero-Sanchez I, Merinero-Palomares R, Alcazar V. Pain and analgesic drugs in chronic venous ulcers with topical sevoflurane use. *Journal of Vascular Surgery* [Internet]. Elsevier BV; 2018 Sep;68(3):830–5. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2017.11.071>
 8. Sondekoppam RV, Narsingani KH, Schimmel TA, McConnell BM, Buro K, Özelsel TJ-P. The impact of sevoflurane anesthesia on postoperative renal function: a systematic review and meta-analysis of randomized-controlled trials. *Canadian Journal of Anesthesia/Journal canadien d'anesthésie* [Internet]. Springer Science and Business Media LLC; 2020 Aug 18;67(11):1595–623. Available from: <https://doi.org/10.1007/s12630-020-01791-5>
 9. Zhang Y, Shan G-J, Zhang Y-X, Cao S-J, Zhu S-N, Li H-J, et al. Propofol compared with sevoflurane general anaesthesia is associated with decreased delayed neurocognitive recovery in older adults. *British Journal of Anaesthesia* [Internet]. Elsevier BV; 2018 Sep;121(3):595–604. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bja.2018.05.059>
 10. Bishop B, Hannah N, Doyle A, Amico F, Hockey B, Moore D, et al. A prospective study of the incidence of drug-induced liver injury by the modern volatile anaesthetics sevoflurane and desflurane. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* [Internet]. Wiley; 2019 Feb 13;49(7):940–51. Available from: <https://doi.org/10.1111/apt.15168>

Ефективність та безпека застосування екстемпорального інгаляційного анестетика “Севофлуран Хемотека” для анестезіологічного забезпечення в абдомінальній хірургії

Доморацький А. Е., Свінтуковський М. Ю., Гладких В. Ю., Олейнікова Ю. А., Маркулін А. М.

НУОЗ імені П. Л. Шупика МОЗ України,

КНП КГКБ№6 “Медгородок”, КМКЛШМП

Резюме: Севофлуран – сучасний інгаляційний анестетик, який є найпоширенішим у світі. Нині севофлуран вважають “золотим стандартом” для проведення загальної анестезії. У статті розглядаються сучасні аспекти використання севофлурану, а також власний досвід авторів вітчизняного інгаляційного анестетика “Севофлуран Хемотека” з позицій ефективності та безпеки.

Ключові слова: загальна анестезія, інгаляційна анестезія, севофлуран, Севофлуран Хемотека.

Efficiency and safety of use of the extemporal inhalation anesthetic “Sevoflurane Chemoteka” for anesthetic management in abdominal surgery

Domoratsky A. E., Svintukovsky M. Yu., Gladkikh V. Yu., Oleinikova Yu. A., Markulin A. M.

P. L. Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Ministry of Health of Ukraine

Municipal non-profit enterprise Kyiv City Clinical Hospital No6 “Medgorodok”, Kyiv City Clinical Emergency Hospital

Abstract: Sevoflurane is the most widely used modern inhalational anesthetic in the world. Sevoflurane is the “gold standard” for anesthetic management now. The article discusses the modern possibilities of using inhalation anesthesia, and the experience of using the domestic inhalational anesthetic “Sevoflurane Chemoteka” by the authors from the point of view of its effectiveness and safety.

Key words: general anesthesia, inhalation anesthesia, Sevoflurane, Sevoflurane Chemoteka.