

# Інгаляційна анестезія коней

☛ **За матеріалами П.В. Кронен**

*Відділення анестезіології, кафедра клінічної ветеринарної медицини, університету м. Берн, Швейцарія*

*Продовження. Початок див. у номері 10-12 (2007)*

**Переривання нейронної передачі (на мікро-рівні)** – чутливість окремих нейронів до дії анестетиків значно відрізняється. Деякі є гіперчутливими (пригнічення збудження аксона на рівні менше 1 МАК), інші – чутливими (пригнічення на рівні 1 МАК), а деякі нечутливими. Розуміння процесу ще більше ускладнюється, так як задіяні анестетики можуть перешкоджати передачі імпульсів на різних рівнях. Пригнічення аксонів може досягатись при досягненні анестетиків концентрацій, нижчих за клінічні, і навіть неповне пригнічення потенціалів дії може спричинити зниження вивільнення нейротрансмітерів у сусідньому синапсі. Ступінь впливу анестетика на аксонну передачу залежить від частоти імпульсу аксону (низькочастотна передача блокується, а високочастотна – ні), діаметру волокна (залежить прямо пропорційно), а також місця розташування аксону (дія більше виражена у місцях розгалуження, ніж безпосередньо на аксони). За даними G. Roscoe і C. Richards, синапси у п'ять чутливіші до пригнічуючої дії анестетиків, ніж аксони [35]. Пригнічення синапсів можливе з пресинаптичного боку, коли знижується кількість вивільненого нейротрансмітера, на рівні синаптичної щілини, коли знижується рівень передачі власне через синаптичну щілину, або на постсинаптичному боці, коли пригнічується зв'язування нейротрансмітера або відбувається зміна іонної провідності, яка розвивається після активації постсинаптичних рецепторів. Був зроблений висновок, що інгаляційні анестетики можуть підвищувати, знижувати або взагалі не впливати на інтенсивність вивільнення пресинаптичних нейротрансмітерів та постсинаптичну відповідь [36]. Різноманітність впливів залежить від виду нейротрансмітера, анестетика, а також анатомічної локалізації, але за концентрацією окремих нейротрансмітерів оцінювати стан анестезії неможливо.

**Місце дії** – диференційована дія інгаляційних анестетиків у різних ділянках нервової системи на макро-і мікрорівні не свідчить про селективну дію [36]. Історично це призвело до виникнення ідеї унітарної теорії наркозу [37]. Насправді, не дивлячись на широкий спектр речовин, які викликають анестезію (інертні гази, прості органічні та неорганічні молекули, галоалканоїди, ефіри тощо), існує значна кореляція між фізич-

ними властивостями різних інгаляційних анестетиків та їх наркотичною дією. Найтісніша кореляція спостерігається між анестетичним потенціалом препарату та розчинністю в жирах, про що йдеться у правилі Меєра-Овертона (автори – Ганс Горст Меєр у (1899 р., Марбург, Німеччина) та Чарльз Ернест Овертон (1901 р., Цюрих, Швейцарія) [38]. Згідно даного правила, анестетичний ефект виникає, коли певна кількість молекул (незалежно від їх типу) займає відповідні гідрофобні зони у центральній нервовій системі. З того часу, як були озвучені постулати Меєра-Овертона, було виявлено кілька виключень з їх правил. *Енфлуран* та *ізофлуран* є структурними ізомерами (таблиця 1), мають однакові коефіцієнти розподілу між ліпідною та газовою фазами (таблиця 2), і тому мали б демонструвати однаковий анестетичний потенціал, але МАК *ізофлурану* становить лише близько 62% МАК *енфлурану* (у коней, таблиця 4). По-друге, повна галогенізація кінцевих метильних груп алканів та ефірів спричинює зниження анестетичного потенціалу та підвищення конвульсійної дії сполук, не дивлячись на відповідне підвищення жиророзчинності. По-третє, вищі n-алкани гомологічних серій не відповідають правилу Меєра-Овертона [36]. І нарешті, ліпофільність неімобілізуючих сполук могла б спричинити виникнення імобілізації, але цього не відбувається [29].

У 1954 р. на основі правила Меєра-Овертона Л. Дж. Малінс висунув гіпотезу щодо ймовірного молекулярного механізму анестезії, так звану "гіпотезу критичного об'єму" [39]. Молекули анестетика будуть абсорбовані у подвійний ліпідний шар клітинної мембрани, викликаючи перевищення об'єму понад критичне значення, руйнуючи іонні канали або змінюючи електричну провідність нейронів. З іншого боку, збільшення об'єму мембран, як і вихід зі стану анестезії при підвищенні гідростатичного тиску, були виявлені дещо пізніше [40]. Збільшення анестетичних вимог при зростанні температури (і відповідно, об'єму мембрани) чітко контрастує з даною гіпотезою, як і той факт, що не всі жиророзчинні агенти викликають анестезію, а також нелінійність характерної для деяких анестетиків кривої зворотньо-пропорційної тиску. На сьогодні гіпотеза критичного об'єму вважається занадто простим поясненням стану анестезії [36].

На основі даних про те, що інгаляційні анестетики переривають нейронну передачу, яка є не що інше, як рух йонів на рівні нейронної мембрани, остання і вважається первинним місцем дії. Можливими зонами такого переривання на молекулярному рівні може бути неполярна внутрішня частина біфосфоліпідного шару, гідрофобні ділянки білків всередині або зовні цього подвійного шару або прошарок між ліпофільними зонами та внутрішніми мембранними білками. Існує кілька теорій стосовно змін у структурі нейронної мембрани (зміна структури мембрани або її фізичного стану), але більшість сучасних авторів сходяться на думці, що основною є дія інгаляційних анестетиків на білки нейронних мембран, які пропускають потоки йонів під час проникнення через мембрану [29, 30, 36, 37, 41-45]. Проте, досі невідомо, як саме діють молекули анестетика: первинно – шляхом непрямого ушкодження оточуючих ліпідів, або ж безпосередньо, зв'язуючи білки каналців. Можливо, знерухомлення тварини пояснюється зв'язуванням зі специфічними білками каналців (рецептори гамма-аміноМАКляної кислоти (ГАМК А) [46], глутамату [45], нікотину ацетилхоліну [47]), в той час як виключення свідомості реалізується через різні неспецифічні молекулярні механізми [29].

### Севофлуран

**Історична довідка** – прототипи *севофлурану* синтезовано Б.М. Реганом у 1968 році. Дані про його відкриття не публікувались до 1971 року [48], а під час перших випробувань препарат виявляв виразний токсичний ефект (що, як пізніше було виявлено, був наслідком неправильного протоколу досліджень) [49]. Власником винаходу стала компанія Маруйші (Maruishiy), Японія, і надалі препарат, який побачив світ у 1990 р., вперше адаптували до застосування у гуманній анестезії. Протягом наступних трьох років *севофлуран* було застосовано більш як 1000000 людей. Наступною права на виробництво *севофлурану* отримала компанія Еббот (Abbott), яка продовжила його дослідження і у 1994 р. випустила *севофлуран* у США. Результати перших досліджень щодо застосування *севофлурану* коням було опубліковано у 1994 р. Айдою із співавт. у Японії [50].

**Фізико-хімічні властивості** – ряд фізико-хімічних властивостей *севофлурану* описані у таблиці 1. *Севофлуран* структурно подібний до *ізофлурану* та *енфлурану* (таблиця 1) і, відповідно, має ряд спільних фізико-хімічних властивостей. Тиск пари даного газу дозволяє використовувати конвенційну температурокомпенсаторну технологію випаровування, для нього придатні комерційні інгалятори галотану та ізофлурану. *Севофлуран* є нестабільним у більшості вуглекислих абсорбентів, що призводить до утворення ряду сполук. Найважливішою з них є сполука А, яка являє собою галоалкан з потенційною нефротоксичністю (див. розділ "Взаємодія з CO<sub>2</sub>-абсорберами"). Продукція монооксиду вуглецю при взаємодії *севофлурану* з вуглекислим газом не суттєве [51]. Коефіцієнт

співвідношення крові та газу, який є показником розчинності у певному середовищі, для *севофлурану* – 0,69 (див. таблицю 2) є значно нижчим, ніж у галотану та *ізофлурану*. Тому, за однакових умов даний препарат буде значно швидше проявляти свою активність, інтенсивніше виводитись, а порівняно з вищезгаданими речовинами, глибину анестезії *севофлураном* набагато легше моделювати. Ці переваги були підтверджені рядом досліджень, що продемонстрували швидке та плавне виведення з *севофлуранової* анестезії дорослих тварин і людей [52-58]. Тим не менше, у ряді досліджень виявилось, що післянаркозне збудження у дітей частіше виникало після застосування *севофлурану*, аніж *галотану* [59-61], хоча Рід та ін. [62] не знайшли ніяких відмінностей між перебігом введенням та виведенням з наркозу при застосуванні *ізофлурану* та *севофлурану* при застосуванні їх лошатам.

**Вплив на ЦНС** – вплив *севофлурану* на нервову систему є менш вираженим, ніж у *галотану* чи *ізофлурану*, але за даною характеристикою він переважає *десфлуран*, *оксид азоту* або *ксенон*, що видно із значень МАК (таблиця 4). *Севофлуран*, як і інші леткі анестетики, спричинює дозозалежне генералізоване пригнічення ЦНС, що видно з різкої супресії піків електроенцефалограми (ЕЕГ), але іноді виникає потреба у концентрації більше 2 МАК (у собак та кролів) [11]. Крім того, біспектральний індекс (БСІ – величина, яка відображає пригнічення ЦНС за показниками ЕЕГ, (у ветеринарній медицині показники БСІ не стандартизовані), досить добре корелює з дозами *севофлурану* для собак [63]. Як і інші газові анестетики, *севофлуран* індукує дозозалежне зниження опору церебральних судин та рівня метаболізму [64, 65]. Тому він може збільшити притік церебральної крові (в меншій мірі, ніж галотан [66]) та внутрішньочерепний тиск в такій самій мірі як *ізофлуран*, хоча останньому можна запобігти за допомогою гіпокапнії [67, 68]. Доведено, що під час анестезії *севофлураном* зберігається активність ключових механізмів церебральної ауторегуляції [69]. *Севофлуран* не викликає судом [49,65].

**Вплив на серцево-судинну систему** – *севофлуран* проявляє дозозалежну пригнічувальну дію на серцево-судинну систему у такій самій мірі, як і *ізофлуран*, за виключенням позитивного хронотропного впливу, повідомлення про який періодично зустрічаються у літературі [11, 52, 54, 57, 70-75]. Більшість цієї інформації стосується експериментів на інших видах тварин, але це актуально і щодо коней. *Севофлуран* знижує серцевий викид, системний судинний опір, артеріальний кров'яний тиск та легеневий артеріальний тиск [76]. Тим не менше, даний вплив залежить від тривалості анестезії, зокрема, при подовженні анестезії артеріальний тиск може зрости [77], як при застосуванні галотану [78]. Для *севофлурану* не характерна аритмогенність, яка спостерігається у галотану [79].

**Вплив на систему органів дихання** – для *севофлурану* характерне дозозалежне пригнічення респіра-

торної системи в такій же степені, що й *ізофлурану* [6, 80]. Обидва препарати, *севофлуран* та *ізофлуран*, призводять до значного зростання  $\text{PaCO}_2$ , зниження рН та вентиляційної реакції на гіперкапнію у порівнянні з *галотаном* [71, 81]. Зниження частоти дихання і хвилинного об'єму порівняно з *галотаном* також більш виразні [50, 52, 73, 74, 82].

**Біотрансформація** – *севофлуран* піддається помірному метаболізму (5%, таблиця 5). Дуже незначна кількість препарату втрачається через шкіру, через хірургічні отвори, з сечею та фекаліями [83], і тому кількість введеної речовини залишається майже незмінною (як і для багатьох інших летких речовин). У більшості опублікованих даних йдеться про результати клінічних досліджень на людях та лабораторних тваринах, а тому невідомо, чи існують суттєві особливості метаболізму газоподібних препаратів у коней. Тим не менше, відомо, що зоною метаболізму *севофлурану* є ендоплазматичний ретикулум (ЕР) гепатоцитів [84]. Основний шлях метаболізму реалізується цитохромною ензимною системою P450, причому більш селективно, ніж для інших летких анестетиків [85, 86]. Ізоформа 2E1 цитохрому P450 каталізує розщеплення *севофлурану* до неорганічного фтору (F) та гексафлуороізопропанолу (ГФІП, який потім підпадає під вплив глюкоронідази та виводиться через нирки) у співвідношенні 1:1 [87, 88]. Дана метаболічна реакція є дозозалежною (МАС-години) [70, 89]. Дефлуорацію *севофлурану* можна прискорити введенням ферменту на фоні попереднього введення фенобарбіталу [90], фенітоїну [91], ізоніазиду [92] та етилового спирту [93].

**Вплив на печінку** – даних про прямий вплив *севофлурану* на печінку недостатньо. Тим не менше, циркуляція крові та кровоток у портальній та печінковій артеріях лише в незначній мірі підпадають під генералізований процес пригнічення серцево-судинної системи [94]. Не дивлячись на потенційну гепатотоксичність ГФІП, при застосуванні *севофлурану* жодного разу не спостерігалось раптового ураження або некрозу печінки, можливо тому, що ГФІП настільки метаболізується глюкуронідазою, що токсична дія не встигає проявитися [80, 95]. Тим не менше, у людей після застосування *севофлурану* періодично фіксується помірна печінкова дисфункція, про що свідчить незначне збільшення концентрації ферментів у сироватці крові [96, 97]. Проте, контрольовані дослідження жодного разу не виявили потенціалу *севофлурану* щодо клінічно значимого пригнічення функції печінки у людей [98, 99], цей результат також підтверджений результатами одного дослідження на конях [100].

**Вплив на нирки** – слід мати на увазі два продукти розпаду *севофлурану* з потенційною нефротоксичністю: сполука А та неорганічний фтор. Перші результати були отримані при вивченні реакції *севофлурану* із висушеними теплими ( $> 40^\circ \text{C}$ ) абсорбентами  $\text{CO}_2$ , які містили сильні луги. Було продемонстрована тенденція до виникнення некрозу ниркових каналців у

344 мишей лінії Фішера під впливом дози 50 ч./хв. протягом трьох годин [19], що змусило рекомендувати максимальну дозу для людини на рівні двох МАК-годин короткотривалої анестезії. У країнах ЄС обмежень кількості свіжого газу, який може бути застосований для анестезії людини, немає (за потребою, відповідно до конкретного клінічного випадку). Концентрація, необхідна для виникнення значних ушкоджень нирок є обернено пропорційною до тривалості анестезії [101]. Проте, ряд досліджень Н. Bito та К. Ikeda [102-104] з використанням абсорберів з гідроксидом натрію та барію не показали ніякого токсичного впливу, характерного для сполуки А навіть після пролонгованої анестезії (до 18,6 МАК-годин), а концентрація сполуки А у цих дослідках складала відповідно 30; 46,5 та 60,78 ч./хв. С. Goeters та ін. [105] визначали показник концентрації сполуки А до 57 ч./хв. протягом двох годин анестезії (0,5 л/хв.), при цьому будь-яких відчутних змін у функціонуванні нирок та печінки не встановлено. Е. І. Eger та ін. [106], після 10 МАК-годин анестезії із застосуванням *севофлурану* з подачею свіжого газу 2 л/хв. виявили сполуку А у концентрації до 56 ч./хв. В даному випадку *севофлуран* застосовувався для усунення ушкоджень ниркового клубочка (з альбумінурією), проксимальних каналців (з глюкозурією, збільшенням показника сечової альфа-глутатіон-S-трансферази) та дистальних каналців (із збільшенням показника сечової гамма-глутатіон-S-трансферази).

Жодні з клінічних досліджень на людях не виявили значних змін концентрацій азоту сечовини, креатиніну сироватки крові або здатності концентрувати сечу нирками після застосування *севофлурану* порівняно з іншими інгаляційними анестетиками. Це також стосується досліджень, які проводилися Е. Р. Steffey на конях [100].

Іншим продуктом розпаду *севофлурану* є неорганічний фтор (таблиця 5), причому, доведено, що рівень фтору у сечі зростає після застосування *севофлурану* для анестезії як у людей [11, 86, 95], так і коней [82, 100] та інших видів тварин [18]. Нефротоксичність даної сполуки не встановлена, навіть при застосуванні завищених концентрацій. Токсичність фтору при підвищених його концентраціях у сироватці більшості дослідників пов'язує з метоксифлураном та у меншій мірі з енфлураном. Е. Kharasch та ін. [107], висунули гіпотезу, що це пов'язано з нестачею іонізації фтору нирковим цитохромом P450 2E1 при застосуванні метоксифлурану та енфлурану у порівнянні з *севофлураном*.

**Вплив на скелетну мускулатуру** – *севофлуран* обумовлює розслаблення скелетної мускулатури і блокування передачі нервових імпульсів до м'язів, ідентичне *ізофлурану* [108, 109]. *Севофлуран*, як і інші інгаляційні анестетики, може викликати гіпертермію у тварин [110] та людини [111].

**Інші прояви** – *севофлуран* знижує капілярну фільтрацію у мікроциркуляторному руслі, тим самим зменшуючи вихід рідин у інтерстиціальний простір [112].

Далі буде. Продовження у № 2(18) 2007 р.